



VI

REPORT ITALIANO

sugli **ADVANCED THERAPY**

MEDICINAL PRODUCTS

- OTTOBRE 2023 -



Prefazione a cura
del Sottosegretario alla Salute
On. Marcello Gemmato

Autori (in ordine alfabetico)

Marzia Bonfanti
Pier Luigi Canonico
Valentina Di Gennaro
Claudio Jommi
Riccardo Lucatorto
Chiara Lucchetti
Fulvio Luccini
Marianna Morani

PREFAZIONE

È con piacere che ho voluto firmare la Prefazione della VI edizione del Report Italiano sulle Terapie Avanzate, redatto da ATMP Forum.

La pubblicazione di un Report annuale che identifichi lo stato dell'arte, sia a livello regolatorio che tecnico-scientifico, di tutte le terapie avanzate a livello nazionale, è scaturita dall'esigenza raccolta da ATMP Forum da parte di tutti gli attori di sistema, per agevolare e stimolare nel concreto il dibattito rispetto alla incredibile potenzialità che l'avvento di questo nuovo approccio terapeutico costituisce e, ancor più, rappresenterà nel prossimo futuro.

Infatti, gli ATMP rappresentano una concreta speranza di cura, spesso definitiva, per patologie gravi, invalidanti e a volte anche rare e ultra-rare, oltre che una delle sfide più importanti per la sostenibilità del nostro Servizio Sanitario Nazionale.

Il Ministero della Salute, del quale ho l'onore di essere Sottosegretario, nella presentazione delle proprie Linee Programmatiche, ha sottolineato come nel Piano nazionale per gli investimenti complementari sia stata prevista la costituzione di una rete coordinata di centri per il trasferimento tecnologico, di tre *hub* di *life science*, (in materia di Terapie avanzate, Diagnostica avanzata e *Digital health* per la medicina di prossimità) e ha, già, istituito un Tavolo Tecnico sulle Terapie Avanzate.

Inoltre, lo stesso Piano Nazionale Malattie Rare, recentemente approvato, si impegna a promuovere studi per lo sviluppo delle terapie avanzate per le malattie orfane.

Il mio impegno è quello di continuare a supportare la ricerca italiana, la cui autorevolezza ha reso possibile rendere l'Italia un Paese "apripista" in tale ambito, per favorire l'implementazione di percorsi virtuosi e funzionali a garantire ai pazienti tutte le opzioni terapeutiche più innovative.

Sottosegretario alla Salute

On. Marcello Gemmato



INDICE

| | |
|--|--------------|
| DEFINIZIONI | PAG 5 |
| ACRONIMI | 7 |
| INTRODUZIONE | 13 |
| 1 12 MESI DI ATMP | 14 |
| 2 LA RICERCA E LA SPERIMENTAZIONE DEGLI ATMP: TRA INNOVAZIONI, SFIDE ED OPPORTUNITÀ | 19 |
| 2.1 LE NUOVE FRONTIERE DELLA RICERCA | 19 |
| 2.2 LA PROMOZIONE DEGLI STUDI CLINICI IN ITALIA | 34 |
| 2.3 STRUMENTI ED INCENTIVI A SUPPORTO DELLA RICERCA | 40 |
| 3 STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO DEGLI ATMP IN EUROPA: UPDATE 2023 | 47 |
| 3.1 GLI ATMP IN NUMERI | 47 |
| 3.2 GLI ATMP APPROVATI IN EUROPA | 49 |
| 3.3 GLI ATMP RITIRATI PRIMA DELL'APPROVAZIONE COMMERCIALE | 58 |
| 3.4 GLI ATMP IN VALUTAZIONE DA PARTE DEL CAT | 59 |
| 3.5 LO STATO DI ACCESSO DEGLI ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI | 60 |
| 4 TERAPIE AVANZATE: USO, ACCESSO E DISPONIBILITÀ IN ITALIA | 65 |
| <i>a cura dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Settore HTA ed Economia del Farmaco</i> | |
| 4.1 INTRODUZIONE | 65 |
| 4.2 METODI | 65 |
| 4.3 RISULTATI | 66 |
| 4.4 CONCLUSIONI | 87 |
| 5 LA PROGRAMMAZIONE E LA GESTIONE REGIONALE DELL'ACCESSO AGLI ATMP | 89 |
| 5.1 INTRODUZIONE | 89 |
| 5.2 IL PUNTO DI PARTENZA: RISULTATI DELLA SURVEY | 93 |
| 5.3 VALORIZZAZIONE DEI DATI ISTITUZIONALI E DELL'HORIZON SCANNING AI FINI DELLA PROGRAMMAZIONE | 100 |
| 5.4 ALTRI STRUMENTI PER MIGLIORARE ED ANTICIPARE IL FLUSSO INFORMATIVO UTILE ALLA PREPARAZIONE REGIONALE ALL'ARRIVO DI NUOVI ATMP | 104 |
| 5.5 OTTIMIZZAZIONE DELLA GESTIONE ECONOMICO-FINANZIARIA | 106 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 6 | IL COINVOLGIMENTO DEL PAZIENTE SUI PERCORSI DI CURA CON ATMP | 111 |
| | 6.1 LA GESTIONE DELLE ASPETTATIVE DEI PAZIENTI | 111 |
| | 6.2 L'INFORMAZIONE SUI PERCORSI DI CURA | 115 |
| 7 | LA PROIEZIONE DI SPESA PER GLI ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI | 119 |
| | 7.1. RAZIONALE | 119 |
| | 7.2. DESCRIZIONE DEL MODELLO | 120 |
| | 7.3. ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA PER ATMP PER IL PERIODO 2024-2028 | 126 |
| | 7.4. IMPATTO SUL FONDO FARMACI INNOVATIVI | 131 |
| | 7.5 CONCLUSIONI | 132 |
| 8 | CONCLUSIONI | 151 |
| 9 | RINGRAZIAMENTI | 155 |
| 10 | INDICE DELE FIGURE | 159 |
| 11 | INDICE DELLE TABELLE | 161 |
| 12 | BIBLIOGRAFIA | 163 |

DEFINIZIONI

I prodotti medicinali per terapia avanzata (*Advanced Therapy Medicinal Product*, ATMP) costituiscono una classe innovativa ed eterogenea di biofarmaci. Il quadro legale, normativo e regolatorio per gli ATMP nell'Unione Europea è stato stabilito dalla Commissione Europea nel 2007 (Regolamento CE n. 1394/2007)^[1]. Questa classe di medicinali comprende^[1]:

- ✓ **medicinali per la terapia genica** (*Gene Therapy Medicinal Product*, GTMP): terapie costituite da un principio attivo che include o è costituito da un acido nucleico ricombinante utilizzato o somministrato nell'uomo allo scopo di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica oppure terapie con effetto terapeutico, profilattico o diagnostico, direttamente correlato alla sequenza di acido nucleico ricombinante che contiene, o al prodotto dell'espressione genica di tale sequenza;
- ✓ **medicinali per la terapia cellulare** (*Cellular Therapy Medicinal Product*, CTMP): prodotto biologico che contiene o consiste in cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una manipolazione sostanziale (ad esempio espansione delle cellule (in coltura, ex-vivo), differenziazione e/o attivazione con fattori di crescita, modifica ex-vivo delle cellule, *editing* del genoma)^[2] in modo che siano state alterate le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali rilevanti per l'uso clinico previsto, o di cellule o tessuti che non sono destinati a essere utilizzati per le stesse funzioni originarie nell'organismo oppure prodotto biologico presentato come avente proprietà per (o essere utilizzato o somministrato a) esseri umani al fine di trattare, prevenire o diagnosticare una malattia esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti;
- ✓ **prodotti di ingegneria tissutale** (*Tissue Engineered Product*, TEP): prodotti che contengono o consistono in cellule o tessuti (di origine umana o animale; vitali o non vitali) ingegnerizzati oppure è una terapia presentata come avente proprietà per (o è usata o somministrata nell'uomo al fine di) rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano.
- ✓ **prodotti combinati** (qualsiasi dispositivo medico combinato con TEP, CTMP o GTMP).

L'organo dell'EMA attualmente deputato alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia degli ATMP ed a seguirne gli sviluppi scientifici è il *Committee for Advanced Therapies* (Comitato per le Terapie Avanzate, CAT). Oltre a ciò, l'ente è incaricato di valutare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per gli ATMP e fornisce raccomandazioni scientifiche per la classificazione delle terapie avanzate^[3].

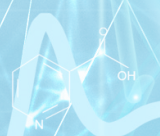
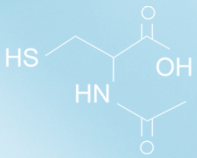
ACRONIMI

- AADC** *Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase*, L-aminoacido decarbossilasi aromatica
- AAV** *Virus adenoassociati, Adeno-associated viruses*
- AAV5** *AAAdeno-associated viruses*, Virus adeno-associato del sierotipo 5
- 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
- AF** Anemia di Fanconi
- AIC** Autorizzazione all'Immissione in Commercio
- AIFA** Agenzia Italiana del Farmaco
- AIOM** Associazione Italiana di Oncologia Medica
- ALL** *Acute Lymphocytic Leukemia*, Leucemia Linfoblastica Acuta
- AMD** *Age-related Macular Degeneration*, Degenerazione maculare correlata all'età
- AML** *Acute Myeloid Leukemia*, Leucemia mieloide acuta
- AMNOG** *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz*, Atto sulla Riforma del Mercato per i Medicinali
- APRE** Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea
- ARSA** *Arylsulfatase A*, Arilsulfatasi A
- ASMR** *Amélioration du Service Médical Rendu*, Miglioramento del servizio medico reso
- ATMP** *Advanced Therapies Medicinal Products*, Prodotti medicinali di terapia avanzata
- AV** *Adenovirus*
- BCG** *Bacillo di Calmette-Guérin*
- BTK** *Bruton's Tyrosine Kinase*, Tirocin chinasi di Bruton
- CAA** *Commercial Access Agreement*, Accordo di accesso commerciale
- CAGR** *Compound annual growth rate*, Tasso composto di crescita annuo
- CALD** *Cerebral Adrenoleukodystrophy*, Adrenoleucodistrofia cerebrale
- CAR** *Chimeric Antigen Receptor*, Recettore chimerico dell'antigene
- CAT** *Committee for Advanced Therapies*, Comitato per terapie avanzate
- CDA** Consiglio Di Amministrazione
- CE** Comitati Etici
- Cellule NK** *Cellule Natural Killer*
- CHMP** *Committee for Medicinal Products for Human Use*, Comitato per i medicinali ad uso umano

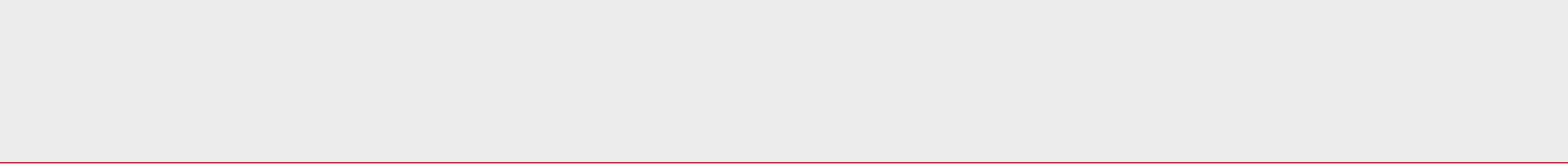
- CIK** *Cytokine Induced Killer*, Cellule killer indotte da citochine
- CIS** Carcinoma in situ
- CMA** *Conditional Marketing Authorization*, Autorizzazione all'immissione in commercio condizionale
- CPR** Comitato Prezzi e Rimborso
- CRISPR** *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, Gruppi di brevi ripetizioni palindromiche regolarmente intercalate
- CRS** *Cytokine release syndrome*, Sindrome da rilascio di citochine
- CT** *Commission de la transparence*, Commissione della trasparenza
- CTS** Commissione Tecnico Scientifica
- DEB** *Dystrophic Epidermolysis Bullosa*, Epidermiolisi bollosa distrofica
- DG** Direttore Generale
- DLBCL** *Diffuse Large B Cell Lymphoma*, Linfoma diffuso a grandi cellule B
- DM** Dispositivo Medico
- DNA** *DeoxyriboNucleic Acid*, Acido desossiribonucleico
- DPC** Distribuzione per conto
- DPI** Dispositivi di Protezione Individuale
- DRG** *Diagnosis Related Groups*, Raggruppamento omogeneo di diagnosi
- DS** Direttore Sanitario
- dsDNA** *Double Strand DNA*, DNA a doppio filamento
- EBV+ PTL** *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
- 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
- FSN** Fondo Sanitario Nazionale
- GAG** Glicosaminoglicani
- G-BA** *Gemeinsamer bundesausschuss*, Comitato federale congiunto
- GDPR** *General Data Protection Regulation*, Regolamento generale sulla protezione dei dati
- GU** Gazzetta Ufficiale
- GvHD** *Graft versus Host Disease*, Malattia del trapianto contro l'ospite

- HAS** *Haute Autorité de Santé*, Autorità sanitaria francese
- HLA** *Human Leukocyte Antigen*, Antigene leucocitario umano
- HS** *Heparan Sulfate*, Eparansolfato
- HS** *Horizon Scanning*
- HSCT** *Hematopoietic Stem Cell Transplant*, Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
- HST** *Highly Specialized Technologies*, Tecnologie altamente specialistiche
- HSV-1** *Herpes Simplex Virus di tipo 1*
- HTA** *Health Technology Assessment*, Valutazione della tecnologia sanitaria
- ICRS** *International Cartilage Repair Society*, Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni
- IFN α 2b** *Human Interferon α 2*, Interferone umano di tipo α 2
- IL2RG** *Interleukin 2 Receptor subunit gamma*, Subunità gamma del recettore dell'interleuchina 2
- IMI** *Innovative Medicines Initiative*, Iniziativa per i medicinali innovativi
- JCA** *Joint Clinical Assessment*, Valutazione Clinica Congiunta
- kb** kilobase (unità di misura del DNA corrispondente a 1000 nucleotidi)
- LBCL** *Large B Cell Lymphoma*, Linfoma a grandi cellule B
- LPLD** *Lipoprotein Lipase Deficiency*, Deficit familiare di lipasi lipoproteica
- LV** *Lentivirus*
- LVV** *Lentiviral Vector*, Vettore lentivirale
- MA** *Marketing Authorization*, Autorizzazione all'immissione in commercio
- MAA** *Managed Access Agreement*, Accordo di accesso condizionato
- MCL** *Mantle Cell Lymphoma*, Linfoma a cellule mantellari
- MEA** *Managed Entry Agreement*, Accordo di accesso condizionato
- MLD** *Metachromatic Leukodystrophy*, Leucodistrofia metacromatica
- MOGM** Microrganismi geneticamente modificati
- NICE** *National Institute for Health and Care Excellence*, Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale
- nm** nanometri
- NMIBC** *Non-muscle-invasive Bladder Cancer*, Tumore alla vescica non muscolo-invasivo
- NUB** *Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode*, Nuovo esame / procedura
- PALM** *Pediatric Acute Leukemia of Myeloid origin*, Leucemia acuta pediatrica di origine mieloide
- PAS** *Patient Access Scheme*, Schema di accesso per il paziente
- PDTA** Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale

- PDTAP** Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato
- PEG** Polietilenglicole
- PEI** polietilenimina
- PMBCL** *Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma*, Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B
- PMI** Piccole e Medie Imprese
- PPP** Partnership Pubblico-Privata
- PREMS** *Patient-Reported Experience Measures*, Indagine sull'esperienza del ricovero ospedaliero
- PRIME** *PRiority MEDicines*, Medicinali prioritari (programma EMA per supportare lo sviluppo di medicinali innovativi)
- R&S** Ricerca e Sviluppo
- Rb** Retinoblastoma
- rGMB** *Recessive Glioblastoma*, Glioblastoma recessivo
- RNA** *Ribonucleic Acid*, Acido ribonucleico
- RWE** *Real World Evidence*, Evidenza ottenuta dai dati raccolti nel mondo reale
- SC** Sperimentazioni Cliniche
- SGSH** *N-sulfoglucosamin-sulfohydrolase*, N-sulfoglucosamina sulfoidrolasi
- SMA** *Spinal Muscular Atrophy*, Atrofia Muscolare Spinale
- SMR** *Service Médical Rendu*, Servizio medico reso
- SOC** *Standard of Care*, Standard di cura
- ssDNA** *Single Strand DNA*, DNA a singolo filamento
- SSN** Servizio Sanitario Nazionale
- TALEN** *Transcription Activator-Like Effector Nucleases*, Nucleasi effettrici simili ad attivatori di trascrizione
- TIL** *Tumor-Infiltrating Lymphocytes*, Linfociti infiltranti il tumore
- TRUCK** *T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing*, cellule T reindirizzate per l'uccisione mediata da citochine universali
- TURBT** *Trans Urethral Resection Bladder Tumor*, Resezione trans uretrale del tumore della vescica
- VEGF** *Vascular Endothelial Growth Factor*, Fattore di crescita dell'endotelio vascolare
- XSCID** *X-linked Severe Combined Immunodeficiency*, Immunodeficienza grave combinata legata all'X
- ZFN** *Zinc-finger nucleases*, Nucleasi a dita di zinco



PULSE 82 SBD 125



INTRODUZIONE

Le terapie avanzate (ATMP) rappresentano la frontiera avanzata della ricerca e delle possibilità terapeutiche per un numero ancora imprecisato di malattie.

Le grandi speranze che si intravedono pongono anche molte sfide a cui la società nel suo insieme deve dare risposte spesso mai sperimentate prima.

Le terapie avanzate sono commercializzate ormai da diverso tempo in Italia ed abbiamo progressivamente imparato che i temi più dibattuti, la definizione del loro valore nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), il rapporto tra valore e costo e la sostenibilità finanziaria, sono tuttora temi molto rilevanti. Esistono, tuttavia, altri aspetti che non possono essere trascurati, quali la sostenibilità per le aziende produttrici, la corretta informazione al paziente sul percorso di cura e la gestione delle aspettative, la gestione della logistica, la gestione dell'accesso a livello regionale, l'impatto organizzativo sui centri erogatori e sul percorso del paziente, la gestione della mobilità interregionale.

Questo richiede una visione ampia su approcci innovativi per garantire l'accesso dei pazienti alle ATMP avendone rigorosamente valutato il valore, per gestirne al meglio l'utilizzo, per valorizzare ricerca ed attività sperimentale, in una logica di fattiva collaborazione tra tutte le parti interessate.

Il report dell'ATMP Forum, nella sua sesta edizione, affronta diverse tematiche, dallo stato dell'arte dell'accesso in Italia a confronto con altri Paesi Europei, ai tempi di negoziazione di prezzo e rimborso all'impatto sulla spesa, dalle principali novità in materia di ricerca e sviluppo, alle problematiche di accesso regionale. Questa edizione include anche i risultati di due nuove iniziative di ATMP Forum, una dedicata all'accesso regionale delle ATMP ed alle possibili azioni per rendere più efficiente tale accesso ed una dedicata agli ambiti di contributo dei pazienti e delle relative associazioni all'ottimizzazione del percorso di cura. Un'altra novità del presente documento è l'importante contributo dato da diversi soggetti. Oltre al Comitato Direttivo del Forum, AIFA, ricercatori, clinici, regioni, associazioni pazienti, aziende produttrici, associazioni di categoria, economisti, farmacologi, farmacisti hanno lavorato sul report. Si tratta di oltre 70 persone con competenze diverse, che hanno dedicato tempo, idee ed hanno scambiato informazioni per fare del report il documento di riferimento per tutti coloro che, a vario titolo, sono coinvolti nel mondo delle ATMP. A loro tutti va un sentito ringraziamento.

IL COMITATO DIRETTIVO ATMP FORUM

Pier Luigi Canonico, Claudio Jommi, Fulvio Luccini

1. 12 MESI DI ATMP (OTTOBRE 2022 - SETTEMBRE 2023)

Il mondo degli ATMP è stato teatro di significativi sviluppi negli ultimi 12 mesi, caratterizzati da una serie di movimenti industriali su scala globale e da iniziative politiche di spicco nell'ambito nazionale. Questi eventi non solo hanno plasmato il panorama degli ATMP a livello internazionale, ma hanno anche avuto un impatto tangibile sulla direzione dello sviluppo e dell'adozione di queste innovative terapie nel nostro Paese.

Questo capitolo si propone di esplorare gli avvenimenti chiave che hanno caratterizzato il settore degli ATMP nell'anno appena trascorso, fornendo un quadro delle nuove terapie/indicazioni approvate, dei principali cambiamenti industriali e delle iniziative politiche che hanno influenzato il contesto.

Mentre le dinamiche relative all'approvazione di nuove terapie sia a livello europeo che italiano hanno dimostrato una limitata evoluzione, emerge invece una predominanza di movimenti industriali: stiamo assistendo ad una crescente tendenza verso alleanze commerciali, fusioni ed acquisizioni tra piccole aziende biotecnologiche e grandi imprese farmaceutiche. Nel settore degli ATMP, queste *partnership* strategiche sono emerse come una risposta alle sfide complesse e agli elevati costi associati allo sviluppo e alla commercializzazione degli ATMP. Le piccole aziende *biotech* spesso detengono competenze scientifiche di punta e agili capacità di innovazione, mentre le *big pharma* dispongono di risorse finanziarie considerevoli, solide competenze regolatorie e una vasta presenza globale.

Tali alleanze commerciali consentono alle piccole aziende di accedere a finanziamenti e risorse di ricerca fondamentali per portare avanti i loro promettenti candidati terapeutici attraverso le fasi di sviluppo clinico, mentre le grandi aziende farmaceutiche beneficiano delle nuove opportunità di crescita e della diversificazione del loro portafoglio terapeutico.

Dal punto di vista nazionale, la politica italiana sta mostrando un interesse crescente per queste terapie: l'istituzione del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni relative agli ATMP – istituito nel 2022 e ufficialmente operativo da febbraio 2023 - e la costituzione del Tavolo Tecnico per le Terapie Avanzate presso il Ministero della Salute rappresentano passi significativi nel panorama dell'evoluzione comprensiva delle terapie avanzate.

Il Comitato Etico Nazionale svolge un ruolo cruciale nell'assicurare che le sperimentazioni cliniche degli ATMP rispettino rigorosi standard etici e regolamentari. La sua creazione evidenzia l'importanza di garantire che queste terapie siano sottoposte a una rigorosa valutazione per garantire la sicurezza dei pazienti e l'efficacia dei trattamenti. Questo organo di supervisione contribuisce anche a rafforzare la cultura medica promuovendo la formazione e la sensibilizzazione sul tema.

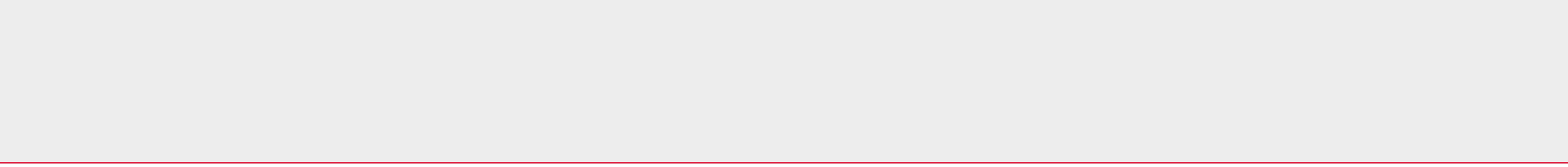
Allo stesso tempo, la costituzione del Tavolo Tecnico per le Terapie Avanzate è un segnale positivo dell'impegno delle autorità italiane nel sostegno e nella promozione delle terapie avanzate in Italia. Questo tavolo riunisce un *panel* di esperti in materia scientifica, economica e statistica, regolatori e rappresentanti dell'industria, con l'obiettivo di collaborare per affrontare le sfide uniche associate agli ATMP, come la complessità delle tecnologie e delle strategie di sviluppo, la sostenibilità dei costi e le complesse questioni regolatorie. La sua formazione indica indubbiamente un'attenzione crescente alla creazione di un ambiente favorevole per l'innovazione terapeutica in Italia.

La **Tabella 1.1** illustra gli avvenimenti chiave dell'ultimo anno, consentendo una visione delle dinamiche che stanno ridefinendo il panorama delle terapie avanzate in Italia e nel mondo. In questo contesto in evoluzione, è evidente che gli ATMP stanno guadagnando un ruolo sempre più centrale nella medicina contemporanea, promettendo nuove speranze per i pazienti e aprendo opportunità di crescita e sviluppo per l'industria biotecnologica e farmaceutica. Resta ancora da determinare l'evoluzione futura di queste tendenze e come l'Italia e la comunità globale affronteranno le sfide e sfrutteranno le opportunità presentate da questa rivoluzione terapeutica.

TABELLA 1.1 • Eventi rilevanti nel mondo ATMP in Italia, in Europa e nel mondo (Ottobre 2022 – Settembre 2023)

| | OTTOBRE 2022 | NOVEMBRE 2022 | DICEMBRE 2022 | GENNAIO 2023 | FEBBRAIO 2023 | MARZO 2023 |
|---------------|--|--|---|---|--|--|
| ITALIA | <p>TERAPIE: Ripartizione del fondo finalizzato alle malattie rare della retina, con particolare attenzione alle distrofie retiniche ereditarie (GU 231 del 03/10/2022)</p> <p>GRUPPI E COOPERAZIONI: La coalizione VITA propone al Parlamento Europeo di riclassificare la spesa per agli ATMP come un investimento</p> | <p>INDUSTRIA: Chiesi Farmaceutici ritira il supporto finanziario ad Holostem. La società verrà liquidata</p> | | <p>RICERCA & SPERIMENTAZIONI: Nasce la Rete Italiana PALM (<i>Pediatric Acute Leukemia of Myeloid origin</i>), la nuova Rete nazionale di istituti specializzati in campo oncematologico coordinata dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e sostenuta con oltre 3 milioni di euro da Fondazione Umberto Veronesi ETS. L'attività terapeutica cardine della Rete "PALM" è l'avvio della sperimentazione clinica della prima terapia genica con cellule CAR-NK</p> | <p>INDUSTRIA: Genenta Sciences stringe un accordo di sviluppo e produzione con AGC Biologics per la terapia immunogenica per il glioblastoma multiforme</p> <p>GRUPPI E COOPERAZIONI: Prima riunione operativa del Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche relative agli ATMP</p> | <p>GRUPPI E COOPERAZIONI: Fondazione Telethon svolge un'audizione presso la Commissione Politiche dell'Unione Europea della Camera a proposito dell'esame della proposta di regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio sulle tariffe e degli oneri spettanti all'EMA</p> <p>TERAPIE: Scadenza innovatività Zolgensma</p> |
| EUROPA | | | <p>TERAPIE: La Commissione Europea concede in circostanze eccezionali Ebvallo (tabelecleucel) per il trattamento della PTLD EBV+</p> | <p>POLITICA: La Spagna seguirà il modello del NICE e richiederà ai produttori di farmaci di presentare valutazioni economiche sanitarie per accelerare il processo di HTA</p> | <p>TERAPIE: La Commissione Europea concede la CMA (<i>Conditional Marketing Authorization</i>) per Hemgenix (etranacogene dezaparvovec), la prima terapia genica per l'emofilia B</p> | |
| MONDO | <p>INDUSTRIA: Astellas stringe una <i>partnership</i> da 50 milioni di dollari con la <i>biotech</i> statunitense Taysha per lo sviluppo di terapie geniche</p> <p>INDUSTRIA: Kite Pharma (gruppo Gilead) stipula un accordo di licenza globale con la <i>biotech</i> statunitense Refuge <i>Biotechnologies</i> per lo sviluppo di una nuova generazione di CAR-T</p> | <p>TERAPIE: FDA approva Hemgenix di CSL Behring per l'emofilia B</p> <p>INDUSTRIA: AstraZeneca acquisisce la <i>biotech</i> Neogene Therapeutics per lo sviluppo delle CAR-T</p> | <p>INDUSTRIA: Kite Pharma (gruppo Gilead) stipula un accordo di collaborazione strategica per il co-sviluppo la co-commercializzazione di CART-ddBCMA per il trattamento del mieloma multiplo</p> <p>TERAPIE: FDA approva Adstiladrin per il trattamento del tumore alla vescica non muscolo-invasivo</p> <p>INDUSTRIA: <i>partnership</i> Collectis e Primera Therapeutics per lo sviluppo di terapie geniche per malattie genetiche mitocondriali</p> <p>INDUSTRIA: Kite Pharma (gruppo Gilead) acquisisce Tmunity Therapeutics per lo sviluppo di CAR-T di nuova generazione</p> | | | <p>INDUSTRIA: AbbVie stipula un accordo di collaborazione con Capsida Biotherapeutics per sviluppare terapie geniche per patologie rare dell'occhio con elevato <i>unmet need</i></p> <p>INDUSTRIA: Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics consolidano la propria collaborazione con un accordo da 330 milioni di dollari per accelerare lo sviluppo delle terapie iposensibili per il diabete di tipo 1 di Vertex</p> <p>INDUSTRIA: Novartis stringe una <i>partnership</i> da 25 milioni di dollari con Voyager Therapeutics per l'utilizzo di capsidi virali per lo sviluppo di terapie geniche per patologie neurologiche</p> |

| APRILE 2023 | MAGGIO 2023 | GIUGNO 2023 | LUGLIO 2023 | AGOSTO 2023 | SETTEMBRE 2023 | |
|--|-------------|---|--|---|--|--------|
| | | <p>INDUSTRIA: AAVantgarde Bio, biotech italiana, ottiene un finanziamento di 61 milioni di euro per sostenere la fase di sviluppo clinico delle sue terapie geniche ottenute grazie all'utilizzo delle piattaforme di vettori virali adeno-associati</p> <p>POLITICA: Istituzione Tavolo tecnico sulle Terapie Avanzate presso l'Ufficio di Gabinetto del Ministero della Salute</p> <p>POLITICA: Interrogazione parlamentare da parte dell'On. Loizzo al Ministro della Salute per la modifica dei criteri di accreditamento dei centri CAR-T al fine di ampliare il numero dei centri erogatori sul territorio</p> | <p>TERAPIE: Estensione di indicazione Kymriah per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica</p> | <p>TERAPIE: Riclassificazione Abecma in Classe C</p> | | ITALIA |
| <p>TERAPIE: La Commissione Europea concede l'estensione di indicazione a Breyanzi per il trattamento in 2L di pazienti affetti da linfoma a grandi cellule B (LBCL) con intenzione al trapianto</p> <p>TERAPIE: GenSight Biologics ritira la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Lumevoq (lenadogene nolparvec) per il trattamento della LHON</p> | | | | | | EUROPA |
| <p>INDUSTRIA: Accordo tra AstraZeneca e Revvity per l'utilizzo della piattaforma di editing genetico modulare (<i>pin-point</i>) di nuova generazione per lo sviluppo di terapie cellulari per il trattamento del cancro e delle malattie immuno-mediate</p> | | <p>TERAPIE: FDA approva Vyjuvek, la prima terapia genica topica e ridosabile per il trattamento dell'epidermolisi bollosa distrofica</p> <p>TERAPIE: FDA approva Elevidys, la prima terapia genica per la malattia di Duchenne</p> <p>TERAPIE: FDA approva Roctavian per il trattamento dell'emofilia A grave</p> <p>TERAPIE: FDA approva Lantidra per il trattamento di adulti con diabete di tipo 1 che non sono in grado di raggiungere il valore <i>target</i> di emoglobina glicata (HbA1c) a causa di ripetuti episodi di ipoglicemia grave, nonostante la gestione intensiva del diabete</p> <p>INDUSTRIA: Janssen stringe un accordo da 245 milioni di dollari con Cellular Biomedicine Group per lo sviluppo di terapie CAR-T per il trattamento di neoplasie a cellule B</p> | <p>INDUSTRIA: Astellas stringe un accordo con la <i>biotech</i> 4D Molecular Therapeutics per lo sviluppo di una terapia genica per il trattamento di patologie rare oftalmologiche</p> | <p>INDUSTRIA: Regeneron Pharmaceuticals acquisisce Decibel Therapeutics, accedendo così a programmi chiave di terapia genica sviluppati per combattere la perdita dell'udito</p> | | MONDO |
| | | | | | <p>GRUPPI E COOPERAZIONI: La Commissione Europea approva il trasferimento dell'AIC di Strimvelis per il trattamento dell'ADA-SCID dall'azienda Orchard Therapeutics a Fondazione Telethon</p> | |



2. LA RICERCA E LA SPERIMENTAZIONE DEGLI ATMP: TRA INNOVAZIONI, SFIDE ED OPPORTUNITÀ

Il mercato globale degli ATMP è stato stimato a 7,9 miliardi di dollari nel 2020 e si prevede che crescerà a un tasso di crescita annuale composto (*Compound Annual Growth rate, CAGR*) del 13,2% nei prossimi anni, raggiungendo i 21 miliardi di dollari entro il 2028^[4].

Alla luce di questa considerazione ed attraverso la raccolta di informazioni preliminari mediante *desk research* ed interviste ad esperti nel settore della ricerca clinica a livello scientifico e a livello industriale, il presente capitolo vuole fornire una panoramica delle future prospettive della ricerca su ATMP, analizzare le sfide, le opportunità e le strategie che sarebbe auspicabile attuare per promuoverla e sostenerla, con particolare *focus* sulla *partnership* pubblico-privato in Italia.

In particolare, la prima parte del capitolo si concentra sulla descrizione delle tecnologie emergenti e in evoluzione che stanno contribuendo allo sviluppo di ATMP sempre più sicuri ed efficaci mettendo in luce gli sforzi profusi della ricerca per migliorare la precisione e la specificità delle terapie, minimizzando gli effetti collaterali indesiderati e massimizzando l'efficacia clinica. In seguito si esegue un *focus* sullo stato delle sperimentazioni cliniche in Italia esplorando le sfide e gli ostacoli tipici del contesto italiano. Infine è presente una descrizione degli strumenti e degli incentivi disponibili sia a livello nazionale che europeo, che potrebbero agevolare gli investimenti e sostenere le aziende, in particolare le *start-up*, nello sviluppo di terapie avanzate innovative.

2.1 LE NUOVE FRONTIERE DELLA RICERCA

Nella precedente edizione del *Report*^[5], è stata condotta un'analisi delle sperimentazioni cliniche riguardanti le terapie avanzate in corso, da cui sono emersi 950 *record* di studi distribuiti su 15 diverse aree terapeutiche. Tra queste, l'area oncologica e l'ematologia oncologica hanno mostrato una particolare rilevanza ed è proprio in queste aree che la ricerca affronta quotidianamente le sfide più significative, con un'ottimizzazione delle tecnologie già consolidate e l'impiego di approcci totalmente innovativi.

Il numero di terapie geniche e cellulari in fase di sperimentazione è in costante crescita a livello globale e si prevede che nel prossimo futuro saranno disponibili per il trattamento di una vasta gamma di patologie sia oncologiche che non oncologiche^[6]. Queste terapie potrebbero dimostrarsi efficaci per malattie precedentemente non trattate, come quelle ematologiche, oculari, neurodegenerative e diverse forme di tumori, compresi i tumori solidi, area su cui è particolarmente difficile intervenire per le particolari caratteristiche del microambiente tumorale, molto eterogeneo e poco vascolarizzato.

I paragrafi successivi si focalizzano sull'analisi e la descrizione dei principali *trend* e metodologie impiegate nell'ambito della ricerca sugli ATMP, esaminando i progressi raggiunti e le sfide ancora da affrontare per garantire terapie sempre più sicure ed efficaci.

2.1.1 EDITING GENOMICO

L'*editing* genomico è una tra le più promettenti tecnologie che consente di modificare il DNA all'interno delle cellule, permettendo di intervenire in maniera precisa per correggere gli errori del DNA e di conseguenza aprendo nuove opportunità terapeutiche per il trattamento di malattie genetiche.

L'*editing* del genoma comprende tecniche con cui i ricercatori possono modificare una specifica sequenza del DNA. Questi metodi si basano sulla creazione di piccoli tagli nel DNA, che le cellule tentano di riparare, spesso in modo incompleto. In questo modo, gli scienziati possono indurre mutazioni in sequenze mirate con maggiore efficienza rispetto al *targeting* genetico classico basato sulla ricombinazione omologa ^[7].

L'*editing* genetico ha iniziato a destare sempre maggior interesse dai primi anni 2000, quando le tecniche più popolari erano le **nucleasi a dita di zinco** (*Zinc-Finger Nucleases*, ZFN) e i **Transcription Activator-Like Effector Nucleases** (Nucleasi effettrici simili ad attivatori di trascrizione, TALEN).

Le **ZFN** sono proteine create artificialmente, progettate ed ingegnerizzate per riconoscere, legarsi e tagliare specifiche sequenze di tre o quattro basi di DNA all'interno del genoma causando la riparazione spontanea da parte della cellula colpita con conseguente aggiunta o rimozione di alcune basi, causando una modificazione genetica permanente. In particolare, sono formate da motivi a forma di dito all'interno del quale si trova un atomo di zinco e sono dotate di un enzima di scissione del DNA chiamato FokI responsabile del taglio al genoma ^[8].

Anche i **TALEN** sono proteine progettate per riconoscere e creare tagli mirati a sequenze specifiche di DNA ma, a differenza delle ZFN, queste proteine si basano su effettori trascrizionali accompagnati da un dominio di scissione del DNA: ciascuna coppia di amminoacidi della proteina effettrice riconosce una particolare base azotata del DNA e, raggiunta la sequenza specifica, il dominio di scissione effettua il taglio al genoma. Anche in questo caso, in seguito al taglio, la cellula utilizza i meccanismi di riparazione del DNA per introdurre modifiche genetiche permanenti ^[9].

Entrambi i metodi, ZFN e TALEN, hanno giocato un ruolo importante nella ricerca biomedica ed hanno contribuito significativamente allo sviluppo delle tecnologie di *editing* genetico, ma negli ultimi anni sono stati soppiantati in molte applicazioni dalla tecnologia **CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)**, Gruppi di brevi ripetizioni palindromiche regolarmente intercalate - pronuncia italiana: /krisper/), più facile da progettare ed utilizzare per molte applicazioni genetiche. CRISPR infatti, a differenza delle precedenti tecnologie che utilizzavano una proteina per legarsi ad una sezione specifica di DNA, si serve di un "RNA guida" che oltre ad essere più facile da programmare, è anche meno costoso e più efficiente.

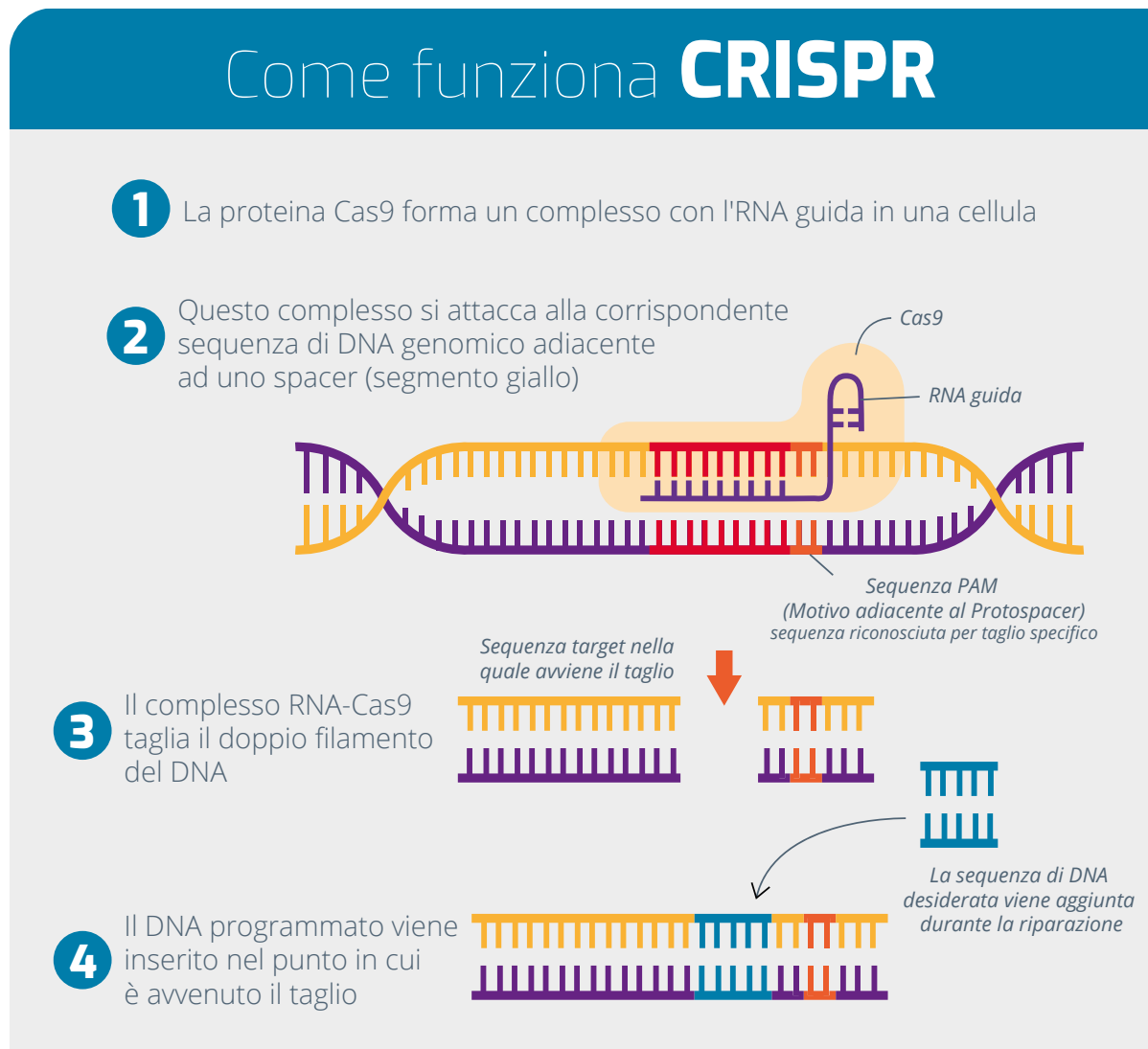
La tecnologia CRISPR fu scoperta per la prima volta nel 1987, quando durante il sequenziamento del cromosoma di *Escherichia coli*, il biologo giapponese Yoshizumi Ishino ha individuato diverse brevi sequenze ripetitive di DNA, separate da brevi sequenze spaziatrici casuali il cui significato era però ancora sconosciuto. Nel 2005 poi, lo scienziato spagnolo Francisco Mojica scoprì che le sequenze spaziatriche erano, in realtà, identiche alle sequenze del DNA dei virus batteriofagi che, in precedenza, avevano infettato le cellule batteriche ipotizzando che CRISPR rappresentasse una forma di immunità adattativa dei batteri nei confronti delle infezioni virali.

Presto, l'attenzione si concentrò anche sui geni nelle vicinanze della regione di CRISPR. Questi geni, noti come Cas, sono responsabili della produzione di specifici enzimi e furono identificati da Ruud Jansen nel 2002. Tuttavia, fu solo nel 2012 che si ebbe una svolta significativa con la scoperta dell'intero sistema e del ruolo fondamentale di CRISPR-Cas9. Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier, tramite uno studio pubblicato su Science, dimostrarono l'abilità della proteina Cas9 di agire come una sorta di "forbice molecolare" in grado di tagliare selettivamente il DNA bersaglio. Questo permette di programmare specifiche modifiche al genoma di qualsiasi cellula, sia essa di natura umana, animale o vegetale. La programmazione del bersaglio di Cas9 avviene tramite una molecola di RNA, chiamata RNA guida, che può essere facilmente modificata in laboratorio e, una volta associata a Cas9, agisce come un "guinzaglio" guidandola verso la sequenza di DNA bersaglio desiderata.

Questa fondamentale scoperta ha valso a Doudna e Charpentier il premio Nobel per la chimica nel 2020 [10, 11].

Introducendo la proteina Cas9 e gli appropriati RNA guida (gRNA) nelle cellule, il genoma può essere tagliato in qualsiasi punto in maniera estremamente precisa e con una tecnica semplice.

FIGURA 2.1 • Meccanismo d'azione di CRISPR-Cas9 [12]



In pochi anni, il metodo Crispr-Cas9 si è rapidamente diffuso nei laboratori di tutto il mondo ed è utilizzato sia per ricerche di base che per scopi applicativi. Questa tecnologia ha introdotto per la prima volta la possibilità di trattare una serie di patologie di origine genetica che prima non avevano un approccio terapeutico concepibile. Attualmente, la ricerca nell'ambito di CRISPR-Cas9 spazia dalla cura delle malattie genetiche, in particolare quelle rare, al trattamento dei tumori e delle patologie neurologiche come Alzheimer e Parkinson, fino alle malattie infettive.

Il sistema CRISPR sta inoltre suscitando interesse nel campo degli xenotrapianti, focalizzandosi particolarmente sugli organi suini per la terapia di malattie umane. Le prime applicazioni pratiche provengono dal trattamento delle malattie del sangue, poiché è relativamente semplice isolare le cellule malate, correggerle e reinserirle nel paziente.

Un altro settore in rapida espansione grazie alle tecnologie basate su CRISPR è quello della diagnostica medica. Poiché il sistema può riconoscere sequenze specifiche di DNA o RNA, è stato modificato per rilevare la presenza di tali sequenze in campioni biologici, permettendo di identificare infezioni. Un esempio notevole è il test creato per identificare il Coronavirus responsabile del COVID-19.

L'applicazione della tecnologia CRISPR non si limita solo all'ambito medico, poiché sono in corso studi anche per impiegarla nel settore alimentare, creando nuovi alimenti migliorati, ad esempio, attraverso l'eliminazione dei geni responsabili della produzione di composti tossici. Inoltre, la tecnologia sta avendo un ruolo promettente nel campo della sostenibilità ambientale, contribuendo, ad esempio, alla produzione di biodiesel ^[11].

Da CRISPR-Cas9 deriva la tecnica del **base editing** che permette di introdurre varianti di singoli nucleotidi nel DNA (modifica puntiforme) all'interno delle cellule viventi con alta efficienza e precisione senza tagliare la doppia elica del DNA. I *base editor* sono composti da tre componenti: un RNA guida (gRNA) di circa 20 nucleotidi che porta lo strumento di *editing* a destinazione; un enzima Cas9 modificato che srotola e "intacca" il DNA sul filamento opposto alla base bersaglio; e una deaminasi, cioè un enzima in grado di trasformare una base in un'altra. Per completare la modifica e far combaciare un filamento all'altro dopo l'intervento del sistema di *editing*, intervengono i meccanismi di riparazione della cellula. Al momento, i *base editor* attuali possono effettuare le trasformazioni da citosina a timina (C→T) o da adenina a guanina (A→G). Tuttavia, le quattro modifiche che possono compiere coprono oltre il 60% delle mutazioni puntiformi patogene conosciute ^[13].

Oltre ai *base editor* che agiscono sul DNA, esistono anche *base editor* che intervengono sul RNA: in questo caso, la modifica introdotta non è permanente ma offre ai ricercatori l'opportunità di apportare modifiche reversibili al materiale genetico di una cellula o di installare modifiche post-trascrizionali all'RNA ^[14].

In generale, la tecnica del *base editing*, seppur meno avanzata rispetto a CRISPR-Cas9, potrebbe fornire importanti vantaggi in termini di sicurezza rispetto agli approcci di taglio e, data l'alta precisione, potrebbe offrire anche la possibilità di operare più modifiche puntiformi in un singolo trattamento.

Oltre all'applicazione per la correzione in vivo di singoli paia di basi, il *base editing* può supportare nello sviluppo di *screening* rappresentando un metodo promettente per indagare le conseguenze funzionali

delle mutazioni puntiformi, il che contribuirebbe ulteriormente alla diagnosi di malattie genetiche e all'identificazione di possibili trattamenti ^[14].

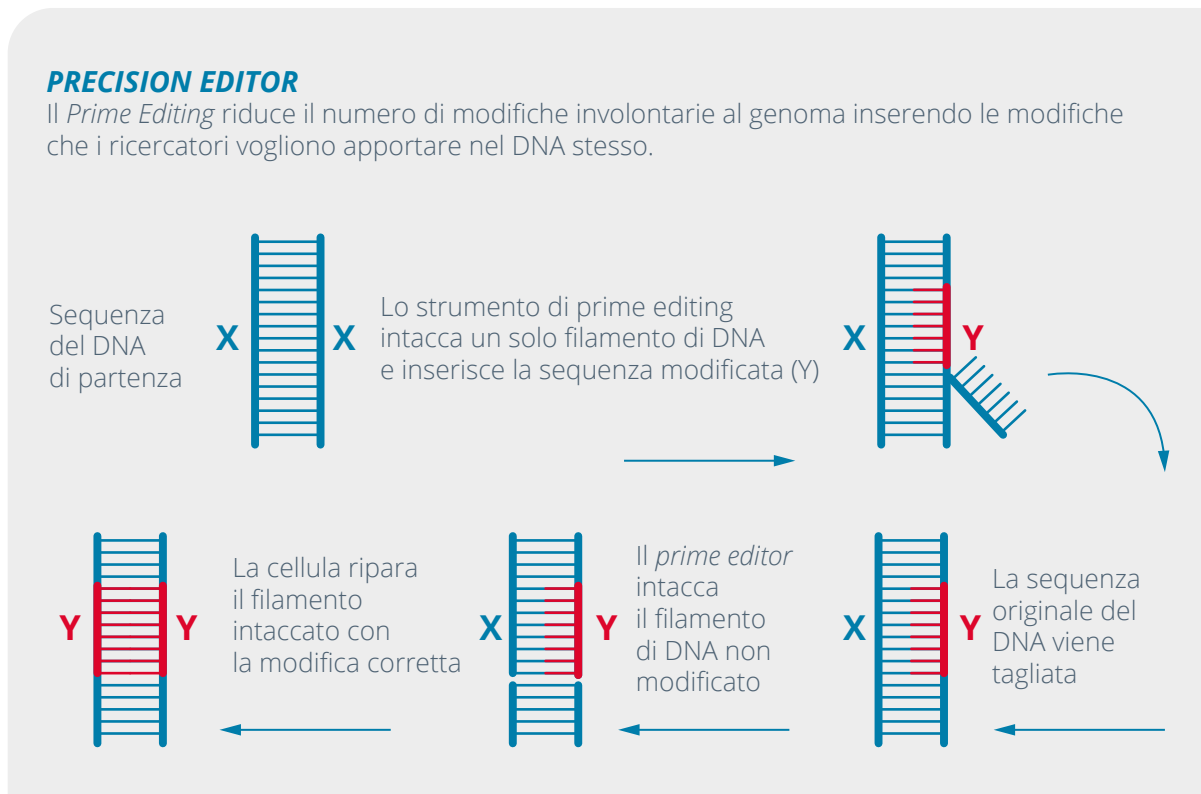
Un'alternativa alla tecnica CRISPR/Cas9 nel campo dell'*editing* genetico è il **prime editing**. Questa metodologia sembra garantire un maggiore controllo nella correzione del DNA, poiché aumenta le possibilità per i ricercatori di ottenere solo le mutazioni desiderate, diminuendo gli effetti *off-target* (non previsti). Secondo le prime stime, questa innovativa tecnologia potrebbe consentire di modificare ben l'89% delle oltre 75.000 varianti più comuni del genoma umano associate a malattie, riducendo così il rischio di inserzioni o eliminazioni non volute all'interno del DNA ^[15].

Il *prime editing* è un'innovativa tecnica di *editing* genetico che presenta importanti vantaggi rispetto a CRISPR-Cas9. A differenza di quest'ultima, che comporta il taglio di entrambi i filamenti della doppia elica del DNA, il *prime editing* agisce in modo più mirato: non recide completamente la doppia elica, ma scalfisce solo uno dei due filamenti, evitando così molte delle mutazioni indesiderate associate alle riparazioni effettuate dalle cellule dopo il taglio del DNA ^[16].

Nel caso di CRISPR-Cas9, le cellule tentano di autoriparare i danni subiti, ma questo meccanismo non è sempre preciso ed affidabile: spesso si verificano inserzioni o cancellazioni indesiderate di lettere genetiche, causando mutazioni *off-target* che possono avere gravi conseguenze, come il rischio di proliferazioni cellulari incontrollate e tumori.

Invece, con il *prime editing*, l'azione mirata dello scalfittura e l'uso di una trascrittasi inversa consentono di inserire una nuova sequenza corretta di DNA nella zona da correggere. Successivamente, la proteina Cas9 modificata interviene per tagliare l'altro filamento di doppia elica, quello che non è stato modificato, in modo che la cellula possa utilizzare la sequenza corretta inserita per la corretta riparazione. In questo modo, il *prime editing* offre un maggiore controllo sulle modifiche genetiche, riducendo notevolmente i rischi di mutazioni indesiderate e garantendo un'alta precisione nella correzione del DNA senza dover affidarsi completamente al sistema di riparazione genetico delle cellule. Questo rende il *prime editing* una potenziale opzione promettente per la terapia genica ed il trattamento di malattie genetiche, superando alcune delle limitazioni e delle incertezze associate alle tecniche di *editing* del DNA descritte nei paragrafi precedenti ^[15, 16].

FIGURA 2.2 • Funzionamento del *prime editing*^[15]



Al momento, gli studi sul *prime editing* si limitano all'applicazione su colture di cellule umane sui quali i ricercatori sono riusciti ad effettuare 175 diverse correzioni del codice genetico senza errori^[16]. In ogni caso, questa tecnica è destinata ad affiancare altri strumenti di *editing* genomico in quanto non è capace di intervenire su lunghe inserzioni o delezioni come la CRISPR/Cas9 ma è più adatta alla modifica di sequenze corte.

Per quanto descritto, l'utilizzo delle tecnologie di *editing genetico* apre la porta ad una vasta gamma di possibilità per l'alterazione del genoma, con numerose potenziali applicazioni. Tuttavia, considerando le prospettive promettenti di questa tecnica, emergono inevitabili e delicate questioni etiche.

2.1.2 TRASFERIMENTO GENICO ATTRAVERSO VETTORI VIRALI

Negli ultimi anni, il campo della terapia genica ha visto diversi farmaci basati su vettori virali che hanno ottenuto l'approvazione regolatoria e che presentano una varietà di progetti e scopi, dalle terapie contro il cancro basate sui vettori, al trattamento di malattie monogeniche con esiti che cambiano la vita.

L'obiettivo della terapia genica è consegnare informazioni genetiche a una cellula bersaglio, sia per sostituire una funzione difettosa (malattia monogenica) o per introdurre una funzione aggiuntiva da trattare (come nel caso del cancro) o prevenire (come in un vaccino) una malattia ma un acido nucleico non protetto (RNA o DNA) non è stabile per lungo tempo in un ambiente biologico e non è in grado di entrare da solo nel citoplasma (dove l'RNA può svolgere la sua funzione) o nel nucleo, dove il DNA viene trascritto e il genoma cellulare può essere modificato. Per questo motivo, i vettori virali, virus geneticamente modificati, costituiscono parte fondamentale delle terapie geniche in quanto costituiscono un sistema estremamente efficiente nel trasferimento genico data la capacità di interagire con specifici recettori sulla superficie cellulare, e di consegnare il materiale genetico trasportato nel compartimento cellulare ottimale per la sua espressione e replicazione.

L'idea di modificare i virus per trasportare geni esterni, noti come transgeni, è nata a seguito di varie osservazioni fatte tra il 1950 e il 1960 riguardanti la capacità dei virus di trasmettere non solo il loro materiale genetico alle cellule ospiti, ma anche di integrarlo stabilmente all'interno del genoma dell'ospite^[17]. Solo negli anni '80 fu possibile ingegnerizzare i vettori retrovirali di prima generazione per il trasporto di un transgene, e solo dieci anni dopo, nel 1990, Stephen Rosenberg divenne la prima persona a inserire con successo geni esterni in un essere umano affetto da immunodeficienza combinata grave con deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) e a condurre studi clinici sulla terapia genica per il cancro^[18, 19].

Attualmente, i virus maggiormente utilizzati per il trasporto di materiale genico nelle terapie geniche e guida nei successi preclinici e clinici negli ultimi due decenni sono gli adenovirus, i virus adeno-associati e i lentivirus (sottoclasse appartenente ai retrovirus) accompagnati anche dagli herpes virus. Tutti hanno la capacità di infettare prontamente l'uomo.

Nonostante questi successi, molte sfide ancora limitano questi approcci dal raggiungere il loro pieno potenziale. I fattori che destano maggior preoccupazione e sui quali si sta concentrando la ricerca sono l'immunogenicità e la capacità di sviluppare infiammazione.

I **virus Adeno-associati** (AAV) appartengono alla famiglia dei parvovirus e sono comunemente utilizzati come vettori per terapie geniche. Nonostante non siano patogeni per l'uomo, presentano ugualmente alcune limitazioni. L'immunità preesistente ai vettori AAV umani è simile a quella degli adenovirus (circa l'80% degli esseri umani è sieropositivo per i ceppi di AAV), e l'integrazione nel genoma dell'ospite (se avviene) è casuale, il che può portare all'attivazione o all'inibizione accidentale dell'espressione genica endogena^[20-22]. Un altro svantaggio significativo dei vettori AAV è la loro capacità di imballaggio ridotta, rendendo difficile o impossibile la progettazione di vettori per malattie che coin-

volgono geni più grandi. Inoltre, i diversi serotipi di AAV mostrano profili di espressione notevolmente diversi a causa delle differenze nell'ingresso nelle cellule e nelle attività intracellulari^[22].

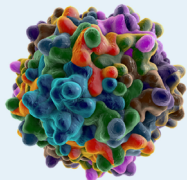
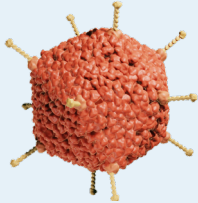
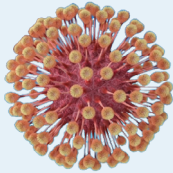
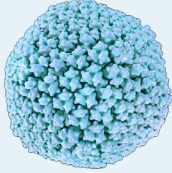
Anche se i vettori AAV hanno generalmente un buon profilo di sicurezza, in alcuni modelli animali, l'integrazione di AAV ricombinante ha aumentato l'incidenza della formazione di tumori, ma ciò non è stato osservato negli esseri umani. Tuttavia, nonostante siano inefficaci nella replicazione come agenti isolati, gli AAV possono diventare competenti per la replicazione in presenza di un plasmide o virus *helper*, quindi è importante testare con attenzione le soluzioni di stoccaggio per scongiurare la possibile presenza di altri agenti^[22-24].

Gli **Adenovirus** (AV) rappresentano il mezzo più efficace per fornire geni *in vivo* poiché la maggior parte delle cellule umane esprime il recettore primario dell'AV. Pertanto, le cellule umane sono facilmente infettate con i vettori AV e conseguentemente producono alti livelli di espressione del transgene. Similmente ai virus adeno-associati, il genoma di AV rimane in forma extracromosomica in seguito all'infezione^[25]. Negli adulti sani possono causare lievi malattie respiratorie o congiuntiviti, ma sono anche noti per essere immunogenici e per la capacità di innescare forti risposte infiammatorie, con il rischio di citotossicità diretta. Il potenziale per la replicazione virale può essere ridotto utilizzando linee cellulari con omologia ridotta tra vettore e sequenze *helper* o attraverso il controllo della qualità dei lotti di vettori virali^[22, 26-28].

I **Lentivirus** (LV), grazie alla loro capacità di trasdurre efficacemente cellule non proliferanti o lentamente proliferanti (come le cellule staminali CD34+), sono ampiamente utilizzati per lo sviluppo di terapie geniche^[29]. Sono stati infatti utilizzati con successo sia per trattare diverse malattie genetiche, tra cui la β -talassemia, l'adrenoleucodistrofia legata all'X, la leucodistrofia metacromatica e la sindrome di Wiskott-Aldrich sia per lo sviluppo di terapie CAR-T per il trattamento di tumori a cellule B^[22]. Tuttavia, le limitazioni dell'utilizzo dei vettori LV (lentiviral vectors, LVV) nei *trial* clinici derivano principalmente dai metodi insufficienti per la produzione di lotti di virus ad alta concentrazione e dalle preoccupazioni sulla sicurezza legate alla loro origine dal virus dell'HIV (virus dell'immunodeficienza umana). Pertanto, la ricerca è orientata ad ottimizzare lo sviluppo di LVV incapaci di replicarsi nelle cellule umane riducendo al minimo i rischi di sicurezza. Infine, sebbene i LVV siano meno associati a mutagenesi inserzionale rispetto ad altri vettori retrovirali, possono mostrare effetti *off-target*^[22].

Da ultimo, gli **Herpesvirus**, in particolare l'*Herpes Simplex Virus* di tipo 1 (HSV-1), sono utilizzati per terapie geniche sfruttando il loro neurotropismo e la loro capacità di sviluppare infezioni latenti a livello del sistema nervoso centrale. Nonostante le modifiche molecolari al genoma virale abbiano ridotto i rischi associati, l'HSV rimane un patogeno noto con effetti infiammatori e immunomodulatori^[22].

TABELLA 2.1 • Caratteristiche di adenovirus, virus-adenoassociati, lentivirus ed herpesvirus ^[22]

| | Virus adeno-associato | Adenovirus | Lentivirus | Herpesvirus |
|------------------------------|---|---|---|--|
| |  |  |  |  |
| Dimensioni | 25 nm | 90-100 nm | 80-10 nm | 100-150 nm |
| Genoma | ssDNA | dsDNA | RNA | dsDNA |
| Capacità di trasporto | <5 kb | 8kb (virus con difetto di replicazione) 30 kb (virus <i>elper</i> -dipendenti) | 8kb | 40 kb (virus con difetto di replicazione) 150 kb (con uso di ampliconi) |
| Vantaggi | Bassa immunogenicità | Efficiente trasduzione della maggior parte dei tessuti | Trasferimento genico persistente nelle cellule in divisione | Capacità di trasporto elevata; Forte tropismo per i neuroni |
| Svantaggi | Capacità di trasporto limitata | Potenziale infiammatorio elevato | Capacità di trasdurre sia cellule in divisione che cellule non in divisione; Possibile oncogenicità in alcune applicazioni | Potenziale infiammatorio elevato; Espressione genica transitoria in cellule diverse dai neuroni |

Acronimi - **dsDNA**: DNA a doppio filamento; **kb**: kilobase (unità di misura del DNA corrispondente a 1000 nucleotidi); **nm**: nanometri; **ssDNA**: DNA a singolo filamento

2.1.3 VETTORI NON VIRALI: LE NANOPARTICELLE

Nonostante il trasporto di materiale genico attraverso vettori virali sia molto performante, le nanoparticelle potrebbero costituire un'alternativa per evitare gli attuali limiti di immunogenicità ed effetti *off-target*.

Le nanoparticelle sono piccole particelle di dimensioni variabili tra 1 e 100 nm, caratterizzate da un elevato rapporto superficie/volume e possono essere sia di natura organica che inorganica. Non appartengono alla scienza moderna in quanto venivano già utilizzate nel IV secolo dagli artigiani romani per la produzione del vetro diroico e se ne trova la prima descrizione scientifica nel 1857. Ad oggi, le nanoparticelle destano sempre di più l'interesse dei ricercatori per la loro capacità di legarsi e trasportare molecole biologiche verso siti specifici di cellule viventi^[30, 31].

Come sopra menzionato, oltre che nell'*imaging* e nella somministrazione di farmaci, le nanoparticelle offrono dei vantaggi anche nel trasferimento genico mediante un sistema di intrappolamento dell'acido nucleico oppure un sistema di legame superficiale che sfrutta l'interazione tra un polimero cationico e l'acido nucleico anionico. Grazie alla loro ridotta dimensione e alla possibilità di essere legate covalentemente a specifici marcatori, sono in grado di penetrare facilmente ed efficientemente nelle cellule bersaglio; inoltre, il loro processo di produzione è più rapido rispetto all'incapsulamento nei vettori virali^[31].

Le nanoparticelle investigate maggiormente per il trasporto di materiale genetico per lo sviluppo di terapie geniche sono il polietilenglicole (PEG), il chitosano, la polietilenimina (PEI), le nanoparticelle di lipidi solidi e le nanoparticelle magnetiche.

L'utilizzo di nanoparticelle per lo sviluppo di nuove terapie geniche presenta diversi vantaggi rispetto ai vettori virali: possono essere sintetizzate in modo controllato e su larga scala, sono biocompatibili, riconoscono specificamente il bersaglio di interesse e penetrano facilmente le membrane cellulari/nucleari dove inducono l'espressione del gene più rapidamente ed hanno un miglior profilo di sicurezza dato dalla mancata integrazione nel genoma umano; inoltre, offrono la possibilità di trasportare simultaneamente geni e farmaci. Nonostante ciò, sono presenti ancora svariate limitazioni sulle quali la ricerca sta concentrando i propri sforzi. Tra i problemi principali incontrati durante gli studi di questo approccio, si riscontra la poca efficienza dei sistemi di *coating* utilizzati finora, la breve durata dell'espressione genica (di soli alcuni giorni) e la tossicità cellulare. Infatti, sono stati segnalati diversi effetti tossici delle nanoparticelle ingegnerizzate sulle cellule germinali, sugli embrioni e sui sistemi riproduttivi. Infine, è necessaria una comprensione dettagliata di come le nanoparticelle vengano distribuite, metabolizzate ed eliminate per migliorare l'efficienza del *targeting* ed ottimizzare la durata dell'effetto con il minor livello di tossicità possibile^[31].

2.1.4 PRODOTTI BASATI SULLA PROTEINA CAR (*CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR*, RECETTORE CHIMERICO DELL'ANTIGENE)

I prodotti basati sulla proteina CAR rappresentano un approccio innovativo per il trattamento di alcune patologie oncologiche. Nello specifico, le terapie finora in commercio – tutte della tipologia CAR-T, nella quale la cellula immunitaria ingegnerizzata è il linfocita T – hanno trovato il loro impiego e riscosso i primi successi nell'oncoematologia conquistando l'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento di alcuni tipi di leucemia, linfoma e mieloma.

Questa tecnologia, identificata come immunoterapia, si basa sulla modificazione genetica che prevede l'aggiunta della proteina CAR sulle cellule del sistema immunitario rendendole più efficienti nel riconoscere e attaccare le cellule tumorali. CAR è una proteina chimerica sintetica (che non esiste in natura) la cui struttura base si compone di un dominio extracellulare in grado di riconoscere e legare un determinato antigene sulle cellule tumorali, un dominio transmembrana (CD8 α) ed un dominio intracellulare (CD3 ζ) deputato alla trasduzione del segnale d'attivazione promuovendo la distruzione delle cellule tumorali [32]. A seconda del tipo di cellula immunitaria ingegnerizzata, questa tecnica dà vita alle note e già sopracitate terapie CAR-T e alle nuove terapie CAR-*CIK* (*Cytokine Induced Killer*, Cellule killer indotte da citochine) e CAR-NK (Cellule Natural Killer).

CAR-T

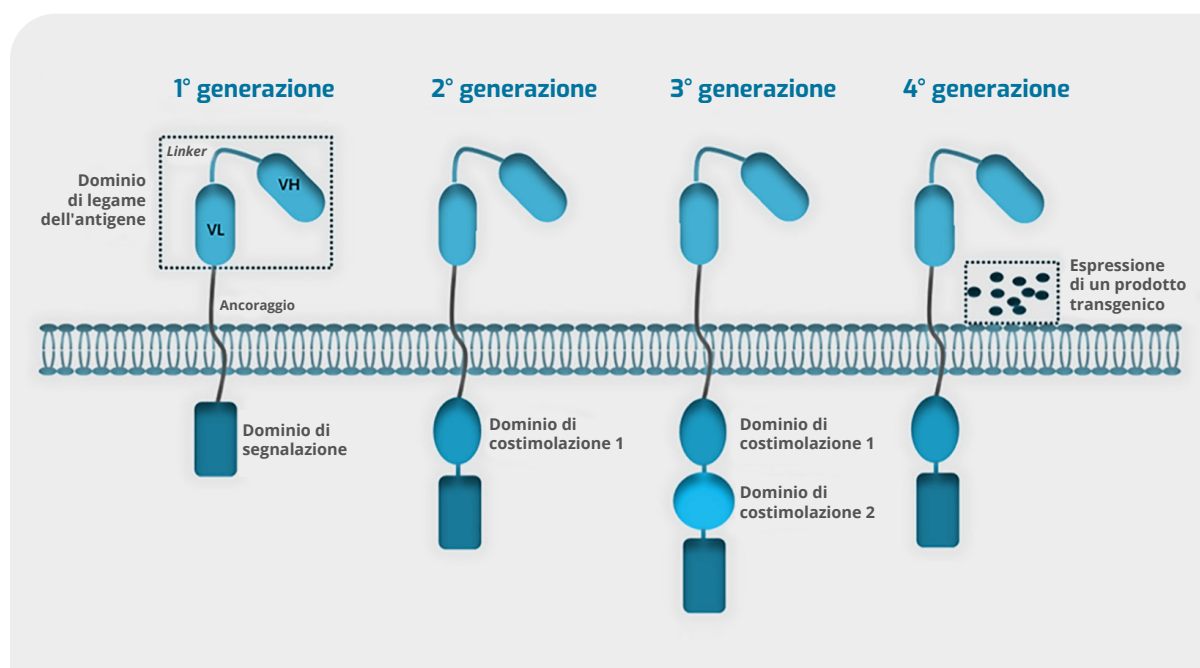
Le **terapie CAR-T**, nonostante siano già ampiamente riconosciute grazie all'esperienza maturata dalle terapie approvate e disponibili sul mercato da tempo, non possono essere considerate una tecnologia obsoleta. Al contrario, la ricerca sta progredendo con lo studio di nuove generazioni di terapie CAR-T che mirano a ottimizzarne le prestazioni, riducendo la tossicità, migliorando la selettività e ampliando le loro possibili applicazioni.

In particolare, ad oggi, si possono distinguere 4 generazioni di CAR-T [32-34]:

- ☑ la **prima generazione** è dotata del solo dominio CD3 ζ per la trasduzione del segnale di attivazione della risposta immunitaria e pertanto, in assenza di un dominio co-stimolatorio, mostra un'efficacia limitata ed una risposta antitumorale insufficiente;
- ☑ la **seconda generazione**, di cui fanno parte le terapie approvate, presenta sia il dominio di segnalazione primaria sia un dominio di co-stimolazione (ad es. CD28 o 4-1BB). La stimolazione combinata di tali domini produce un duplice segnale di attivazione che garantisce una proliferazione sostenuta e la persistenza durevole di un'attività anti-tumorale più robusta.
- ☑ La **terza generazione** mostra un miglioramento delle funzioni canoniche delle cellule T grazie all'integrazione di un dominio co-stimolatorio aggiuntivo (ad es. CD134, CD137): la combinazione di molteplici segnali co-stimolatori comporta un aumento sempre maggiore della produzione di citochine, della proliferazione delle cellule T e della capacità di colpire le cellule bersaglio.

✓ la **quarta generazione** di CAR-T, anche chiamata terapia a base di cellule T reindirizzate per l'uccisione mediata da citochine universali (*T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing*, TRUCKS), in seguito all'attivazione tramite CAR, combinano l'attacco diretto delle cellule cancerose con il rilascio, altrettanto ingegnerizzato, di carichi di citochine transgeniche (ad es. IL-12 o IFN- γ) che agiscono in modo autocrino e paracrino per modulare le funzioni delle cellule del sistema immunitario.

FIGURA 2.3 • Rappresentazione grafica delle differenze tra le 4 generazioni di CAR-T ^[35]



Attualmente, le terapie CAR-T di terza e quarta generazione costituiscono un'area di forte interesse per la ricerca con un crescente numero di studi, in cui i ricercatori si concentrano sull'ottimizzazione dell'approccio per renderlo più sicuro ed efficace. Tuttavia, la principale sfida è rappresentata dalla scoperta di nuovi antigeni bersaglio più specifici.

Inoltre, le attuali opzioni prevedono una preparazione laboriosa e a volte disallineata ai tempi dettati dalle condizioni del paziente e molto costosa. A tal proposito, i ricercatori si stanno concentrando per trovare una soluzione non solo per ottimizzare sicurezza ed efficacia ma anche per migliorarne la sostenibilità e raggiungere una disponibilità del prodotto più immediata. L'obiettivo quindi è quello di sviluppare una CAR-T universale (uCAR-T) di natura **allogena** e disponibilità **off-the-shelf** che garantirebbe un impatto positivo su sicurezza, efficacia, scalabilità e sostenibilità. Ad ostacolarne lo sviluppo ci sono due sfide ancora da superare: la malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft versus host disease*, GvHD) ed il rigetto del trapianto. Per affrontare la GvHD, si potrebbe adottare una soluzione basata sull'*editing* genetico, come descritto precedentemente con ZFN, TALEN e CRISPR-Cas9, per modificare una delle subunità α o β del recettore TCR delle uCAR-T in modo da evitare il riconoscimento come estraneo. Per quanto riguarda il rigetto, una strategia potrebbe essere l'utilizzo di cellule provenienti dal cordone ombelicale per la produzione delle uCAR-T, poiché richiedono requisiti di compatibilità HLA (Human Leukocyte Antigen, Antigene leucocitario umano) meno stringenti. Inoltre, la delezione della $\beta 2$ microglobulina sulla superficie delle cellule ingegnerizzate potrebbe ostacolare la formazio-

ne di complessi HLA A, B e C e quindi rappresentare un approccio per prevenire il rigetto. Tuttavia, bisogna considerare il possibile rischio di una risposta eccessiva da parte delle cellule NK dell'ospite attraverso i suoi recettori inibitori ^[36].

In conclusione, le limitazioni biologiche, cliniche e produttive delle terapie CAR-T autologhe ne limitano l'adozione "allargata" in ambito clinico. Tuttavia, l'ingegnerizzazione e la produzione su larga scala di terapie CAR-T allogeniche, prodotte con un recettore universale, promettono di migliorare la sicurezza, l'efficacia clinica e l'accessibilità generale di questi prodotti. Nonostante segnali positivi dalle prime sperimentazioni, vi sono ancora numerosi ostacoli tecnici da superare. Ulteriori prove saranno necessarie e potrebbero richiedere ulteriori riprogrammazioni al fine di ottimizzare il *design* delle terapie CAR con un *focus* sull'accessibilità, al fine di raggiungere un protocollo vincente e un prodotto di alta qualità ^[36].

CAR-CIK

Le terapie CAR-T hanno drasticamente migliorato l'esito delle neoplasie a cellule B per i pazienti ad alto rischio, tuttavia, la loro applicazione ha riscosso meno successo nell'ambito di altre neoplasie come la leucemia mieloide acuta (*Acute Myeloid Leukemia*, AML). I principali ostacoli includono la mancanza di antigeni bersaglio specifici per le cellule staminali leucemiche ed assenti sulle cellule sane, l'eterogeneità della malattia e il rimodellamento del microambiente del midollo osseo indotto dalla leucemia ^[37, 38].

Alcuni studi avevano già dimostrato come le cellule CIK, linfociti T espansi *ex vivo* con un fenotipo misto di cellule T-*natural killer* (NK), fossero efficaci nel trattamento delle malattie maligne grazie al riconoscimento indipendente dall'HLA delle cellule tumorali e alla loro elevata capacità di uccisione ^[39].

Pertanto, nell'ambito della ricerca, è stato proposto di combinare il potenziale terapeutico delle cellule CIK con la tecnologia ingegneristica delle CAR-T per creare le **CAR-CIK**, ovvero linfociti T ingegnerizzati in grado di distinguere le cellule leucemiche da quelle sane. Le CAR-CIK sono progettate con recettori che raggiungono la completa attivazione solo in presenza delle cellule malate, le quali sono caratterizzate da una maggiore espressione di specifici antigeni (CD123 e CD33) rispetto alle cellule sane ^[38].

Ad oggi, questa strategia è stata testata esclusivamente su cellule in coltura e animali di laboratorio e saranno sicuramente necessari ulteriori studi per verificarne l'efficacia sull'uomo. In ogni caso, se i primi promettenti risultati dovessero essere confermati, le CAR-CIK rappresenterebbero un grande passo avanti nello sviluppo di una terapia tollerabile ed efficace per il trattamento della AML.

CAR-NK

Le **cellule NK** sono un tipo di cellule dell'immunità innata che rivestono un ruolo fondamentale nella difesa dell'organismo contro le cellule tumorali e le cellule infettate da virus. Sono dotate di recettori attivatori e inibitori che regolano la loro attività e, a differenza dei linfociti T, questi recettori permettono alle cellule NK di riconoscere e uccidere una vasta gamma di cellule tumorali e cellule infettate, senza la necessità di un riconoscimento antigenico altamente specifico. Inoltre, le cellule NK sono meno suscettibili alle reazioni avverse come la sindrome di rilascio delle citochine (*Cytokine release syndrome*,

CRS) poiché provocano una minore produzione di citochine che rende la loro attività meno propensa a causare un'inflammatione sistemica e reazioni avverse gravi ^[40].

Per queste particolari caratteristiche e con l'obiettivo di superare i principali limiti delle CAR-T quali la tossicità, il complesso processo di produzione e l'alto costo, la ricerca ha pensato di ingegnerizzare le cellule NK con lo stesso principio utilizzato per lo sviluppo delle CAR-T dando vita alle CAR-NK, sulle quali sono in corso numerosi studi per verificarne l'efficacia e la sicurezza.

Oltre a rappresentare una promettente alternativa alle CAR-T in termini di efficacia e sicurezza, le CAR-NK offrono un modello più adatto per la produzione *off-the-shelf* che comporterebbe una drastica riduzione dei costi di produzione: dato il riconoscimento non vincolato ad HLA, le cellule NK non necessitano un *matching* preciso con il singolo paziente permettendo quindi la produzione su larga scala da donatori selezionati ^[41, 42].

In ogni caso, sebbene le cellule CAR-NK presentino diverse vantaggi rispetto alle cellule CAR-T grazie alle loro caratteristiche biologiche uniche, come la possibilità di essere facilmente preparate da una vasta gamma di fonti autologhe ed allogeneiche senza causare reazioni avverse gravi (ad es. GvHD e CRS) rispetto alle cellule CAR-T, vi sono ancora diverse sfide da affrontare. Queste includono una capacità di proliferazione e attivazione in vivo ancora insufficiente, una durata limitata delle cellule CAR-NK una volta iniettate nel corpo del paziente e difficoltà nella preparazione di un numero sufficiente di cellule CAR-NK (a causa, ad esempio, di una bassa efficienza di trasfezione genetica, una bassa proporzione di cellule NK nel sangue e una limitata efficienza di amplificazione). Per superare queste sfide, sono necessari ulteriori sforzi nella ricerca di base e nella pratica clinica per ottimizzare le CAR-NK e renderle più efficaci e sicure per il trattamento dei pazienti affetti da tumori ^[42].

2.1.5 LINFOCITI INFILTRANTI IL TUMORE

I **linfociti infiltranti il tumore** (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*, TIL) sono una popolazione eterogenea di cellule del sistema immunitario che alla formazione del tessuto tumorale si infiltrano all'interno dello stesso cercando di riconoscere le cellule tumorali come "anormali" e attivare una risposta immunitaria contro di esse. Queste cellule quindi sono coinvolte nella risposta immunitaria contro il tumore e giocano un ruolo cruciale nella difesa del corpo contro lo sviluppo e la diffusione del cancro.

Tuttavia, in alcuni casi, i linfociti TIL possono essere inibiti dal microambiente tumorale o possono essere esausti, ovvero esaurire la loro capacità di rispondere al tumore. Per questo motivo, negli ultimi anni, i TIL sono diventati un importante argomento di ricerca nell'ambito dell'immunoterapia del cancro ed i ricercatori stanno lavorando per trovare una strategia vincente per rendere queste cellule nuovamente "combattive" verso la malattia in quanto, data la loro capacità di infiltrarsi nel tessuto tumorale, potrebbero essere la chiave verso nuove opzioni terapeutiche per i tumori solidi ^[43].

Data l'importanza strategica di questi particolari linfociti, la ricerca ha adottato principalmente due strategie per sfruttarne il potenziale terapeutico: in primo luogo, è stato applicato l'approccio della terapia cellulare adottiva con l'espansione *ex vivo* di questi linfociti, prelevati direttamente dal paziente e successivamente reinfusi dopo l'espansione, accompagnata o meno da fattori di crescita (processo autologo - HLA dipendente). Questa strategia ha mostrato un effetto duraturo grazie alla capacità di fornire un gran numero di cellule T capaci di esibire chemiotassi e raggiungere i siti tumorali in tutto

il corpo, compreso il cervello ^[44-46]. Tuttavia, il rendimento cellulare del processo di espansione dei TIL non è così efficiente soprattutto in confronto all'espansione dei linfociti T derivati da sangue periferico autologo e per giunta mostra una variabilità da paziente a paziente non trascurabile.

In secondo luogo, dato che i risultati ottenuti dall'utilizzo delle CAR-T mostravano una maggiore efficacia, si è pensato di applicare l'ingegnerizzazione direttamente ai TIL espansi traducendoli con un recettore CAR capace di riconoscere uno specifico antigene tumorale. Seppur i primi risultati siano modestamente promettenti, tale tecnologia presenta ancora diverse limitazioni che includono bassi tassi di proliferazione, durata limitata dei TIL in coltura, scarsa efficienza di trasduzione e la necessità di un lavoro intensivo e di elevate competenze tecniche. Pertanto, saranno sicuramente necessari ulteriori studi su diversi tipi di tumore per ottimizzare i processi migliorandone l'efficienza, la vitalità delle cellule ed il tempo di coltura ^[46].

2.1.6 VACCINI A CELLULE DENDRITICHE

Mentre i vaccini tradizionali sono progettati per proteggere dalle malattie, i vaccini anticancro sono la nuova frontiera della terapia cellulare e rappresentano potenziali terapie per il trattamento di pazienti affetti da tumore. Il principio di funzionamento però è lo stesso dei vaccini tradizionali con cui abbiamo già familiarità: lo scopo è insegnare alle cellule dell'immunità l'aspetto di una cellula tumorale, consentendo loro di individuare e distruggere le cellule cancerose.

Tra questi, i maggiormente studiati sono i **vaccini a cellule dendritiche**, cellule del sistema immunitario appartenenti ai globuli bianchi che rivestono il ruolo di sentinella e, all'avvertire della presenza di un patogeno nell'organismo, attivano la risposta immunitaria di linfociti T e B contro quel determinato antigene. Questa tecnologia sfrutta la capacità di queste cellule non solo di assorbire le proteine anomale (antigeniche) del tumore, ma di esporle sulla propria superficie. Un'azione di "segnalazione" che istruisce il sistema immunitario a riconoscere e aggredire i nemici dell'organismo. Ricavate dal sangue del paziente, dopo coltura *in vitro* ed esposizione agli antigeni tumorali prelevati dal tumore del paziente stesso, le cellule dendritiche sono somministrate attraverso una semplice iniezione. Una volta introdotte nel corpo, queste raggiungono i linfonodi distrettuali dove insegnano ai linfociti cosiddetti "naïve" come riconoscere gli antigeni del tumore e a innescare i meccanismi immunitari di rigetto ^[47, 48]. Inoltre, dato l'utilizzo esclusivo di materiali provenienti dal paziente stesso, il profilo di tossicità risulta molto positivo.

Nonostante gli studi dimostrino una significativa capacità di stimolare forti risposte del sistema immunitario, la qualità e la quantità di cellule del sistema immunitario generate potrebbero non essere sufficienti per eliminare tumori di grandi dimensioni. Questo potrebbe essere in parte attribuito al fatto che questi vaccini vengono spesso testati su pazienti con tumori in stadio avanzato, che sono sottoposti anche ad altre terapie quali chemioterapia, radioterapia o terapia genica. In queste condizioni, il sistema immunitario potrebbe essere indebolito, limitando la capacità del vaccino di esprimere il suo pieno potenziale. Pertanto, una delle principali sfide sarà identificare pazienti e contesti clinici appropriati in cui verificare l'efficacia reale di tali vaccini ^[47, 48].

2.2 LA PROMOZIONE DEGLI STUDI CLINICI IN ITALIA

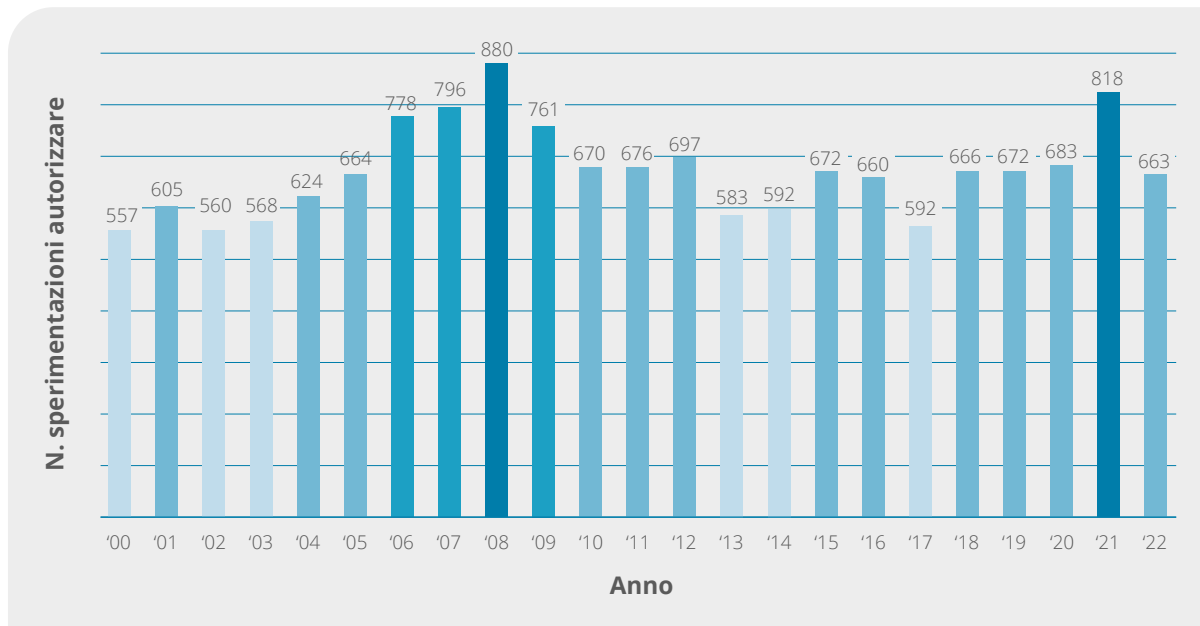
La promozione degli studi clinici in Italia rappresenta un tema che è attualmente oggetto di ampio dibattito, a maggior ragione, data l'intrinseca complessità, anche gli studi sugli ATMP sono al centro della discussione. Uno studio clinico, infatti, consente una condivisione delle conoscenze precoce sul corretto utilizzo di queste terapie, sia tra gli specialisti nella pratica clinica, sia da parte di tutti gli operatori coinvolti nella produzione, gestione e distribuzione di questi prodotti.

La partecipazione ad uno studio clinico consente di avviare anticipatamente l'adattamento del contesto organizzativo alla complessità di gestione degli ATMP. Uno studio ha calcolato che l'onere economico che le aziende ospedaliere devono sostenere per iniziare ad erogare CAR-T – nel caso in cui non abbiano preso parte agli studi clinici pre-registrazione - ammonta a 1 milione di euro (*una tantum*). La maggior parte di questo costo è dovuto ad adempimenti per il rispetto degli *standard* di qualità.^[49]

La partecipazione di un centro ad uno studio clinico rappresenta quindi un'opportunità significativa per acquisire strutture e strumentazioni avanzate ed ottemperare il *quality assurance*, con il prezioso supporto dell'azienda *sponsor*. Questa collaborazione offre al centro la possibilità di prepararsi adeguatamente per l'eventuale entrata in commercio della terapia sperimentata, nonché di altre terapie simili ad essa.^[50] Infatti, oltre al vantaggio per i pazienti di poter accedere nel più breve tempo possibile a terapie innovative, è possibile individuare ulteriori benefici quali opportunità di crescita professionale per medici e ricercatori, utilità sociale e risparmi per il SSN (i benefici stimati si calcola essere quasi 3 euro per ogni euro investito).^[51, 52]

Fermo restando ciò, diversi studi hanno rilevato che l'Italia e l'Europa in generale conducono un numero inferiore di studi clinici rispetto ad altri Paesi, come gli Stati Uniti.^[53] Nel grafico sottostante, è possibile notare come il numero di sperimentazioni autorizzate abbia avuto un picco nel 2008, con un totale di 880 casi registrati. Tuttavia, negli anni successivi, si è osservato un andamento altalenante, con due notevoli rallentamenti: il primo rallentamento si è verificato tra il 2013 e il 2014 ed è probabilmente attribuibile ai cambiamenti normativi avvenuti in quegli anni (ad esempio, l'entrata in vigore della Legge n. 189/2012 ha portato al passaggio ad AIFA come Autorità Competente, con conseguente riorganizzazione dei comitati etici (CE) in base al DM 8.2.2013); il secondo rallentamento è stato osservato nel 2017, con una diminuzione parallela al calo generale delle sperimentazioni in Europa. Questo potrebbe essere stato influenzato dalla diffusione dei nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci. L'uso sempre più diffuso dei *trial* "complessi", che includono in un'unica sperimentazione due o più *trial* che in passato sarebbero stati presentati come studi individuali, anche se di fasi differenti, probabilmente ha contribuito alla diminuzione complessiva del numero di studi presentati^[54].

FIGURA 2.4 • Sperimentazioni autorizzate per anno tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2022: parere unico favorevole rilasciato dal comitato etico del centro coordinatore; a partire dal 2013: autorizzazione rilasciata da AIFA (Fonte: La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia 20° Rapporto Nazionale - Anno 2023)



La **Tabella 2.2** mostra un dettaglio delle nuove sperimentazioni cliniche autorizzate negli anni 2013-2022, suddivise per tipologia di medicinale così come riportato sui Rapporti Nazionali sulle Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali prodotti da AIFA:

- principio attivo di natura chimica;
- principio attivo di natura biologica/biotecnologica;
- ATMP;
- principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica.

TIPOLOGIE DI MEDICINALI SPERIMENTALI

Le sperimentazioni sono suddivisibili per tipologia di medicinale. In base a tale classificazione i medicinali sperimentali si suddividono nelle seguenti tipologie:

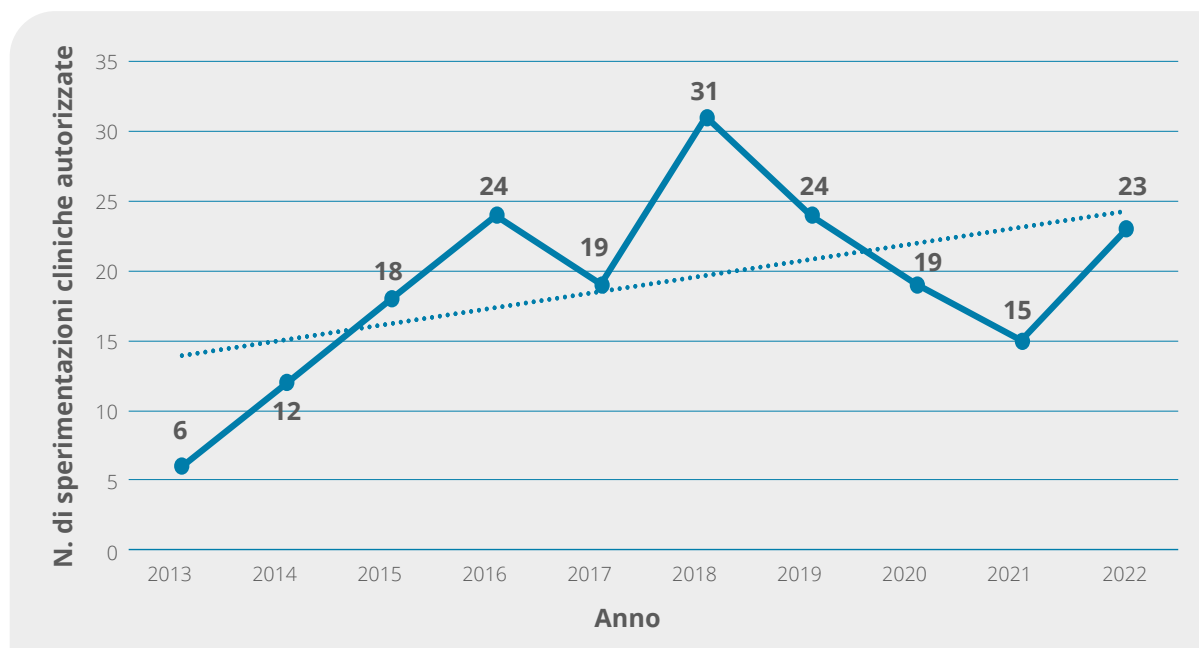
- ✓ **Principio Attivo di Natura Chimica:** questi sono farmaci il cui principio attivo è composto da molecole chimiche sintetizzate in laboratorio. Questi farmaci sono solitamente prodotti in modo relativamente semplice e seguono procedure di sviluppo e produzione standardizzate.
- ✓ **Principio Attivo di Natura Biologica/Biotecnologica:** questi farmaci sono prodotti utilizzando organismi viventi o processi biologici. I principi attivi possono essere proteine, anticorpi monoclonali, vaccini, o altre molecole biologiche. Questi farmaci richiedono processi di produzione più complessi e rigorosi controlli di qualità rispetto ai farmaci a base chimica.
- ✓ **ATMP:** gli ATMP sono una categoria speciale di farmaci di natura biologica che includono terapie avanzate come terapie geniche, terapie cellulari e terapie tissutali. Questi farmaci sono spesso personalizzati per il paziente e possono comportare la manipolazione delle cellule o dei tessuti del paziente stesso. Gli ATMP rappresentano una frontiera avanzata nella medicina e richiedono approcci altamente specializzati nella loro produzione e somministrazione.
- ✓ **Principio Attivo di Natura Chimica e Biologica/Biotecnologica:** alcuni farmaci possono contenere sia principi attivi di natura chimica che biologica. Ad esempio, alcuni farmaci anticancro possono contenere una parte chimica che agisce direttamente sulle cellule tumorali e una parte biologica come un anticorpo monoclonale che potenzia l'effetto terapeutico. Questi farmaci possono sfruttare entrambe le proprietà per ottenere un risultato terapeutico ottimale.

TABELLA 2.2 - Sperimentazioni cliniche autorizzate per tipologia di medicinale (anni 2013-2022) ⁽⁵⁴⁻⁶¹⁾

| Tipologia | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | | 2013-2022 | |
|--|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|--------------|---------------|
| | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % | N. | SC % |
| Principio attivo di natura chimica | 401 | 68,8% | 394 | 66,6% | 433 | 64,4% | 406 | 61,5% | 339 | 60,1% | 376 | 56,5% | 385 | 57,3% | 413 | 60,5% | 490 | 59,9% | 339 | 55,5% | 3.976 | 61,0% |
| Principio attivo di natura biologica/ biotecnologica | 172 | 29,5% | 167 | 28,2% | 212 | 31,5% | 222 | 33,6% | 197 | 34,9% | 246 | 36,9% | 256 | 38,1% | 245 | 35,9% | 303 | 37,0% | 233 | 38,1% | 2.253 | 34,5% |
| ATMP | 6 | 1,0% | 12 | 2,0% | 18 | 2,7% | 24 | 3,6% | 19 | 3,4% | 31 | 4,7% | 24 | 3,6% | 19 | 2,8% | 15 | 1,8% | 23 | 3,8% | 191 | 2,9% |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/ biotecnologica | 1 | 0,2% | 10 | 1,7% | 9 | 1,3% | 8 | 1,2% | 9 | 1,6% | 13 | 2,0% | 7 | 1,0% | 6 | 0,9% | 10 | 1,2% | 16 | 2,6% | 89 | 1,4% |
| Non specificato | 3 | 0,5% | 9 | 1,5% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 12 | 0,2% |
| Totale | 583 | 100,0% | 592 | 100,0% | 672 | 100,0% | 660 | 100,0% | 564 | 100,0% | 666 | 100,0% | 672 | 100,0% | 683 | 100,0% | 818 | 100,0% | 611 | 100,0% | 6.521 | 100,0% |

Acronimi e abbreviazioni - ATMP: Advanced Therapies Medicinal Products, Prodotti medicinali di terapia avanzata; SC: Sperimentazioni Cliniche

FIGURA 2.5. • Numero sperimentazioni cliniche autorizzate per ATMP negli anni 2013-2022



Si nota come le sperimentazioni sulle terapie avanzate mostrano una tendenza positiva negli ultimi 9 anni, ad eccezione di alcune lievi inflessioni nel 2017 e nel 2021 - quest'ultima probabilmente influenzata dalla pandemia da COVID-19, poiché molte di queste terapie richiedono posti in terapia intensiva che erano prioritari per i pazienti COVID-19.

Nonostante ciò, le sperimentazioni cliniche per ATMP costituiscono solamente il 2,9% sul totale delle sperimentazioni. Alla luce di questo è possibile fare delle ipotesi su diversi fattori che hanno influenza sull'ambiente di ricerca e sviluppo degli ATMP.

La prima osservazione riguarda la **sfida continua che l'Italia affronta nel rimanere allineata alle normative europee** riguardanti le sperimentazioni cliniche. Sebbene l'Unione Europea abbia stabilito regole e linee guida per agevolare il processo di valutazione degli studi clinici e semplificare le procedure, l'Italia sta incontrando difficoltà nel recepire e adattarsi tempestivamente a tali normative. Ciò si è reso particolarmente vero quando l'Unione Europea ha emanato il Regolamento Europeo n.536/2014 sugli studi clinici - valido non solo per ATMP ma in generale per tutti i medicinali - con l'obiettivo di stabilire regole uniformi per armonizzare il processo di valutazione e autorizzazione di uno studio clinico condotto in più Stati membri, segnando un cambiamento epocale negli studi clinici, passando da una gestione nazionale a un coordinamento a livello europeo. In quel frangente, in Italia, soltanto in seguito alla emanazione della Legge n. 3/2018 (legge Lorenzin) e del successivo Decreto Attuativo 52/2019 vi è stato il primo tentativo di adeguamento. La legge prevedeva che entro 12 mesi dalla sua attuazione sarebbero dovuti essere stati emessi tutti i decreti attuativi necessari ad adeguarsi al regolamento UE; a questo proposito, l'Italia sembra essere tuttora in ritardo, causando una drastica riduzione delle sperimentazioni in Italia, conseguendo in un danno economico e sanitario elevato.

Tuttavia, nonostante il grave ritardo, il 1° febbraio 2022, in attuazione della legge Lorenzin si è insediato presso l'AIFA il **Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle tera-**

pie avanzate (ATMP), di cui il prof. Andrea Biondi riveste il ruolo di presidente eletto. Come è noto, le sperimentazioni cliniche possono iniziare solo se hanno ottenuto l'autorizzazione da parte di AIFA, e il parere favorevole del Comitato etico coordinatore; dunque, il comitato è competente per fornire pareri in merito a studi clinici su terapie geniche, terapie cellulari somatiche, medicinali di ingegneria tissutale, terapia avanzata combinata.

L'istituzione di un comitato etico specifico rappresenta un chiaro segno dell'Agenzia di voler attenzionare e prioritizzare in particolare gli studi clinici sugli ATMP. L'intrinseca complessità di tali terapie aggiunge un ulteriore livello di sfida nella gestione delle sperimentazioni ed il tutto può essere ulteriormente complicato da ostacoli di diversa natura, così come evidenziato all'interno del rapporto "Lo sviluppo dei medicinali per terapie avanzate in Italia" del gruppo di lavoro Cell&Gene di Assobiotech, quali:¹

- ☑ l'assenza di Linee Guida nazionali atte ad armonizzazione, nelle differenti Regioni e in relazione agli ATMP, gli standard di accreditamento dei centri di raccolta di cellule e tessuti. La collaborazione tra autorità sanitarie ed agenzie regolatorie nazionali potrebbe essere preziosa per la realizzazione di queste linee di indirizzo che potrebbero facilitare l'avvio di studi clinici minimizzandone tempi e costi burocratici;
- ☑ le stringenti disposizioni normative concernenti l'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti, i requisiti di trasporto e la tutela della *privacy* che rendono difficoltosa la gestione e il trasferimento del materiale biologico e/o del prodotto finito. Nello specifico, la stretta normativa sull'*import/export* di sangue, derivati e degli MOGM (Microrganismi Geneticamente Modificati), data dall'applicazione del Decreto del Ministero della Salute 24 aprile 2018, garantisce indubbiamente un maggior grado di sicurezza, ma non tiene in considerazione che molti di questi materiali costituiscono lo *starting material* di diversi ATMP; per quanto riguarda il trasporto, si auspica una semplificazione delle procedure burocratiche, soprattutto a livello internazionale, al fine di favorire consegne più tempestive e agevolare lo scambio di materiale biologico, specialmente nei contesti di studi multicentrici. Infine, per quanto riguarda il tema *privacy*, il GDPR ad oggi in vigore non identifica chiaramente ruoli e responsabilità dei soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica pertanto diventa difficile garantire una reale protezione dei dati e si rischia di dilatare i tempi per l'erogazione della terapia per il mancato coordinamento degli attori coinvolti. Per quanto detto, si auspica una revisione ed una semplificazione delle norme vigenti.
- ☑ la difficoltà nell'adeguare le strutture e la formazione del personale alle complesse esigenze specialistiche che la filiera di queste terapie richiede. La promozione di studi clinici nel campo degli ATMP, consentirebbe una formazione precoce del personale che, al momento dell'effettiva entrata in commercio della terapia, sarebbe già preparato a garantire la corretta gestione della terapia dalla produzione alla somministrazione al paziente.

¹Rapporto disponibile all'indirizzo https://assobiotech.federchimica.it/docs/default-source/priorit%C3%A0-di-policy-salute/salute_terapie-avanzate.pdf?sfvrsn=cc25b4_6

Un'altra riflessione riguarda la **disponibilità e l'accesso alle risorse finanziarie**. Questi elementi rappresentano un fattore chiave per la conduzione di studi preclinici e clinici; l'eventuale scarsità di finanziamenti sufficienti può limitare la capacità di condurre studi clinici approfonditi e di qualità in Italia. Lo Stato Italiano spende l'1,3% del PIL in Ricerca & Sviluppo (R&S), un dato che ci pone al 12° posto tra i Paesi dell'Unione Europea.

A questo proposito, le criticità presenti in merito al sistema R&S sembrano essere confermate anche dalle problematiche legate all'accesso delle risorse disponibili. Infatti, il Programma Quadro 7 (FP7) della Comunità Europea, ha distribuito complessivamente ai ricercatori circa 48 miliardi di Euro. L'Italia ha contribuito al fondo FP7 in misura del 13,9%, ma il finanziamento ricevuto da ricercatori che operano nel nostro Paese è stato in percentuale inferiore (9,4%), determinando un differenziale di circa 2 miliardi di Euro. Questo evidenzia quanto sia necessario, nell'ottica di ridurre il più possibile questo differenziale, diffondere il più possibile gli strumenti finanziari e di finanziamento disponibili in Italia e UE a cui *spin-off*, PMI e *startup* potrebbero accedere e supportarle nell'accesso.

Infine, anche la mancanza di una stretta **collaborazione tra il settore pubblico e privato** (cfr. infra) può influire sulla conduzione di studi clinici sugli ATMP. La collaborazione tra entità pubbliche e private può fornire risorse e competenze complementari per condurre studi clinici in modo più efficiente ed efficace. Tuttavia, la mancanza di partenariati solidi e di un ambiente favorevole alla collaborazione potrebbe limitare l'avvio di studi clinici conseguendo in una limitata raccolta di dati sulla sicurezza e l'efficacia e sull'epidemiologia delle terapie e rendendo più difficile la valutazione e l'approvazione degli ATMP da parte delle Agenzie Regolatorie.

Per questo, una parte delle risorse finanziarie potrebbe essere destinata alla ricerca e allo sviluppo continuo, attraverso il **finanziamento diretto** di programmi di ricerca accademici o la creazione di incentivi per l'industria privata a investire in nuove tecnologie e innovazioni. La ricerca e lo sviluppo continuo sono fondamentali per il progresso scientifico e l'introduzione di nuove terapie più efficaci e sicure nel tempo.

2.3 STRUMENTI ED INCENTIVI A SUPPORTO DELLA RICERCA

Nonostante sia chiaro l'enorme potenziale degli ATMP, il processo di R&S è spesso ostacolato da sfide finanziarie e organizzative.

In tema di finanziamento, la ricerca medica affronta quotidianamente diversi ostacoli a causa di molteplici ed eterogenei fattori ^[62] compromettendo lo sviluppo di nuovi farmaci, terapie e interventi, disperdendo ingenti investimenti pubblici e privati in ricerca, innovazione e tecnologia. Inoltre, la ricerca è caratterizzata da tempi lunghi e costi crescenti, difficoltà nel valutare le probabilità di successo e rigidità nei criteri di sicurezza, qualità ed efficacia ^[63]. L'incertezza normativa sui prezzi e sul rimborso aggiunge ulteriori sfide. Questa situazione porta ad un crescente bisogno finanziario nel tempo, richiedendo diversi cicli di finanziamento, e introduce incertezza nel processo di valutazione per gli investitori che sono portati a mettere in discussione l'opportunità di investimento. Il fallimento nel soddisfare adeguatamente la domanda e l'offerta di risorse finanziarie può portare a inefficienze, iniquità e costi sociali nel campo della ricerca medica ^[64].

Le barriere agli investimenti sono ancora più severe per la ricerca sui medicinali per gli ATMP ^[65]. Lo sviluppo clinico di tali farmaci presenta sfide specifiche che possono influenzare il processo di valutazione e la decisione di investimento degli investitori ^[66, 67]. L'elevata complessità del processo di produzione e somministrazione e le più severe richieste normative (ad esempio gli obblighi post approvazione) ^[68, 69] si traducono solitamente in un elevato costo iniziale e pongono problemi in termini di corretta valutazione del valore, dello schema di *pricing* e rimborso, di accessibilità e di rischio di interruzione ^[66, 70, 71]. Inoltre, dal punto di vista degli investitori, l'approccio curativo e la somministrazione *one-shot* che caratterizzano molti ATMP ^[72] possono mettere in discussione la stabilità dei rendimenti futuri, soprattutto in presenza di malattie rare/ultra rare.

Dal punto di vista organizzativo, la mancanza di strutture di ricerca specializzate per gli ATMP in Italia rappresenta una forte barriera in quanto la creazione e la gestione di infrastrutture adatte richiedono pianificazione e investimenti significativi, così come la mancata esperienza nella produzione e sviluppo di ATMP rispetto ad altre Nazioni, rende l'Italia un Paese meno attrattivo per il finanziamento e il sostegno alla ricerca. Sempre a livello organizzativo, ulteriori aspetti critici specifici del contesto italiano sono i seguenti:

- ✓ coordinazione delle risorse: coordinare le risorse umane, finanziarie e materiali necessarie per la R&S degli ATMP può essere complesso. È importante garantire che le risorse siano allocate in modo efficiente e che vi sia una collaborazione efficace tra diverse organizzazioni e istituzioni coinvolte nella ricerca;
- ✓ gestione dei dati: la gestione dei dati clinici e scientifici è cruciale nella R&S degli ATMP. Garantire la raccolta, la conservazione e l'analisi efficace dei dati richiede sistemi e processi organizzativi robusti;
- ✓ coordinazione internazionale: poiché la ricerca sugli ATMP è spesso internazionale, la collaborazione e la coordinazione tra organizzazioni italiane e *partner* stranieri possono essere complesse, richiedendo un'efficace gestione delle relazioni internazionali;
- ✓ regolamentazione e conformità: assicurare la conformità alle normative nazionali e internazionali è essenziale per la sicurezza e l'efficacia degli ATMP. Gli aspetti organizzativi relativi alla gestione della regolamentazione e delle autorizzazioni possono essere impegnativi;
- ✓ gestione dei rischi: la gestione dei rischi legati allo sviluppo e all'uso degli ATMP richiede una pianificazione e una strategia organizzativa solide per identificare, valutare e mitigare i rischi potenziali;
- ✓ formazione e *retention* del personale: la formazione e la *retention* di personale altamente specializzato nel campo degli ATMP sono sfide organizzative importanti. La competizione globale per il talento può rendere difficile attirare e trattenere i professionisti chiave;
- ✓ coordinazione tra Aziende e Università: spesso, la R&S degli ATMP coinvolge sia il settore accademico che quello industriale. Garantire una collaborazione efficace tra queste due sfere richiede un'organizzazione adeguata;
- ✓ comunicazione e coinvolgimento del pubblico: coinvolgere il pubblico e comunicare in modo efficace sugli sviluppi degli ATMP sono sfide organizzative essenziali per creare fiducia e consenso pubblico;

- ✓ gestione del ciclo di vita del prodotto: la gestione del ciclo di vita del prodotto, compresa la transizione dalla fase di ricerca alla produzione su larga scala, è un aspetto organizzativo critico che richiede piani e risorse appropriati.

Affrontare queste sfide finanziarie e organizzative richiede una *governance* solida, *leadership* efficace e una strategia chiara per la gestione degli ATMP in Italia.

A questo proposito, EMA, in seguito al *multi-stakeholder meeting*, denominato “*Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe*”^[73], ha pubblicato un documento di indirizzo che identifica alcune macroaree di intervento per sostenere lo sviluppo degli ATMP in Europa, tra cui:

1. **facilitare la Ricerca e lo Sviluppo;**
2. **ottimizzare i processi regolatori per gli ATMP;**
3. **ottimizzare l'accesso ai finanziamenti e investimenti, migliorando il *patient access*.**

I seguenti sottoparagrafi vogliono fornire anzitutto una fotografia delle attuali modalità di allocazione e finanziamento della R&S degli ATMP in Italia e, successivamente provare a sintetizzare soluzioni e strategie attuabili per un suo incentivo nel contesto italiano esplorando anche le opportunità offerte dalla collaborazione finanziaria e organizzativa tra il settore pubblico e privato per supportare i diversi *stakeholder* nel raggiungimento degli obiettivi sopra riportati, generando un nuovo modello di sviluppo di farmaci che migliori la salute pubblica e, nel contempo, migliori l'accesso ai pazienti.

2.3.1 ALLOCAZIONE DELLE RISORSE E ATTUALI FINANZIAMENTI DELLA R&S

La definizione di una corretta allocazione delle risorse finanziarie destinate al percorso ricerca-accesso di un ATMP è essenziale per garantire un processo efficiente e equo. In ottica di una eventuale collaborazione tra settore pubblico e privato, è importante stabilire meccanismi chiari per l'allocazione delle risorse finanziarie, così come è stato sottolineato anche all'interno del report “La valutazione della spesa per le terapie avanzate” redatto da ALTEMS in collaborazione con LS CUBE e con il contributo non condizionante di #VITA. di un uno studio VITA, finalizzato a^[74]:

- ✓ diffondere in modo trasparente la conoscenza tra i vari *stakeholder* del valore innovativo e dei benefici terapeutici degli ATMP per i pazienti e cittadini;
- ✓ assicurare che gli stessi *stakeholders* acquisiscano dati e fatti oggettivi in merito alle opportunità e alle criticità degli ATMP al fine di avviare un dialogo costruttivo per garantire ai pazienti ed alle strutture sanitarie un pronto accesso all'innovazione.

Tuttavia, anche la semplice ottimizzazione degli incentivi fiscali e le agevolazioni attualmente in atto per le aziende che investono nella ricerca e nello sviluppo delle terapie avanzate potrebbero incoraggiare ulteriori investimenti nel settore. L'EMA, in particolare, ritiene, che tutte **le iniziative di finanziamento e sgravio fiscale debbano essere costantemente pubblicizzate per consentire a tutti i player coinvolti nella ricerca** a perseguire gli obiettivi di R&S^[72]. A questo proposito, attualmente, sia in Italia che in Europa, sono già in atto alcuni meccanismi finanziari che potrebbero consentire di agevolare *start up*, piccole e medie imprese (PMI), ed aziende farmaceutiche nel finanziamento della

ricerca e sviluppo, nonché gli studi clinici degli ATMP. È bene ricordare, infatti, che i principali *developer* di ATMP sono le PMI, le *start-up* e gli *spin-off* accademici e che dunque queste sarebbero le entità che potrebbero maggiormente beneficiare di un supporto sia finanziario che organizzativo.

È importante sottolineare che si tratta di iniziative utili per supportare le aziende in fase di ricerca pre-clinica e clinica, ma non sono da confondere con i fondi stanziati per il rimborso delle terapie nel *post marketing* (i.e. Fondo Sanitario Nazionale (FSN) o Fondo Farmaci Innovativi). Inoltre, occorre puntualizzare come nessuna delle iniziative implementate fino ad ora sia Italia che in Europa, sono specifiche per gli ATMP, ma rappresentano strumenti all'interno dei quali le terapie avanzate, a seconda delle specifiche caratteristiche, potrebbero ricadere.

Ciò premesso, in Italia allo stato attuale è possibile identificare **quattro principali strumenti di agevolazione per R&S**.

- ✓ **Finanziamenti agevolati:** le società che investono in terapie avanzate possono accedere al “**Fondo per la ricerca e lo sviluppo industriale e biomedico**”, istituito ai sensi dell’articolo 1, comma 951, della legge n. 234 del 2021 (Legge di bilancio 2022), che garantisce finanziamenti agevolati offerti da istituzioni finanziarie pubbliche o private, enti di ricerca o programmi europei^[75].
- ✓ **Credito di imposta:** per le attività di ricerca fondamentale, ricerca industriale e sviluppo sperimentale in campo scientifico e tecnologico anche nell’ambito del paradigma 4.0 e dell’economia circolare, è riconosciuto il credito d’imposta, fino al 31 dicembre 2031, in misura pari al 10%, nel limite massimo annuale di 5 milioni di euro^[76].

Il credito di imposta ha sostituito le misure del super e iper-ammodernamento che hanno permesso alle imprese di beneficiare di un’agevolazione fiscale sull’acquisto di beni strumentali e tecnologie innovative, che potrebbero essere utilizzati nello sviluppo e nella produzione di terapie avanzate^[77].

- ✓ **Patent Box:** la nuova disciplina [Decreto-legge 21 ottobre 2021, n. 146, art. 6; Legge 30 dicembre 2021, n. 234, art. 1, co. 10-11; Agenzia delle Entrate, Provvedimento 15 febbraio 2022; Decreto del Ministero dello sviluppo economico del 26 maggio 2020] consente di aumentare, ai fini delle Imposte sui redditi e dell’Imposta regionale sulle attività produttive, del 110% le spese sostenute nello svolgimento delle attività di ricerca e sviluppo finalizzate al mantenimento, al potenziamento, alla tutela e all’accrescimento del valore dei *software* protetti da *copyright*, dei brevetti industriali e dei disegni e modelli giuridicamente tutelati. L’opzione è esercitabile a condizione che siano svolte attività di ricerca e sviluppo, anche mediante contratti di ricerca stipulati con società diverse da quelle che direttamente o indirettamente controllano l’impresa, ne sono controllate o sono controllate dalla stessa società che controlla l’impresa ovvero con università o enti di ricerca e organismi equiparati, finalizzate alla creazione e allo sviluppo dei beni^[78].

In Europa, tra i principali strumenti di agevolazione vi sono:

- ✓ **Programma Horizon Europe** promosso da APRE (Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea): *Horizon Europe* è il principale programma di finanziamento con l’obiettivo di promuovere la ricerca e l’innovazione dell’UE per il periodo 2021-2027. All’interno di *Horizon Europe*, ci sono diverse aree tematiche che coprono sia la ricerca biomedica che le terapie avanzate, come la salute, la bioeconomia e l’innovazione aperta. Attraverso bandi di finanziamento competitivi, le imprese e gli enti di ricerca possono ottenere finanziamenti per progetti di ricerca e sviluppo nell’ambito delle terapie avanzate^[79].

✓ *Innovative Medicines Initiative (IMI) (Europe's partnership for health)*: L'IMI è una *partnership* pubblico-privata tra l'UE e l'industria farmaceutica che mira a accelerare lo sviluppo di medicinali innovativi, tra cui le terapie avanzate. Le aziende possono partecipare ai bandi dell'IMI e beneficiare dei finanziamenti per la ricerca, nonché della collaborazione con altre organizzazioni e della condivisione delle conoscenze. Il budget stanziato nel periodo 2014-2020 è stato di 3,3 miliardi ^[80].

✓ *Orphan Drug Designation*: la designazione di farmaco orfano permette alle aziende di accedere ad incentivi specifici per lo sviluppo di terapie per malattie rare ^[81]. La maggior parte degli ATMP rientrano in questa categoria e possono, per questo, beneficiare di agevolazioni come una maggiore protezione brevettuale, esenzione dai diritti di registrazione e assistenza nell'accesso ai finanziamenti per le PMI, da parte di EMA. Si ricorda, inoltre, che ai sensi del Regolamento (CE) 141/2000 del 16 dicembre 1999, l'azienda *sponsor* può presentare ad EMA una richiesta di qualifica di medicinale orfano in qualsiasi fase dello sviluppo del medicinale, anche in fase preclinica.

✓ *Programma (EJP-RD) European Joint Programme on Rare Disease*: l'obiettivo generale di E-Rare è di coordinare i programmi esistenti e preparare attività congiunte e strategiche per superare alcuni dei limiti imposti dalla dispersione dei finanziamenti e dalla frammentazione dei programmi di ricerca nazionali ^[82].

✓ *Programma TANSKAN-3 (Sustained collaboration of national and regional programmes in cancer research)*: rappresenta un eccellente modello di cooperazione transnazionale, che riunisce 31 organizzazioni di finanziamento di 20 Paesi, con l'obiettivo comune di sostenere la ricerca sul cancro attraverso l'efficiente investimento in fondi pubblici nazionali/regionali dedicati ^[83].

Infine, per concludere questa panoramica sugli strumenti di finanziamenti della R&S degli ATMP, viste le loro evidenti potenzialità nel lungo termine, sarebbe auspicabile lo stanziamento di fondi specifici (e.g. agevolati e/o a fondo perduto), plausibilmente determinate da parte del Ministero della Salute. Tuttavia, nell'ottica di allestire un fondo di finanziamento *ad hoc* per le aziende che investono in ATMP, o prima di allocare risorse pubbliche, è senza dubbio necessario prioritizzare le giuste terapie, identificando quali aree terapeutiche possono beneficiare maggiormente dagli ATMP e assegnare una quota adeguata delle risorse finanziarie a tali settori e/o aree terapeutiche.

Queste valutazioni dovrebbero essere basate sulla gravità della malattia, sulle opzioni terapeutiche esistenti, sul potenziale impatto degli ATMP sulla salute dei pazienti e, non da ultimo, sull'impatto economico che ha la patologia sul SSN, massimizzando l'efficacia e l'efficienza che seguirebbero all'accesso degli ATMP sul mercato.

2.3.2 SOLUZIONI E STRATEGIE PER PROMUOVERE LA R&S DEGLI ATMP IN ITALIA

La promozione della R&S degli ATMP in Italia richiede un impegno strategico a lungo termine e una collaborazione tra settore pubblico e privato. Attraverso la semplificazione regolatoria, incentivi finanziari e investimenti in formazione e infrastrutture, l'Italia può posizionarsi come un attore chiave nel settore delle terapie avanzate medicinali, portando beneficio sia ai pazienti che all'economia nazionale. Ciò premesso, diversi sono i fronti su cui occorre al fine di promuovere la R&S nel campo degli

ATMP nel Paese Italia. Di seguito si fornisce un elenco di quelli sui quali sarebbe auspicabile intervenire nel medio termine.

- ✓ **Creazione di Hub di Eccellenza:** l'istituzione di centri di ricerca e sviluppo specializzati in ATMP può contribuire a consolidare l'esperienza e il *know-how* nel settore.
- ✓ **Incentivi Fiscali e Finanziamenti Agevolati:** il governo italiano può offrire incentivi fiscali e finanziamenti agevolati per le aziende che investono nella R&S degli ATMP. Questi incentivi possono includere crediti d'imposta per la ricerca e l'innovazione.
- ✓ **Semplificazione Regolatoria:** l'Italia può lavorare per semplificare le procedure regolatorie, garantendo al contempo la sicurezza dei pazienti e la qualità degli ATMP sviluppate.
- ✓ **Partecipazione a Programmi Europei:** l'Italia può beneficiare dalla partecipazione a programmi europei di finanziamento della ricerca, come *Horizon Europe*, per accedere a fondi per la R&S degli ATMP.
- ✓ **Formazione e Sviluppo delle Risorse Umane:** investire nella formazione di scienziati e professionisti specializzati negli ATMP è essenziale per sviluppare competenze locali nel settore.
- ✓ **Accesso Equo:** l'Italia dovrebbe sviluppare strategie per garantire l'accesso equo degli ATMP ai pazienti, magari attraverso l'elaborazione di politiche di rimborsi e accesso basate sull'efficacia e il valore clinico.

Accanto a queste soluzioni/strategie, è altresì di interesse la valutazione delle opportunità che una stretta collaborazione tra il settore pubblico e privato, nota come *Partnership* Pubblico-Privata (PPP), potrebbe fornire per promuovere e aumentare l'efficienza della R&S consentendo una riduzione a valle del costo dei farmaci ^[84].

La collaborazione tra il settore pubblico, quello privato e il mondo accademico può contribuire a superare le sfide attuali e promuovere con successo la R&S degli ATMP nel nostro Paese.

Il settore pubblico potrebbe svolgere un ruolo chiave nel finanziamento (e/o creando *partnership* finanziarie) della ricerca e sviluppo degli ATMP, sostenendo e focalizzando gli sforzi di ricerca delle aziende private e degli istituti accademici, contribuendo alla scoperta di nuove terapie con un elevato bisogno terapeutico ed elevato valore per la comunità. Tuttavia, solo dopo un'attenta allocazione di risorse e prioritizzazione degli investimenti, gli Stati potrebbero contribuire finanziariamente alla ricerca promuovendo un *risk sharing* tra pubblico e privato per supportare lo sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici.

Le PPP possono, in sintesi, rappresentare un'opportunità interessante per il finanziamento e, conseguentemente per lo sviluppo degli ATMP. Le principali opportunità sono sintetizzabili come di seguito specificato.

- ✓ **Risorse finanziarie condivise:** gli ATMP richiedono notevoli investimenti in ricerca, sviluppo e produzione. Le aziende farmaceutiche private potrebbero fornire finanziamenti e risorse per lo sviluppo delle terapie, mentre le istituzioni pubbliche, come agenzie governative o enti di ricerca, potrebbero contribuire con finanziamenti pubblici e sostegno nella fase di ricerca preclinica.

- ✓ **Riduzione del rischio finanziario:** lo sviluppo di ATMP è spesso ad alto rischio, sia dal punto di vista tecnico che finanziario. Le partnership pubblico-privato possono aiutare a ridurre il rischio finanziario per le aziende farmaceutiche private, poiché parte dei costi di ricerca e sviluppo può essere condivisa con le istituzioni pubbliche.
- ✓ **Accesso alle competenze e alle risorse:** le istituzioni pubbliche spesso dispongono di competenze scientifiche e infrastrutture di ricerca all'avanguardia che possono essere utilizzate per supportare lo sviluppo degli ATMP. D'altra parte, le aziende private possono offrire conoscenze sull'industria farmaceutica, esperienza nella commercializzazione e competenze regolatorie, che possono essere cruciali per il successo delle terapie innovative.
- ✓ **Obiettivi comuni per la salute pubblica:** le *partnership* pubblico-privato per gli ATMP possono essere guidate da obiettivi comuni per il miglioramento della salute pubblica. Lavorando insieme, sia il settore pubblico che quello privato possono concentrarsi sulla ricerca e lo sviluppo di terapie che rispondono a esigenze mediche non soddisfatte, contribuendo al benessere delle persone affette da malattie gravi e rare.

È chiaro che affinché tali opportunità possano essere sfruttate appieno occorrono degli accorgimenti di natura gestionale. Nello specifico, sarà necessario agire almeno su tre fronti

- ✓ **gestione della proprietà intellettuale e accesso alle terapie:** è importante gestire adeguatamente la proprietà intellettuale e l'accesso alle terapie sviluppate attraverso queste *partnership*. L'equilibrio tra la protezione dei diritti di proprietà intellettuale delle aziende farmaceutiche e l'accesso alle terapie da parte dei pazienti deve essere affrontato in modo equo e sostenibile;
- ✓ **regolamentazione e trasparenza:** le *partnership* pubblico-privato per gli ATMP dovrebbero essere basate su una regolamentazione chiara e trasparente, in modo da garantire l'aderenza agli standard etici e di sicurezza e il rispetto dei principi etici nella ricerca e nello sviluppo delle terapie;
- ✓ **attività di monitoraggio:** a prescindere dal fatto che la collaborazione pubblico-privato si realizzi nella fase di ricerca preclinica/clinica oppure nel *post marketing* (ad esempio RWE), rimane di fondamentale importanza la presenza del monitoraggio. L'implementazione dei sistemi di monitoraggio è basilare affinché vi sia certezza che gli sforzi effettuati abbiano un reale impatto delle risorse allocate sull'economia reale e sulla salute complessiva dei pazienti; i risultati della valutazione dell'efficacia delle terapie, dell'accesso dei pazienti e dell'efficienza delle risorse impiegate possono guidare le decisioni future in ottica di continua ottimizzazione dei modelli implementati.

In conclusione, le collaborazioni pubblico-privato possono svolgere un ruolo importante nel finanziamento e nello sviluppo degli ATMP. Queste collaborazioni consentono di unire le risorse, le competenze e gli obiettivi delle istituzioni pubbliche e delle aziende farmaceutiche private per portare avanti terapie innovative che potrebbero avere un impatto significativo sulla salute dei pazienti. Tuttavia, è essenziale gestire attentamente gli aspetti legali, etici e di accesso alle terapie per garantire un'efficace e responsabile implementazione delle *partnership* pubblico-privato nel settore delle terapie avanzate.

3. STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO DEGLI ATMP IN EUROPA: UPDATE 2023 (CUT OFF 31/08/2023)

A distanza di 12 mesi, 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.

3.1 GLI ATMP IN NUMERI

Osservando le approvazioni avvenute nell'ultimo anno, non emergono cambiamenti significativi rispetto a quanto avvenuto nel 2022. A livello europeo, l'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicine Agency, EMA*) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per due nuove terapie: Ebvallo, per il trattamento della malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Bar ed Hemgenix per l'emofilia B. Nel frattempo, il CAT (*Committee for Advanced Therapies*), il Comitato Terapie Avanzate dell'EMA ha iniziato la valutazione per 2 nuove terapie.

Al momento, 25 ATMP hanno raggiunto il mercato europeo e 18 di questi sono ancora in commercio.

Per quanto riguarda l'Italia, non c'è nessun aggiornamento per quanto riguarda le terapie che hanno ricevuto rimborso. Hanno però iniziato la valutazione per la definizione di prezzo e rimborso 4 nuove terapie. Infine, ad una terapia (Abecma) non è stato concesso il rimborso ed è stata riclassificata in classe C.

TABELLA 3.1. • Quadro complessivo degli ATMP approvati, in valutazione e ritirati dal mercato in Europa e in Italia

| ATMP | <2016 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | TOTALE |
|---|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| CAT | | | | | | | | | | |
| Inizio valutazione | 11 | - | 5 | 4 | 1 | 9 | 3 | 1 | 2 | 36 |
| Valutazione in corso | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 2 | 3 |
| Ritirati dalla valutazione | 3 | - | - | 1 | 1 | 2 | - | 1 | 1 | 9 |
| EMA | | | | | | | | | | |
| Approvate EMA | 6 | 2 | 1 | 4 | 1 | 3 | 2 | 4 | 2 | 25 |
| Ritirati dal mercato | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - | 7 |
| Attive | 5 | 1 | - | 3 | - | 3 | 1 | 3 | 2 | 18 |
| AIFA | | | | | | | | | | |
| Inizio valutazione AIFA | - | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 4 | 2 | 4 | 20 |
| Valutazione AIFA in corso | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 6 | 9 |
| Rimborsati in Italia | - | 1 | 2 | - | 1 | - | 2 | 2 | - | 8 |
| Non rimborsati (<i>domanda non sottomessa/classe C</i>) | 1 | - | - | 1 | - | - | 1 | - | 1 | 4 |
| Ritirati dalla valutazione | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | - | 2 |

Per quanto riguarda le indicazioni, a fronte delle 44 domande sottoposte al giudizio del CAT, 29 indicazioni sono state approvate da EMA, 26 delle quali sono ancora attive. In Italia si sono protrate quasi tutte le valutazioni iniziate nell'anno precedente alle quali si sono aggiunte altre 8 indicazioni per le quali i comitati di valutazione di AIFA stanno lavorando: tra queste, 4 sono estensioni di indicazione per Kymriah (1), Yescarta (2) e Tecartus.

TABELLA 3.2. • Quadro complessivo delle indicazioni relative agli ATMP approvati, in valutazione e ritirati dal mercato in Europa e in Italia

| INDICAZIONI | <2016 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | TOTALE |
|--|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| CAT | | | | | | | | | | |
| Inizio valutazione CAT | 11 | - | 6 | 5 | 1 | 11 | 5 | 2 | 3 | 44 |
| Valutazione CAT in corso | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 | 3 |
| Ritirate dal CAT | 3 | - | - | 1 | 1 | 2 | - | 1 | 1 | 9 |
| EMA | | | | | | | | | | |
| Approvate EMA | 6 | 2 | 1 | 5 | 1 | 4 | 2 | 9 | 3 | 33 |
| Ritirate dal mercato | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 7 |
| Attive | 5 | 1 | 0 | 4 | 0 | 4 | 1 | 8 | 3 | 26 |
| AIFA | | | | | | | | | | |
| Inizio valutazione AIFA | - | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 2 | 4 | 8 | 26 |
| Valutazione AIFA in corso | - | - | - | - | - | - | - | 5 | 10 | 15 |
| Rimborsate in Italia | - | 1 | 2 | - | 2 | - | 3 | 2 | - | 10 |
| Non rimborsato (domanda non sottomessa/classe C) | 1 | - | - | 1 | - | 1 | - | - | 1 | 4 |
| Ritirate dalla valutazione | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | - | 2 |

3.2 GLI ATMP APPROVATI IN EUROPA

La **Tabella 3.3** riporta l'elenco delle 25 terapie avanzate approvate dall'EMA fino ad ora. Tra queste, le terapie geniche rappresentano la maggioranza contando 17 terapie (di cui 6 sono CAR-T); a seguire ci sono 5 terapie cellulari e solamente 3 prodotti di ingegneria tissutale. Finora, nessun ATMP di tipo combinato ha raggiunto la valutazione dell'EMA e tantomeno ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Come si può notare, 19 delle 25 terapie autorizzate sono terapie orfane, cioè destinate al trattamento di una malattia rara. Mentre 11 terapie hanno beneficiato del programma PRIME (*PRI*ority *ME*dicines, Farmaci prioritari) che garantisce supporto allo sviluppo di prodotti per un bisogno clinico non soddisfatto con strumenti quali il confronto precoce e lo *scientific advice*.

TABELLA 3.3. • ATMP approvati da EMA

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|--|----------------------------------|--|-------------------------------|---|------------------------|--------|-------|----------|---|
| Chondroselect <i>cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate e 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 (grado III o IV, <i>International Cartilage Repair Society</i> [ICRS]) negli adulti. | 05/10/2009 | Autorizzazione standard | TiGenix NV | NO | NO | X | Ritirato a Luglio 2016 |
| Glybera <i>allipogene 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 | 25/10/2012 | Autorizzazione in circostanze eccezionali | uniQure biopharma B.V. | Sì | NO | X | MA non rinnovata (Termine MA: Ottobre 2017) |
| Maci <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 ² in pazienti adulti con scheletro maturo. | 27/06/2013 | Autorizzazione standard | Vericel Denmark ApS | NO | NO | X | MA non rinnovata (Termine MA: Giugno 2017) |
| Provenge <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. | 06/09/2013 | Autorizzazione standard | Dendreon UK Ltd | NO | NO | X | Ritirato a Maggio 2015 |

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|---|----------------------------------|---|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--------|-------|----------|------|
| Holoclar <i>cellule epiteliali corneali umane autologhe espresse 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 ² di tessuto limbare non danneggiato. | 17/02/2015 | Autorizzazione condizionata | Holostem Therapie Avanzate s.r.l. | Sì | NO | ✓ | |
| Imlygic <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. | 16/12/2015 | Autorizzazione standard | Amgen Europe B.V. | NO | NO | ✓ | |
| Strimvelis <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 | 26/05/2016 | Autorizzazione standard | Orchard Therapeutics (Netherlands) BV | Sì | NO | ✓ | |

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|---|----------------------------------|---|-------------------------------|------------------------------|-------------------|--------|-------|----------|-------------------------|
| Zalmoxis <i>cellule T allogeniche geneticamente modificate con un vettore retrovirale che codifica per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervosa (ΔLINGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)</i> | Terapia cellulare | Trattamento aggiuntivo nel trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio | 18/08/2016 | Autorizzazione condizionata | MolMed SpA | Sì | NO | X | Ritirato a Ottobre 2019 |
| Spherox <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, <i>International Cartilage Repair Society</i> [ICRS]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm ² negli adulti. | 10/07/2017 | Autorizzazione standard | CO.DON AG | NO | NO | ✓ | |
| Alofisel <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 | 23/03/2018 | Autorizzazione standard | Takeda Pharma A/S | Sì | NO | ✓ | |

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|---|-------------------------|--|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------|-------|----------|------|
| Kymriah <i>tisagenlecleucel</i> | Terapia genica CAR-T | Trattamento di: - 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 - pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica | 22/08/2018 | Autorizzazione standard | Novartis Europharm Limited | Sì | Sì | ✓ | |
| | | Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivante o refrattario in seguito a due o più linee di terapia sistemica | 29/04/2022 | | | | | | |
| Yescarta <i>axicabtagene ciloleucel</i> | Terapia genica CAR-T | Trattamento di: - pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica - pazienti adulti con Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B (PMBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica | 23/08/2018 | | | | | | |
| | | Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) refrattario o recidivante dopo tre o più linee di terapia sistemica | 28/06/2022 | Autorizzazione standard | Kite Pharma EU B.V./Gilead | Sì | Sì | ✓ | |
| | | Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma a cellule B di alto grado refrattari alla chemioterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioterapia di prima linea. | 17/10/2022 | | | | | | |

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|---|----------------------|--|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------|-------|----------|-----------------------|
| Luxturna <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 | 22/11/2018 | Autorizzazione standard | Novartis Europharm Limited | Si | NO | ✓ | |
| Zynteglo <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 β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (HLA)-compatibile | 29/05/2019 | Autorizzazione condizionata | bluebird bio (Netherlands) B.V. | Si | Si | ✗ | Ritirato a Marzo 2022 |
| Zolgensma <i>onasemnogene abeparvovec</i> | Terapia genica | Trattamento di: - pazienti con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene <i>SMN1</i> e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene <i>SMN1</i> e fino a 3 copie del gene <i>SMN2</i> | 18/05/2020 | Autorizzazione condizionata | Novartis Gene Therapies EU Limited | Si | Si | ✓ | |
| Tecartus <i>brexucabtagene autoleucl</i> | Terapia genica CAR-T | Trattamento di pazienti adulti con Linfoma a Cellule Mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includono un inibitore della Tirozin Chinasi di Bruton (BTK) Trattamento di pazienti adulti di età uguale o maggiore ai 26 anni affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria | 14/12/2020 06/09/2022 | Autorizzazione condizionata | Kite Pharma EU B.V./Gilead | Si | Si | ✓ | |

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|---|----------------------|---|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--------|-------|----------|--------------------------|
| Libmeldy <i>atidarsagene autotemcel</i> (cellule CD34+ autologhe trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA)) | Terapia genica | Trattamento della Leucodistrofia Metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: - nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia - nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo | 17/12/2020 | Autorizzazione standard | Orchard Therapeutics (Netherlands) BV | Sì | NO | ✓ | |
| Skysona <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) | 16/07/2021 | Autorizzazione standard | bluebird bio (Netherlands) B.V. | Sì | Sì | ✗ | Ritirato a Novembre 2021 |
| Abecma <i>idecabtagene vicleucel (ide-cel)</i> | Terapia genica CAR-T | 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 | 18/08/2021 | Autorizzazione condizionata | Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG | Sì | Sì | ✓ | |

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|--|----------------------|---|-------------------------------|---|--|--------|-------|----------|------|
| Breyanzi <i>lisocabtagene maraleucel (liso-cel)</i> | Terapia genica CAR-T | 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 | 04/04/2022 | Autorizzazione standard | Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG | NO | SI | ✓ | |
| | | Trattamento in seconda linea (2L) di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B (LBCL) con intenzione di trapianto (TI) | 28/04/2023 | | | | | | |
| Canvykti <i>ciltacabtagene autoleucel (cita-cel)</i> | Terapia genica CAR-T | 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 | 25/05/2022 | Autorizzazione condizionata | Janssen-Cilag International NV | SI | SI | ✓ | |
| | | | | | | | | | |
| Upstaza <i>eladocagene exuparvovec</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. | 20/07/2022 | Autorizzazione in circostanze eccezionali | PTC Therapeutics International Limited | SI | NO | ✓ | |
| | | | | | | | | | |
| Roctavian <i>valoctocogene roxaparvovec</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) | 24/08/2022 | Autorizzazione condizionata | BioMarin International Limited | SI | NO | ✓ | |
| | | | | | | | | | |

| ATMP | Classificazione ATMP | Indicazione | Decisione Commissione Europea | MA (procedura centralizzata) | Azienda | Orfano | PRIME | Stato MA | Note |
|---|----------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------|--------|-------|----------|------|
| Ebvallo <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. Per i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, la terapia precedente include la chemioterapia, a meno che la chemioterapia non risulti inappropriata. | 06/02/2023 | Autorizzazione in circostanze eccezionali | Pierre Fabre Medicament | Sì | Sì | ✓ | |
| Hemgenix <i>etranacogene dezaparvovec</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 | 20/02/2023 | Autorizzazione condizionata | CSL Behring GmbH | Sì | Sì | ✓ | |

☐ = estensione di indicazione

Legenda: **x** : Medicinale non più in commercio; MA non più attiva. **✓** : Medicinale presente sul mercato; MA attiva.

Acronimi: AADC = *Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase*; L-aminoacido decarbossilasi aromatica; AAV5 = Adeno-Associated Virus Type 5, Virus adeno-associato del sierotipo 5; ADA-SCID = Adenosine Deaminase Deficiency Severe Combined Immunodeficiency, Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi; ALL = Acute Lymphocytic Leukemia, Leucemia Linfoblastica Acuta; ARSA = Arylsulfatase A, Arilsulfatasi A; BTK = Bruton's Tyrosine Kinase, Tirosin chinasi di Bruton; CALD = Cerebral Adrenoleukodystrophy, Adrenoleucodistrofia cerebrale; DLBCL = Diffuse Large B Cell Lymphoma, Linfoma diffuso a grandi cellule B; EBV+ PTLD = malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr; FL = Follicular Lymphoma, Linfoma follicolare; FL3B = Follicular Lymphoma grade 3B, Linfoma follicolare di grado 3B; HLA = Human Leukocyte Antigen, Antigene leucocitario umano; ICRS = International Cartilage Repair Society, Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni; LBCL = Large B Cell Lymphoma, Linfoma a grandi cellule B; LPLD = Lipoprotein Lipase Deficiency, Deficit familiare di lipasi lipoproteica; MCL = Mantle Cell Lymphoma, Linfoma a cellule mantellari; MLD = Metachromatic Leukodystrophy, Leucodistrofia metacromatica; PMBCL = Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma, Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B; SMA = Spinal Muscular Atrophy, Aatrofia Muscolare Spinale.

3.3 GLI ATMP RITIRATI PRIMA DELL'APPROVAZIONE COMMERCIALE

Per quanto riguarda gli ATMP ritirati dal commercio, non si sono registrate novità rimanendo a quota 7 (vedi **Tabella 3.3**).

Ci sono invece aggiornamenti per quanto riguarda le terapie ritirate durante la valutazione del CAT prima che quest'ultimo potesse esprimere il giudizio finale: nell'aprile di quest'anno infatti, la terapia Lumevoq, in valutazione per il trattamento della perdita della vista dovuta alla neuropatia ottica ereditaria di Leber (*Leber Hereditary Optic Neuropathy*, LHON) è stata ritirata prima che il CAT potesse esprimere un'opinione. Il passo indietro da parte dell'azienda titolare è giunto all'indomani dell'ultimo confronto con il CAT nel quale quest'ultimo avrebbe indicato che i dati forniti fino ad allora non fossero sufficienti a sostenere un parere positivo sull'autorizzazione all'immissione in commercio.^[85]

TABELLA 3.4. • ATMP ritirati durante la valutazione CAT

| ATMP | Indicazione | Azienda | Data inizio valutazione CAT | Data ritiro | Giorni dall'inizio al ritiro della valutazione CAT |
|---|--|--------------------------------|-----------------------------|-------------|--|
| Advexin <i>contusugene ladenovec</i> | Sindrome di Li-Fraumeni | Introgen Therapeutics, Inc. | 06/09/2007* | 17/12/2008 | 468 |
| CLG (contusugene ladenovec Gendux) <i>contusugene ladenovec</i> | Neoplasie della testa e del collo | Introgen Therapeutics, Inc. | 02/07/2008* | 12/06/2009 | 345 |
| Cerepro <i>sitimogene ceradenovec</i> | Glioma operabile | Ark Therapeutics | 04/10/2005* | 08/03/2010 | 1616 |
| Raligize <i>axalimogene filolisbac</i> | Neoplasie della cervice uterina | Advaxis, Inc | 18/04/2018 | 10/07/2018 | 83 |
| Luxceptar <i>cellule T vitali modificate</i> | Tattamento aggiuntivo al trapianto di cellule staminali ematopoietiche aploidentico, privato delle cellule T, in pazienti adulti con neoplasie ematologiche ad alto rischio in remissione completa | Kiadis Pharma Netherlands B.V | 23/05/2018 | 06/11/2019 | 532 |
| Roctavian[^] <i>valoctocogene roxaparovec</i> | Emofilia A | BioMarin International Limited | 22/01/2020 | 04/11/2020 | 287 |

| ATMP | Indicazione | Azienda | Data inizio valutazione CAT | Data ritiro | Giorni dall'inizio al ritiro della valutazione CAT |
|---|--|--|-----------------------------|-------------|--|
| Artobend <i>condrociti umani autologhi espansi in vitro</i> | Riparazione dei difetti della cartilagine del ginocchio | Tetec Tissue Engineering Technologies AG | 09/09/2020 | 18/11/2020 | 70 |
| Sitoiganap (o Gliovac) <i>cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogenico e lisato di cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogenico</i> | Glioma maligno progressivo o ricorrente | Epitopoietic Research Corporation-Belgium (E.R.C.) | 07/10/2020 | 11/05/2022 | 581 |
| Lumevoq <i>lenadogene nolparvovec</i> | Perdita della vista dovuta alla Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) | GenSight Biologics S.A. | 02/12/2020 | 20/04/2023 | 869 |

*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

3.4 GLI ATMP IN VALUTAZIONE DA PARTE DEL CAT

A fronte degli ultimi aggiornamenti approvativi, al momento gli ATMP che risultano in corso di valutazione da parte del CAT sono due:

- exagamglogene autotemcel per il trattamento della β -talassemia e dell'anemia falciforme;
- fidanacogene elaparvovec per il trattamento dell'emofilia B.

TABELLA 3.5. • ATMP in corso di approvazione all'EMA

| ATMP | Tipologia | Azienda | Indicazione | Stadio di valutazione | Data di inizio valutazione CAT |
|---------------------------------|----------------|--|---|-----------------------|--------------------------------|
| Exagamglogene autotemcel | Terapia genica | Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited | Trattamento della β -talassemia trasfusione-dipendente e dell'anemia falciforme | Day 120 | 15/02/2023 |
| Fidanacogene elaparvovec | Terapia genica | Pfizer Europe MA EEIG | Trattamento dell'emofilia B severa o moderatamente severa | New applications | 15/06/2023 |

3.5 LO STATO DI ACCESSO DEGLI ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Come è ampiamente noto, una volta che la Commissione Europea concede l'approvazione ad un ATMP, l'accesso a tale trattamento dipende dalla sua inclusione nei finanziamenti dei sistemi sanitari pubblici. Ciascuno dei paesi membri dell'Unione Europea esercita il proprio controllo sull'accesso al mercato dei nuovi prodotti e sulla definizione dei piani di rimborso, i quali sono strettamente legati alle risorse sanitarie disponibili in ciascun paese.

Per gestire questo processo, le Autorità Sanitarie Nazionali dei vari Paesi europei svolgono valutazioni approfondite sull'efficacia e sulla sicurezza dei prodotti in questione, fornendo raccomandazioni sull'opportunità di includere il prodotto nel sistema di rimborso, e specificando eventuali condizioni necessarie. In queste valutazioni, le suddette autorità prendono in considerazione una serie di criteri, tra cui l'importanza e la gravità dell'indicazione terapeutica, l'efficacia e la sicurezza relative del nuovo prodotto rispetto agli standard di cura esistenti o alle migliori opzioni di trattamento di supporto, l'analisi del costo ed efficacia economica, oltre a considerazioni etiche, sociali e riguardanti la qualità della vita dei pazienti.^[86]

Questo paragrafo intende fornire una panoramica delle raccomandazioni emesse da cinque principali Paesi europei, ovvero Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Spagna. Le informazioni sono state ottenute attraverso una ricerca documentale (*desk research*) che si è basata sulla consultazione dei siti web ufficiali delle Autorità Sanitarie Nazionali. Per quanto riguarda l'Italia, le informazioni sono state ricavate dal sito della Gazzetta Ufficiale.

TABELLA 3.6. • Fonti dalle quali sono state raccolte le informazioni relative allo stato di accesso nei Paesi Europei considerati

| | | |
|---|--|--|
|  | HAS (Haute Autorité de Santé, Autorità sanitaria francese) | www.has-sante.fr |
|  | G-BA (Gemeinsamer bundesausschuss, Comitato federale congiunto) | www.g-ba.de |
|  | Gazzetta Ufficiale | www.gazzettaufficiale.it |
|  | NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale) | www.nice.org.uk |
|  | AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari) | www.aemps.gob.es |

La maggior parte degli ATMP approvati dall'EMA ha ottenuto un rimborso simile in quasi tutti i Paesi considerati, con l'eccezione della Spagna, dove solo 5 delle 18 terapie con *Marketing Authorization* (MA, Autorizzazione all'immissione in commercio) europea attiva sono state rimborsate. La Germania invece non ha imposto condizioni specifiche all'interno dell'indicazione autorizzata per nessuno degli ATMP.

In molti Paesi, tra cui il Regno Unito, sono stati istituiti tipi diversi di accordi di rimborso, con un *focus* particolare sugli accordi di accesso condizionato o sugli schemi di accesso per i pazienti, che spesso prevedono la condivisione del rischio attraverso sconti o ribassi.






Italia e Spagna hanno introdotto schemi di pagamento basati sull'*outcome* all'introduzione delle prime CAR-T, mirando a gestire l'incertezza associata alle terapie ad alto costo. Tuttavia, l'attuazione di tali accordi può essere complessa, poiché richiede una supervisione rigorosa e le dinamiche possono variare da un Paese all'altro. Ciò ha portato a una tendenza negativa nell'uso di tali schemi, anche per le terapie con prezzi notevolmente superiori rispetto alle terapie approvate in precedenza alle quali sono stati applicati accordi di prezzo condizionato.






Un aspetto di rilievo rispetto all'edizione precedente del Report riguarda il caso di Carvykti, un prodotto il cui titolare ha deciso di ritirarlo dalla valutazione del NICE nel Regno Unito e, nonostante la *Commission de la transparence* (Commissione della trasparenza, CT) della HAS in Francia gli abbia assegnato un SMR (*Service Médical Rendu*, Servizio medico reso – criterio utilizzato per classificare farmaci o dispositivi medici in base alla loro utilità dal punto di vista terapeutico o diagnostico) importante, l'azienda ha deciso di ritirare il farmaco dal mercato francese a causa del mancato raggiungimento di un accordo sul prezzo.



In linea generale, resta ancora incerto come garantire ai pazienti un accesso rapido all'innovazione degli ATMP, specialmente quando si estendono al trattamento di malattie con una diffusione più ampia, mantenendo al contempo la sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. L'adozione di metodologie di determinazione dei prezzi basate sul valore potrebbe rappresentare una possibile soluzione per affrontare le sfide specifiche associate a questi farmaci.

Con l'introduzione del Regolamento Europeo 2021/2282, che introduce la *Joint Clinical Assessment* (JCA, valutazione clinica congiunta) obbligatoria per gli ATMP a partire da gennaio 2025, si apre la possibilità di una prospettiva interessante. Se questa nuova metodologia che combina l'analisi clinica con una valutazione HTA (*Health Technology Assessment*, valutazione della tecnologia sanitaria), riuscisse a scardinare la struttura tradizionale delle HTA, più adatte ai farmaci convenzionali, e fosse in grado di cogliere il potenziale benefico a lungo termine di questi farmaci (spesso con prospettive *life-time*), potrebbe offrire una soluzione promettente per aumentare la disponibilità da parte di organismi di HTA e pagatori ad accettare un livello di incertezza più elevato nel loro processo decisionale per trattamenti che potrebbero essere realmente trasformativi per i pazienti.

TABELLA 3.7. • Lo stato di accesso degli ATMP nei cinque principali Paesi Europei

| ATMP |  |  |  |  |  |
|---|---|---|--|--|---|
| Holoclax <i>cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali</i> | MEA (Payment by result) | MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto) | SMR importante (solo per pazienti che rientrano in determinati criteri di elezione) ASMR IV | Procedura medica NUB 4 | Non rimborsato |
| Imlygic <i>talimogene laherparepvec</i> | Richiesta di rimborso non sottomessa | MEA (PAS - sconto) | Richiesta di rimborso non sottomessa | Nessun beneficio aggiunto NUB 1 | Non rimborsato |
| Strimvelis <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) | HST | Richiesta di rimborso non sottomessa | No valutazione AMNOG (prezzo non definito) | Richiesta di rimborso non sottomessa |
| Spherox <i>sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice</i> | Classe C | MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto) | Richiesta di rimborso non sottomessa | Procedura medica | Richiesta di rimborso non sottomessa |
| Alofisel <i>darvadstrocel</i> | Classe C | Non raccomandato | SMR importante (solo per pazienti che rientrano in determinati criteri di selezione) ASMR IV | Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1 | Rimborsato (criteri di leggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico) |
| Kymriah <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 | Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto) | 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) |
| Yescarta <i>axicabtagene ciloleucel</i> | Innovatività piena (scaduta) MEA (Payment at result) per tutte le indicazioni (revocato alla rinegoziazione) Sconto obbligatorio | Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto) | SMR importante ASMR III | Beneficio aggiunto non quantificabile Outcome-based MEA con alcune assicurazioni NUB 1 | MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni) |

| ATMP |  |  |  |  |  |
|--|---|---|--|---|---|
| Luxturna <i>voretigene neparvovec</i> | Innovatività piena. Sconto e MEA (tetto di prodotto) | HST CAA (sconto) | SMR importante ASMR II | Beneficio aggiunto importante NUB 1 | Tetto di spesa biennale |
| Zolgenmsa <i>onsemnogene abepaevovec</i> | Innovatività piena (scaduta) Rimborso su indicazione ristretta Sconto e MEA (<i>payment at result</i> : pagamento annuale per 5 anni) | HST MAA | SMR importante (solo per pazienti che rientrano in determinati criteri di selezione) ASMR III/V | Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1 | Accordo di prezzo (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico) |
| Tecartus <i>brexucabtagene autoleucl</i> | Innovatività piena Sconto obbligatorio | <i>Cancer Drugs Fund</i> MAA e sconto per MCL MAA per ALL | SMR importante ASMR III Indicazione ristretta per LLA | Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1 | Non rimborsato |
| Libmeldy <i>atidarsagene autotemcel</i> | Innovatività piena Sconto obbligatorio | MEA (PAS e sconto) | SMR importante (solamente per i bambini asintomatici) ASMR III Non rimborsato per i bambini sintomatici benchè ad uno stato precoce della malattia | Beneficio aggiunto maggiore NUB 1 | Non rimborsato |
| Abecma <i>idecabtagene vicleucl</i> | Non rimborsato | In valutazione (NICE) | SMR importante ASMR IV | Beneficio non quantificabile NUB 1 | In valutazione AEMPS |
| Breyanzi <i>lisocabtagene maraleucl</i> | In valutazione (CPR) | Valutazione sospesa (prevista per marzo 2024) | In valutazione | Beneficio non quantificabile NUB 1 | In valutazione AEMPS |
| Carvykti <i>ciltacabtagene autoleucl</i> | In valutazione (CTS) | Domanda di valutazione ritirata da parte dell'azienda | SMR importante ASMR V Ritirato dal mercato per mancato accordo sul prezzo | Beneficio non quantificabile NUB 1 | In valutazione AEMPS |

| ATMP |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|--|---|
| Upstaza <i>eladocogene exuparvovec</i> | In valutazione (CTS) | HST MEA (PAS e sconto) | SMR importante ASMR III | Beneficio non quantificabile NUB 1 | In valutazione AEMPS |
| Roctavian <i>valoctocogene roxaparvovec</i> | In valutazione (CPR) | In valutazione (NICE) | In valutazione | Beneficio non quantificabile | In valutazione AEMPS |
| Ebvallo <i>tabelecleucel</i> | In valutazione (CTS) | In valutazione (NICE) | SMR importante ASMR IV | In fase AMNOG | In valutazione AEMPS |
| Hemgenix <i>etranacogene dezaparvovec</i> | In valutazione (CTS) | In valutazione (NICE) | In valutazione | In fase AMNOG | In valutazione AEMPS |

Legenda:  ATMP rimborsate,  ATMP non rimborsate,  ATMP in valutazione.

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; 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; SMR = *Service médical rendu*, Servizio medico reso

4. TERAPIE AVANZATE: USO, ACCESSO E DISPONIBILITÀ IN ITALIA

A cura dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Settore HTA ed Economia del Farmaco
Eva Alessi, Marilena Lastella, Pia Rivetti di Val Cervo e Francesco Trotta

4.1 INTRODUZIONE

È stata condotta una analisi dell'uso dei farmaci per terapia avanzata (ATMP), farmaci biotecnologici che vengono autorizzati dalla Commissione Europea, mediante procedura centralizzata, ai sensi del regolamento 1394/2007, normativa di riferimento per gli ATMP ^[1].

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 agosto 2023 al fine di rispondere ai seguenti obiettivi:

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

4.2 METODI

La fonte dei dati è il flusso della tracciabilità del farmaco con dati aggiornati al 31 dicembre 2022 da cui sono state estratte le informazioni su consumi e spesa di ATMP acquistati dalle strutture pubbliche del SSN (cosiddetto canale degli acquisti diretti) ^[2]. I dati di spesa analizzati sono al lordo dei MEA (*Managed Entry Agreements*) laddove applicati.

La commercializzazione regionale del farmaco è stata considerata indice (*proxy*) di erogazione del farmaco al paziente, e quindi indicativo dell'accesso alla terapia. In considerazione del fatto che le terapie avanzate oggetto di questa analisi hanno una somministrazione unica (*one-shot*), il numero di confezioni erogate nell'ultimo anno è stato considerato come una *proxy* del numero di pazienti trattati. Dai tempi di accesso regionale sono stati esclusi i dati in cui la commercializzazione risultava antecedente alla pubblicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale.

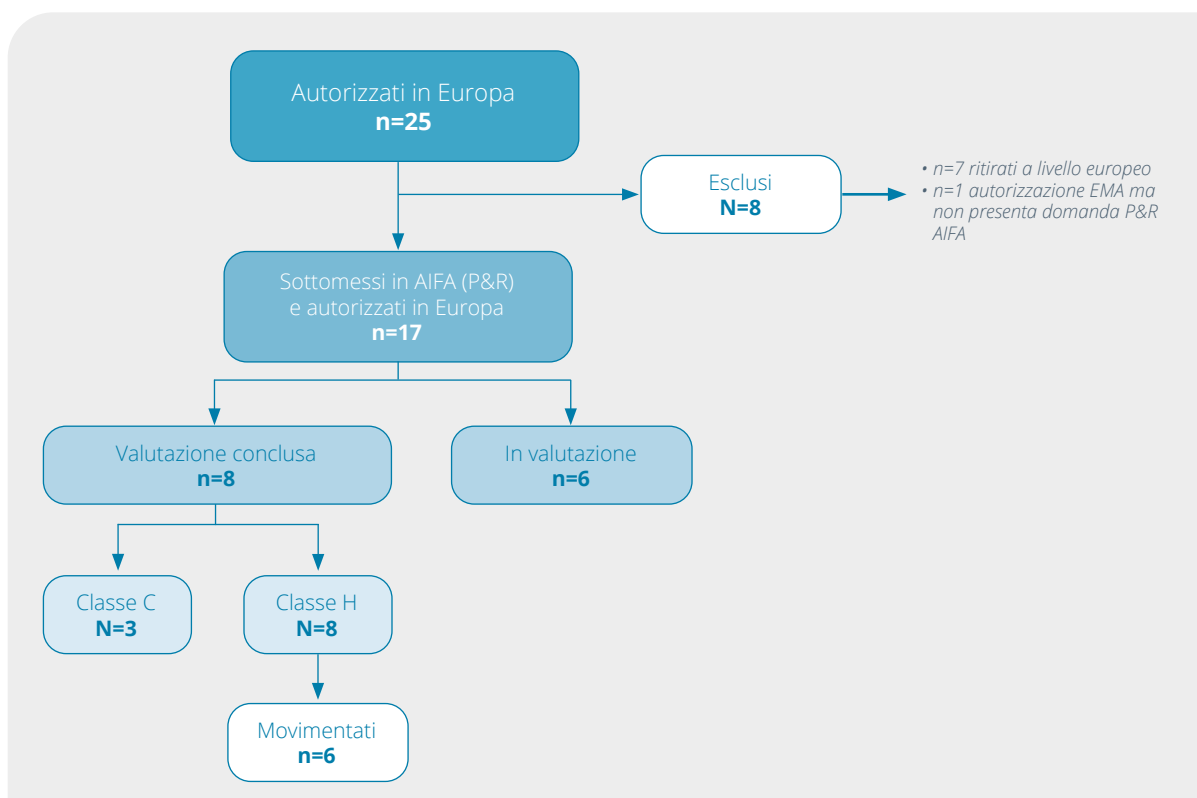
Ai fini dell'analisi sui tempi di sviluppo clinico e valutazione regolatoria sono stati utilizzati i dati estratti dalla letteratura scientifica, dagli *European Public Assessment Reports* (EPAR), dal sito www.clinicaltrials.gov e dai dossier P&R.

4.3 RISULTATI

4.3.1 DISPONIBILITÀ IN ITALIA DELLE TERAPIE AVANZATE AUTORIZZATE IN EUROPA

Dall'entrata in vigore del regolamento per le terapie avanzate, e fino al 31 agosto 2023, 25 medicinali ATMP hanno ricevuto l'autorizzazione dalla Commissione Europea (**Figura 4.1**), di questi, quasi un terzo è stato ritirato dal mercato europeo a seguito dell'autorizzazione, su richiesta del titolare dell'AIC. Questi 7 farmaci senza autorizzazione valida sono stati esclusi dall'analisi insieme all'unico farmaco, pur autorizzato, per cui non è stata presentata domanda di Prezzi e Rimborso (P&R) in AIFA.

FIGURA 4.1 • Flow chart dei farmaci ATMP con autorizzazione della Commissione Europea inclusi nell'analisi



Come si osserva in **Tabella 4.1**, dei 17 ATMP attualmente autorizzati e con domanda P&R presentata in AIFA, l'88% (15/17) ha la designazione di farmaco orfano ⁽ⁱⁱⁱ⁾, mentre a livello di indicazione, il 65% (11/17) è destinato alla cura di condizioni non oncologiche contro il 41% (7/17) rappresentato da farmaci onco-ematologici. Di quest'ultima categoria, 6 su 7 sono CAR-T.

Per quanto riguarda il regime di rimborsabilità, dei 17 farmaci con autorizzazione valida sul territorio europeo e per i quali sono state presentate domande di P&R, 11 sono stati valutati da AIFA e classificati in fascia H (rimborsati, 73%) o in fascia C (non rimborsati, 27%). Altri 6 farmaci sono attualmente in valutazione presso AIFA. Degli 8 ATMP attualmente rimborsati dal SSN, solamente 6 risultano commercializzati nel periodo 2016-2022.

TABELLA 4.1 • I 17 farmaci ATMP sottmessi in AIFA e autorizzati a livello europeo

| N. | Nome commerciale | Principio attivo | Abbreviazione | Tipologia di ATMP | Terapia CAR-T | Patologia | Indicazione oncologica | Farmaco Orfano | Autorizzazione CE | Publicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale | Classe di rimborsabilità |
|----|-------------------|--|-----------------|----------------------------|---------------|---|------------------------|----------------|------------------------|--|--------------------------|
| 1 | Holodiar | Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali | Cellule limbari | Ingegneria Tissutale | no | Deficit di cellule staminali limbari causato da ustioni oculari | no | si | CMA 17/02/2015 | 01/08/2016 | H |
| 2 | Strimvelis | 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 | Ada-cel | Terapia Genica ex vivo | no | Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi | no | si | Standard 26/05/2016 | 24/02/2017 | H |
| 3 | Spherox | Sferoidi di condrociti umani autologhi (espansi ex vivo) associati a matrice extracellulare | Condrociti | Ingegneria Tissutale | no | Riparazione di difetti sintomatici delle cartilagine articolare | no | no | Standard 10/07/2017 | 26/11/2021 | C |
| 4 | Kymriah | Tisagenlecleucel | Tisa-Cel | Terapia Genica ex vivo | si | Linfoma diffuso a grandi cellule B e Leucemia linfoblastica acuta | si | si | Standard 23/08/2018 | 12/08/2019 | H |
| 5 | Yescarta | Axicabtagene ciloleucel | Axi-cel | Terapia Genica ex vivo | si | Linfoma diffuso a grandi cellule B e Linfoma a cellule B primitivo del mediastino | si | si | Standard 23/08/2018 | 11/11/2019 | H |
| 6 | Luxturna | Voretigene neparvovec | VoreG-vec | Terapia Genica in vivo | no | Distrofia retinica ereditaria | no | si | Standard 23/11/2018 | 09/01/2021 | H |
| 7 | Alofisel | Darvadstrocel | Darva-cel | Terapia cellulare somatica | no | Fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn | no | si | Standard 23/03/2018 | 08/10/2018 | C |
| 8 | Zolgensma | Onasemnogene abeparvovec | Onasemno-vec | Terapia Genica in vivo | no | Atrofia muscolare spinale | no | si | CMA 18/05/2020 | 13/03/2021 | H |

| N. | Nome commerciale | Principio attivo | Abbreviazione | Tipologia di ATMP | Terapia CAR-T | Patologia | Indicazione oncologica | Farmaco Orfano | Autorizzazione CE | Publicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale | Classe di rimborsabilità |
|----|------------------|--------------------------|---------------|----------------------------|---------------|---|------------------------|----------------|------------------------|--|--------------------------|
| 9 | Tecartus | Brexucabtagene Autoleucl | Brexu-cel | Terapia Genica ex vivo | si | Linfoma Mantellare | si | si | CMA 14/12/2020 | 11/03/2022 | H |
| 10 | Libmeldy | Atidarsagene autotemcel | Atidarsa-cel | Terapia Genica ex vivo | no | Leucodistrofia metacromatica | no | si | Standard 17/12/2020 | 24/03/2022 | H |
| 11 | Abecma | Idecabtagene vicleucl | Ide-cel | Terapia Genica ex vivo | si | Mieloma Multiplo | si | si | CMA 18/08/2021 | 19/08/2023 | C |
| 12 | Carvykti | Ciltacabtagene autoleucl | Cilta-cel | Terapia Genica ex vivo | si | Mieloma Multiplo | si | si | CMA 25/05/2022 | - | in valutazione |
| 13 | Breyanzi | Lisocabtagene maraleucl | Liso-cel | Terapia Genica ex vivo | si | Linfoma diffuso a grandi cellule B linfoma follicolare 3b | si | no | Standard 04/04/2022 | - | in valutazione |
| 14 | Roctavian | Valoctogene roxaparovec | Valocto-vec | Terapia Genica in vivo | no | Emofilia A grave | no | si | CMA 24/08/2022 | - | in valutazione |
| 15 | Upstaza | Eladocagene exuparovec | Eladoca-vec | Terapia Genica in vivo | no | Deficienza da decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici | no | si | UEC 18/07/2022 | - | in valutazione |
| 16 | Ebvallo | Tabelecleucl | Tab-cel | Terapia cellulare somatica | no | Malttia linfopro liferativa post- trapianto Epstein-Barr Virus positiva | si | si | UEC 16/12/2022 | - | in valutazione |
| 17 | Hemgenix | Etranacogene dezaparovec | Etrana-vec | Terapia Genica in vivo | no | Emofilia B severa e moderatamente severa | no | si | CMA 20/02/2023 | - | in valutazione |

Abbreviazioni: CMA conditional marketing authorization, UEC under exceptional circumstances

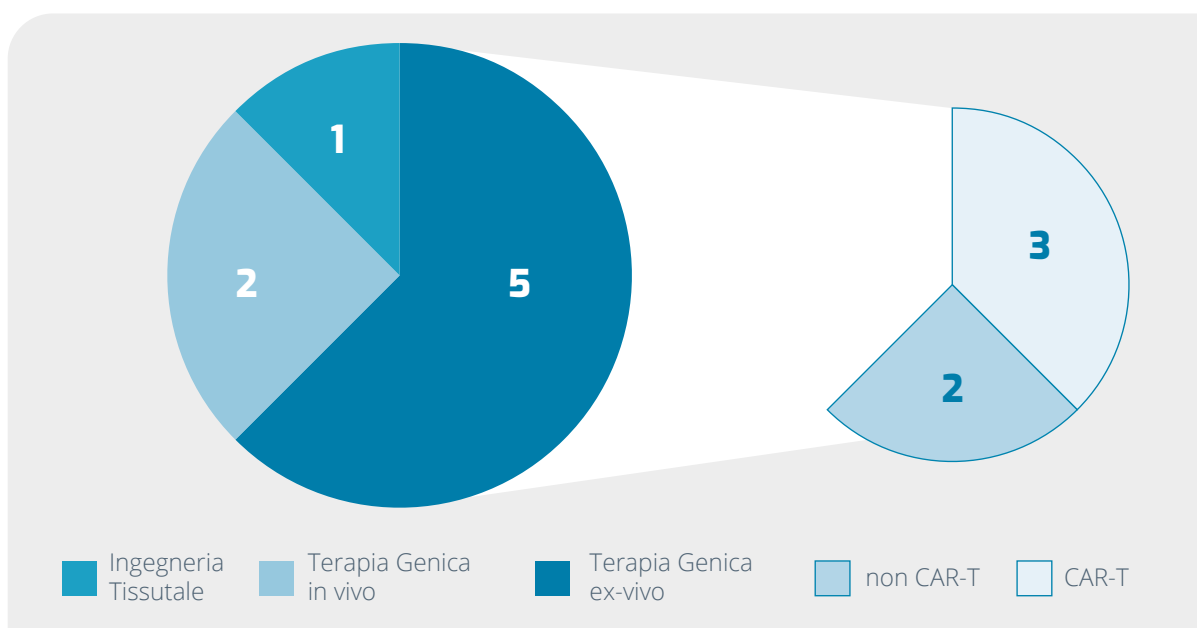
Il regolamento 1394/2007 identifica quattro tipologie di terapie avanzate:

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 (13 di 17). Le terapie di ingegneria tissutale con autorizzazione tuttora valida sono due (12% degli ATMP autorizzati), di cui solo una rimborsata dal SSN, mentre delle due terapie cellulari somatiche (12%) autorizzate una è attualmente in valutazione presso AIFA e l'altra non è rimborsata (classe C).

Le altre 13 terapie avanzate autorizzate in Europa e valutate o in valutazione presso AIFA, sono terapie geniche che si possono distinguere in base al meccanismo di azione in terapie geniche *ex vivo* e terapie geniche *in vivo* (Figura 4.2).

FIGURA 4.2 • Classificazione per tipologia di terapia avanzata degli 8 ATMP rimborsati in Italia



Nelle terapie geniche *in vivo* (voretivi-vec, onasemno-vec, valocto-vec, eladoca-vec e etrana-vec), il principio attivo è costituito da un vettore virale portatore di una sequenza genica ricombinante che codifica l'informazione per produrre una proteina funzionante che nel paziente manca o è mutata. In queste terapie il vettore virale è direttamente somministrato al paziente, dove si lega alle cellule bersaglio trasferendo la sequenza genetica ricombinante che può integrarsi o meno nel DNA del paziente. Le cellule bersaglio così trasdotte diventano capaci di esprimere la nuova sequenza genica e produrre la proteina mancante. Questo meccanismo d'azione fa sì che la modifica del DNA del paziente avvenga direttamente all'interno del corpo del paziente stesso.

Diversamente, il principio attivo delle terapie geniche *ex vivo*, è rappresentato da cellule del paziente prelevate e manipolate geneticamente al di fuori del suo corpo. Le terapie geniche *ex vivo* maggiormente note sono le CAR-T, ad oggi utilizzate esclusivamente in ambito onco-ematologico, (tisa-cel, axi-cel, brexu-cel, ide-cel e cilta-cel) in cui i linfociti T del paziente sono prelevati, trasportati in laboratorio con dei vettori virali portatori di una sequenza che codifica per un *Chimeric Antigen Receptor* (Recettore antigenico chimerico, CAR), ovvero una proteina che conferisce ai linfociti la capacità di riconoscere alcuni specifici antigeni altamente espressi nelle cellule tumorali (come CD19 o BCMA). Dopo la trasduzione, le cellule geneticamente modificate vengono infuse nel paziente dove andranno a riconoscere e distruggere le cellule tumorali che esprimono gli antigeni bersaglio.

Le altre terapie geniche *ex vivo* (ada-cel e atidarsa-cel) sono state sviluppate per fornire ai pazienti degli enzimi che agiscono in sostituzione di quelli inattivati dalle mutazioni responsabili di due rare malattie geniche. In questo caso le cellule staminali ematopoietiche CD34⁺ vengono prelevate dal paziente, trasportate in laboratorio con dei vettori lentivirali e, a seguito della manipolazione, re-infuse nel paziente dove andranno a sostituire parzialmente la popolazione di cellule esprimenti la proteina mutata.

Un'importante ricaduta organizzativa di queste diverse strategie di terapia genica è che ad oggi le terapie geniche *in vivo* sono prodotti "off-the-shelf" ovvero pronti all'uso in tutti i soggetti eleggibili al trattamento dal momento che non richiedono nessun pre-trattamento del paziente. Al contrario, le terapie *ex vivo*, ad oggi esclusivamente autologhe, richiedono che il paziente si sottoponga a procedura di aferesi per il prelievo delle cellule da modificare, e nella maggior parte dei casi, a successivi regimi di condizionamento o linfodeplezione, con il risultato che, prima dell'infusione, il paziente debba aspettare il tempo della produzione del farmaco. Inoltre, la complessità organizzativa che richiede la somministrazione delle terapie geniche *ex vivo*, sia per la struttura ospedaliera che per l'azienda produttrice, è molto significativa. I centri prescrittori di terapie geniche *ex vivo* devono essere in possesso di alti *standard* operativi, volti a garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

4.3.2 CONSUMI E SPESA DELLE TERAPIE AVANZATE A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE

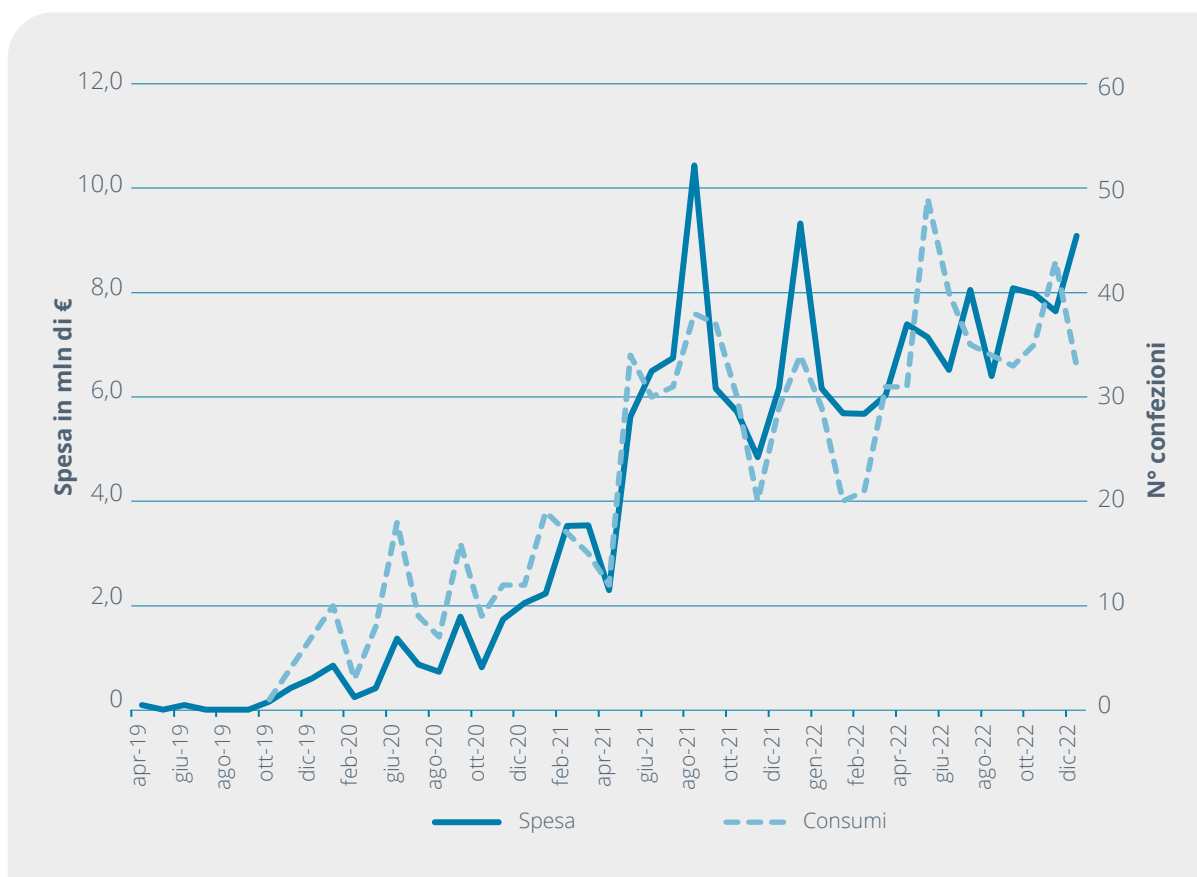
L'analisi dei dati di spesa è stata condotta sulle 6 terapie avanzate che risultano commercializzate a partire dalle 8 rimborsate in Italia, nel periodo compreso fra agosto 2016 (pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina relativa al primo ATMP rimborsato), e 31 dicembre 2022. Le altre due terapie rimborsate sono escluse dall'analisi in quanto non movimentano nel canale degli acquisti diretti.

Dai dati presentati in **Tabella 4.2** e **Figura 4.3**, si osserva come i trend della spesa e dei consumi (numero di confezioni) siano crescenti con un *Compound Annual Growth Rate* (CAGR) mensile da aprile 2019 a dicembre 2022 rispettivamente del 9% e 12%. In particolare si evidenzia come l'andamento di spesa e consumi rifletta non solo il progressivo ingresso sul mercato di nuovi medicinali ATMP in regime di rimborsabilità, ma anche la loro erogazione a carico SSN che inizia soltanto a partire dal 2019, nonostante alcuni fossero già disponibili sul mercato a partire dal 2016.

Nonostante l'elevato costo di queste terapie, nel 2022, il loro impatto di spesa sulla spesa totale del SSN (25 miliardi di Euro) è pari solamente a 1,1 per mille.

TABELLA 4.2 • Trend annuale di spesa e consumo per gli ATMP rimborsati e commercializzati negli anni 2016-2022 (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 | 85,7 | 3,4 |
| Totale | 898 | 0,1 | 177,3 | 1,1 |

FIGURA 4.3 • Trend mensile di spesa e consumi totali e suddivisi per terapie CAR-T e non, per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6, anni 2019-2022)

L'andamento relativo alle CAR-T risulta in media in crescita (CAGR mensile del 9%), in contrasto con quello relativo a tutti gli altri ATMP commercializzati che non rientrano nella categoria delle CAR-T (terapie di ingegneria tissutale, terapie geniche *in vivo*), che risulta in decrescita media mensile con un CAGR pari a -1%. Il dettaglio riportato in **Tabella 4.3** evidenzia come nel 2022 le sole terapie CAR-T (3 medicinali) hanno rappresentato una spesa di 70,3 Mln €, contro una spesa complessiva per tutte le altre terapie avanzate di 15,5 Mln €. Anche a livello di numero di confezioni commercializzate, le CAR-T mostrano un consumo 5 volte superiore a quello degli altri ATMP.

TABELLA 4.3 • Spesa annuale 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 €) |
| 2019 | 12 | 1,2 | 2 | 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2020 | 140 | 16,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2021 | 246 | 48,4 | 2 | 0,2 | 91 | 25 | 0 | 0 |
| 2022 | 335 | 70,3 | 2 | 0,2 | 68 | 15,3 | 0 | 0 |
| Totale | 733 | 136,6 | 6 | 0,6 | 159 | 40,3 | 0 | 0 |

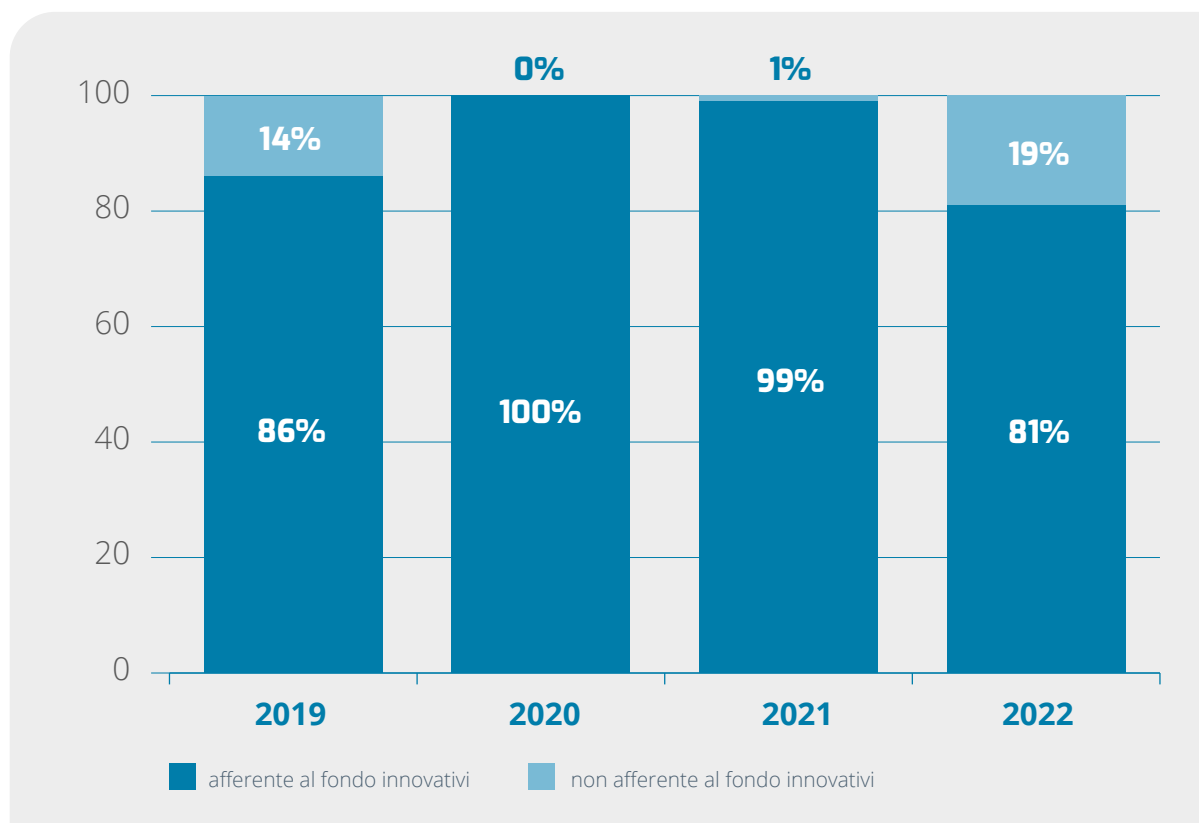
A livello di singolo principio attivo, le CAR-T tisa-cel e axi-cel rappresentano di gran lunga la quota maggiore di spesa e dei consumi relativi agli ATMP nel 2022, arrivando i due terzi dei consumi e della spesa per ATMP nel 2022, nonostante non siano state le prime terapie avanzate introdotte sul mercato. Prendendo in considerazione anche la terza CAR-T (brexu-cel), si può notare come sia l'ambito onco-ematologico a rappresentare attualmente l'ambito di maggior impatto delle terapie avanzate. In ottica futura, anche alla luce degli ATMP attualmente in valutazione, si attende che l'ematologia e l'onco-ematologia rimangano le aree terapeutiche di maggiore rilevanza.

In aggiunta all'innovazione tecnologica che rappresentano, in molti casi agli ATMP rimborsati è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica ^[iv], che comporta, per un massimo di 36 mesi, l'accesso al fondo dei farmaci innovativi ^[v], la sospensione delle riduzioni di legge e l'immediata disponibilità per i pazienti, senza attendere l'inserimento nei prontuari terapeutici regionali ^[vi].

Come si osserva dalla **Figura 4.4**, dal 2019 al 2022, la spesa SSN per gli ATMP è stata per la maggior parte sostenuta utilizzando il fondo destinato ai farmaci innovativi, con una quota che passa dal 86% nel 2019, al 100% nel 2020, 99% nel 2021 e 81% nel 2022. Questo dato rispecchia il fatto che i 6 ATMP ammessi alla rimborsabilità e che movimentano hanno in totale 7 indicazioni considerate come inno-

vative e solamente 1 non innovativa. Durante la seconda metà del 2022 inoltre, tre indicazioni hanno esaurito il periodo di validità dell'innovatività terapeutica e sono uscite dal fondo dei farmaci innovativi.

FIGURA 4.4 • Quota di spesa annuale per i farmaci ATMP afferenti o meno al fondo dei farmaci innovativi negli anni 2019-2022 (n=6 ATMP con 7 indicazioni).



Osservando la **Tabella 4.4** è possibile notare l'evoluzione dell'andamento regionale della spesa dal 2016 al 2022. La diffusione dei farmaci di terapie avanzate si è estesa da poche regioni nel 2019 fino all'81% del territorio nazionale nel 2022. In particolare dal 2020 al 2022, si è registrato un forte aumento di spesa in tutte le regioni, in particolar modo in quelle del Nord. Le regioni con il più alto valore di spesa *pro-capite* nel 2022 sono la Liguria, la Lombardia e l'Umbria, con un valore nettamente maggiore al valore nazionale, pari a € 1,46 per cittadino all'anno.

TABELLA 4.4 - Andamento regionale di spesa osservata e pro-capite per gli ATMP rimborsati e commercializzati dal 2016 al 2022 (n=6)

| Regioni | Spesa in mln di euro | | | | | | | Spesa pro-capite in euro | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------------------|----------|----------|------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|---------------|----------|----------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | % 2022 * | Δ % 2020-2022 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | % 2022 * | Δ % 2020-2022 |
| PIEMONTE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,6 | 1,7 | 4,8 | 6% | 700% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,14 | 0,39 | 1,14 | 78% | 707% |
| VALLE d'AOSTA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LOMBARDIA | 0 | 0 | 0 | 0,8 | 9,4 | 24,7 | 23 | 27% | 145% | 0 | 0 | 0 | 0,08 | 0,94 | 2,49 | 2,32 | 159% | 146% |
| PA BOLZANO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PA TRENTO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,48 | 33% | 0 |
| VENETO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 2,7 | 5,7 | 7% | 1040% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,10 | 0,55 | 1,18 | 81% | 1124% |
| FRIULI VENEZIA GIULIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 1,9 | 2% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,00 | 0,22 | 1,62 | 111% | 0 |
| LIGURIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 3 | 4,1 | 5% | 1267% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,23 | 1,97 | 2,72 | 187% | 1073% |
| EMILIA ROMAGNA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,9 | 7,7 | 8,4 | 10% | 833% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,21 | 1,75 | 1,89 | 130% | 805% |
| TOSCANA | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5,3 | 6,8 | 8% | 580% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,28 | 1,45 | 1,86 | 128% | 571% |
| UMBRIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,8 | 2,5 | 2,1 | 2% | 163% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,92 | 2,92 | 2,51 | 172% | 174% |
| MARCHE | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 0,2 | 1,6 | 2% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,11 | 1,07 | 74% | 0 |
| LAZIO | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0,9 | 5,3 | 8,7 | 10% | 867% | 0 | 0 | 0 | 0,05 | 0,16 | 0,92 | 1,53 | 105% | 883% |
| ABRUZZO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,8 | 1 | 1% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,60 | 0,80 | 55% | 0 |
| MOLISE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CAMPANIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,7 | 11,9 | 6,2 | 7% | 786% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,12 | 2,13 | 1,11 | 76% | 815% |
| PUGLIA | 0 | 0 | 0 | 0,2 | 0,7 | 0,8 | 2 | 2% | 186% | 0 | 0 | 0 | 0,04 | 0,17 | 0,20 | 0,51 | 35% | 207% |
| BASILICATA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CALABRIA | 0 | 0 | 0 | 0,2 | 0,7 | 2,1 | 2,3 | 3% | 229% | 0 | 0 | 0 | 0,09 | 0,39 | 1,14 | 1,25 | 86% | 217% |
| SICILIA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | 3,4 | 6,6 | 8% | 3200% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,05 | 0,71 | 1,37 | 94% | 2554% |
| SARDEGNA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,3 | 0,2 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,86 | 0,10 | 7% | 0 |
| Italia | 0 | 0 | 0 | 1,4 | 16,7 | 73,5 | 85,7 | 100% | 413% | 0 | 0 | 0 | 0,02 | 0,28 | 1,25 | 1,46 | 100% | 414% |
| Nord | 0 | 0 | 0 | 0,8 | 11,7 | 40,0 | 48,2 | 56% | 312% | 0 | 0 | 0 | 0,03 | 0,44 | 1,50 | 1,80 | 124% | 312% |
| Centro | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 2,7 | 13,2 | 19,3 | 22% | 617% | 0 | 0 | 0 | 0,02 | 0,23 | 1,13 | 1,65 | 113% | 617% |
| Sud e isole | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 2,3 | 20,3 | 18,3 | 21% | 693% | 0 | 0 | 0 | 0,02 | 0,12 | 1,07 | 0,96 | 66% | 693% |

*calcolate sul totale della spesa 2022 dei farmaci ATMP a livello nazionale

Il consumo *pro-capite* delle terapie avanzate risulta abbastanza omogeneo in tutte le regioni, tranne alcune in cui i consumi sono più ridotti: si osserva un consumo di 4,4 confezioni *pro-capite* ogni milione di abitanti nel Sud e Isole contro un consumo al Nord e al Centro di 8,2 e 8,6 confezioni *pro-capite* ogni milione di abitanti (**Tabella 4.5**). I dati *pro-capite* riflettono il fatto che nella maggior parte dei casi una confezione corrisponde ad un paziente trattato e che tutti gli ATMP attualmente rimborsati hanno indicazioni per malattie rare.

La variazione nei consumi a livello nazionale negli ultimi 2 anni (2021-2022) è risultata pari a +19,5%, per via di un incremento riscontrato in particolar modo nelle regioni del Centro Italia, mentre nel Sud e nelle isole i consumi si riducono del -7,7%.

TABELLA 4.5 • Andamento regionale dei consumi, in termini di numero di confezioni, per gli ATMP rimborsati e commercializzati nel 2022 (n=6)

| Regioni | Spesa (milioni) | N° confezioni | N° confezioni <i>pro-capite</i> per 1 Mln ab | Δ % 22 - 21 consumi |
|-----------------------|-----------------|---------------|--|---------------------|
| PIEMONTE | 4,8 | 26 | 6,1 | 100 |
| VALLE D'AOSTA | - | - | - | - |
| LOMBARDIA | 23 | 99 | 9,9 | 4,2 |
| PA BOLZANO | - | - | - | - |
| PA TRENTO | 0,3 | 1 | 1,8 | - |
| VENETO | 5,7 | 31 | 6,4 | 72,2 |
| FRIULI VENEZIA GIULIA | 1,9 | 11 | 9,2 | 450 |
| LIGURIA | 4,1 | 13 | 8,7 | -27,8 |
| EMILIA ROMAGNA | 8,4 | 39 | 8,8 | - |
| TOSCANA | 6,8 | 36 | 9,9 | 63,6 |
| UMBRIA | 2,1 | 11 | 12,9 | - |
| MARCHE | 1,6 | 11 | 7,4 | 450 |
| LAZIO | 8,7 | 43 | 7,5 | 53,6 |
| ABRUZZO | 1 | 5 | 3,9 | - |
| MOLISE | - | - | - | - |
| CAMPANIA | 6,2 | 32 | 5,7 | -28,9 |
| PUGLIA | 2 | 10 | 2,6 | 150 |
| BASILICATA | - | - | - | - |
| CALABRIA | 2,3 | 13 | 7,1 | -7,1 |
| SICILIA | 6,6 | 24 | 5,0 | 33,3 |
| SARDEGNA | 0,2 | - | - | -100 |
| Italia | 85,7 | 405 | 6,9 | 19,5 |
| Nord | 48,2 | 220 | 8,2 | 18,9 |
| Centro | 19,3 | 101 | 8,6 | 60,3 |
| Sud e Isole | 18,3 | 84 | 4,4 | -7,7 |

Per valutare l'indice di assistenza sul territorio sono state recuperate le informazioni a livello regionale del numero di strutture sanitarie abilitate alla somministrazione di terapie avanzate, e di quelle che hanno effettuato almeno una somministrazione (strutture sanitarie attive, **Tabella 4.6**). La distribuzione dei centri abilitati, seppur in maniera eterogenea, vede tutte le regioni e province autonome italiane dotate di centri specializzati e potenzialmente in grado di somministrare queste terapie ad alto impatto organizzativo, tuttavia, meno del 60% delle strutture abilitate sono attive. Non è chiaro, allo stato attuale, se la discrepanza fra il numero di centri abilitati e attivi sia legata ad una difficoltà a coordinare le attività necessarie per la somministrazione o ad una bassa richiesta di trattamento a livello locale.

Si osserva che all'aumentare del numero di centri attivi aumenta il consumo in termini di numero di confezioni. Inoltre, incrociando i dati dei centri attivi pro-capite con quello dei consumi del 2022 emerge che la distribuzione dei centri attivi rispecchia quella dei consumi, con un rapporto del doppio fra Nord e Sud. Invece, il consumo di confezioni per centro si assesta ad una media di 6,2 confezioni, con un maggior utilizzo per centro al Sud rispetto al Nord.

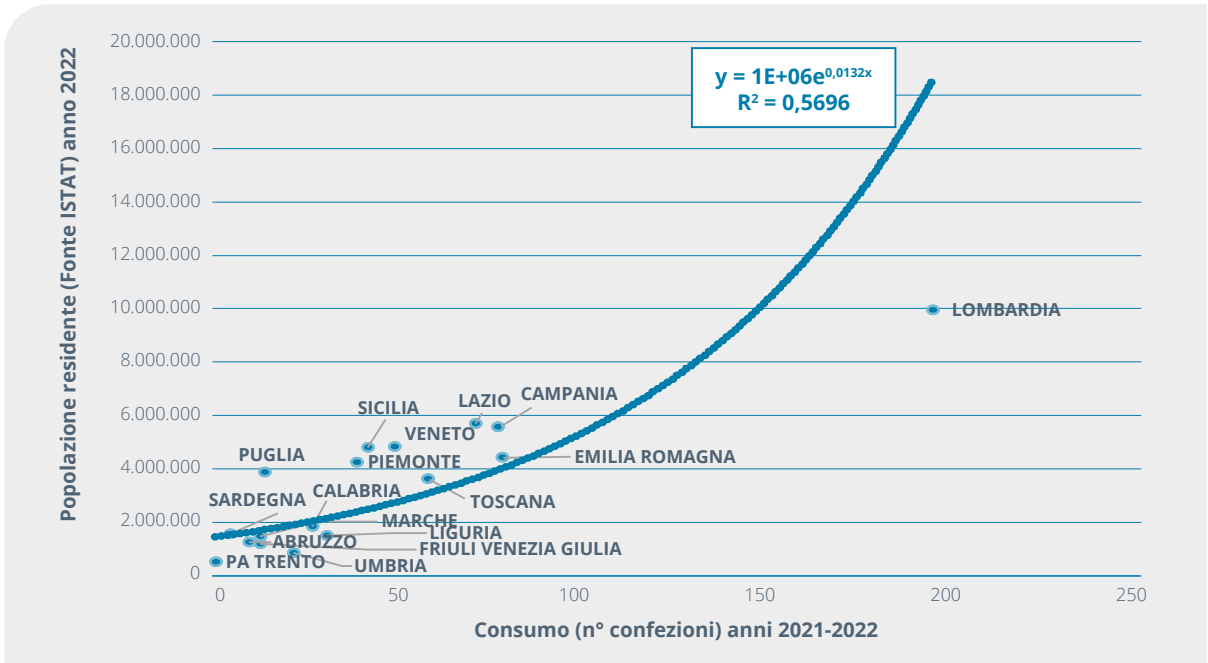
TABELLA 4.6 • Distribuzione regionale delle strutture sanitarie abilitate e attive in relazione alla popolazione e al numero di confezioni erogate di ATMP rimborsati e commercializzati nel 2022 (n=6)

| Regioni | Strutture sanitarie abilitate | Strutture sanitarie attive | Δ assoluto | N° centri attivi pro-capite per 1 mln ab (2022) | N° confezioni totali regionali (2022) | N° confezioni medie per centro (2022) |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| PIEMONTE | 6 | 5 | 1 | 1,2 | 26 | 5,2 |
| VALLE d'AOSTA | 1 | 0 | 1 | - | - | - |
| LOMBARDIA | 25 | 20 | 5 | 2,0 | 99 | 5 |
| PA BOLZANO | 2 | 0 | 2 | - | - | - |
| PA TRENTO | 2 | 1 | 1 | 1,8 | 1 | 1 |
| VENETO | 8 | 6 | 2 | 1,2 | 31 | 5,2 |
| FRIULI VENEZIA GIULIA | 3 | 2 | 1 | 1,7 | 11 | 5,5 |
| LIGURIA | 2 | 2 | 0 | 1,3 | 13 | 6,5 |
| EMILIA ROMAGNA | 6 | 2 | 4 | 0,5 | 39 | 19,5 |
| TOSCANA | 5 | 5 | 0 | 1,4 | 36 | 7,2 |
| UMBRIA | 1 | 1 | 0 | 1,2 | 11 | 11 |
| MARCHE | 4 | 2 | 2 | 1,4 | 11 | 5,5 |

| Regioni | Strutture sanitarie abilitate | Strutture sanitarie attive | Δ assoluto | N° centri attivi pro-capite per 1 mln ab (2022) | N° confezioni totali regionali (2022) | N° confezioni medie per centro (2022) |
|---------------|-------------------------------|----------------------------|------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| LAZIO | 8 | 6 | 2 | 1,1 | 43 | 7,2 |
| ABRUZZO | 5 | 1 | 4 | 0,8 | 5 | 5 |
| MOLISE | 3 | 0 | 3 | 0,0 | - | - |
| CAMPANIA | 4 | 3 | 1 | 0,5 | 32 | 10,7 |
| PUGLIA | 7 | 3 | 4 | 0,8 | 10 | 3,3 |
| BASILICATA | 4 | 0 | 4 | 0,0 | - | - |
| CALABRIA | 2 | 2 | 0 | 1,1 | 13 | 6,5 |
| SICILIA | 3 | 3 | 0 | 0,6 | 24 | 8 |
| SARDEGNA | 10 | 1 | 9 | 0,6 | 0 | 0 |
| Italia | 111 | 65 | 46 | 1,1 | 405 | 6,2 |
| Nord | 55 | 38 | 17 | 1,4 | 220 | 5,8 |
| Centro | 18 | 14 | 4 | 1,2 | 101 | 7,2 |
| Sud | 38 | 13 | 25 | 0,7 | 84 | 6,5 |

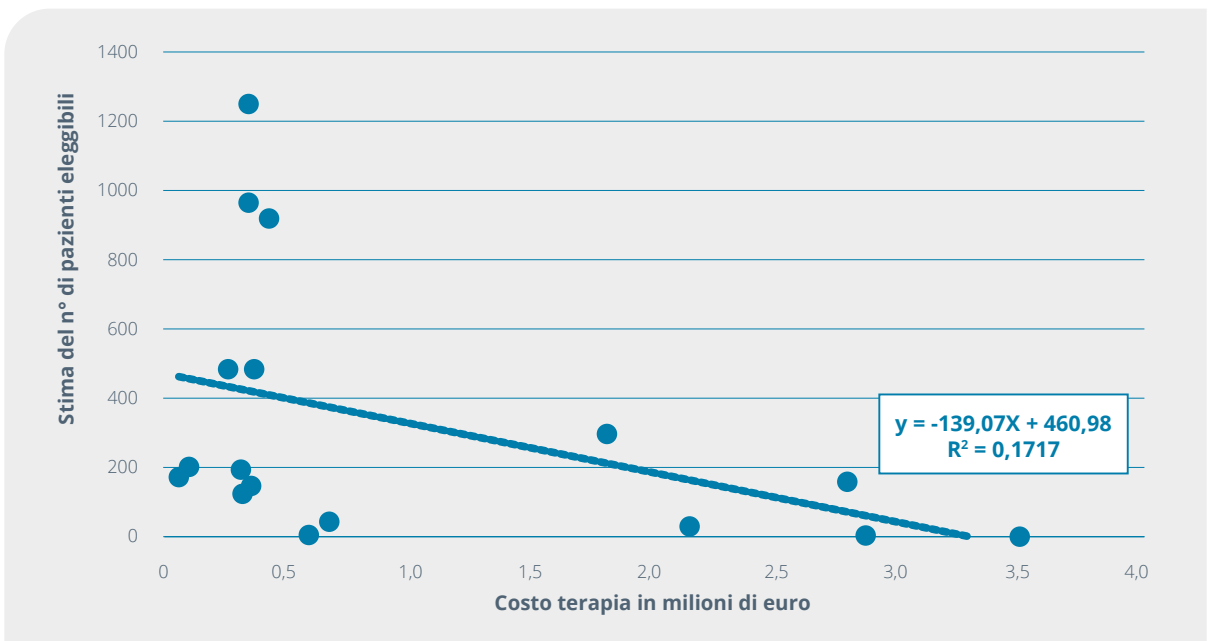
Nella **Figura 4.5** si osserva come le regioni con alta densità di popolazione come Lombardia, Lazio, Campania ed Emilia Romagna, siano associate a valori più alti di consumi complessivi tra il 2021 e il 2022. Tale correlazione risulta comunque debole, con un R^2 pari a 0,56.

FIGURA 4.5 • Correlazione tra la popolazione residente del 2022 (Fonte ISTAT) e il consumo annuale del 2021 e 2022 per regione per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6)



In **Figura 4.6** 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 e il numero di pazienti attesi al secondo anno di commercializzazione dei farmaci. Il valore R² 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.

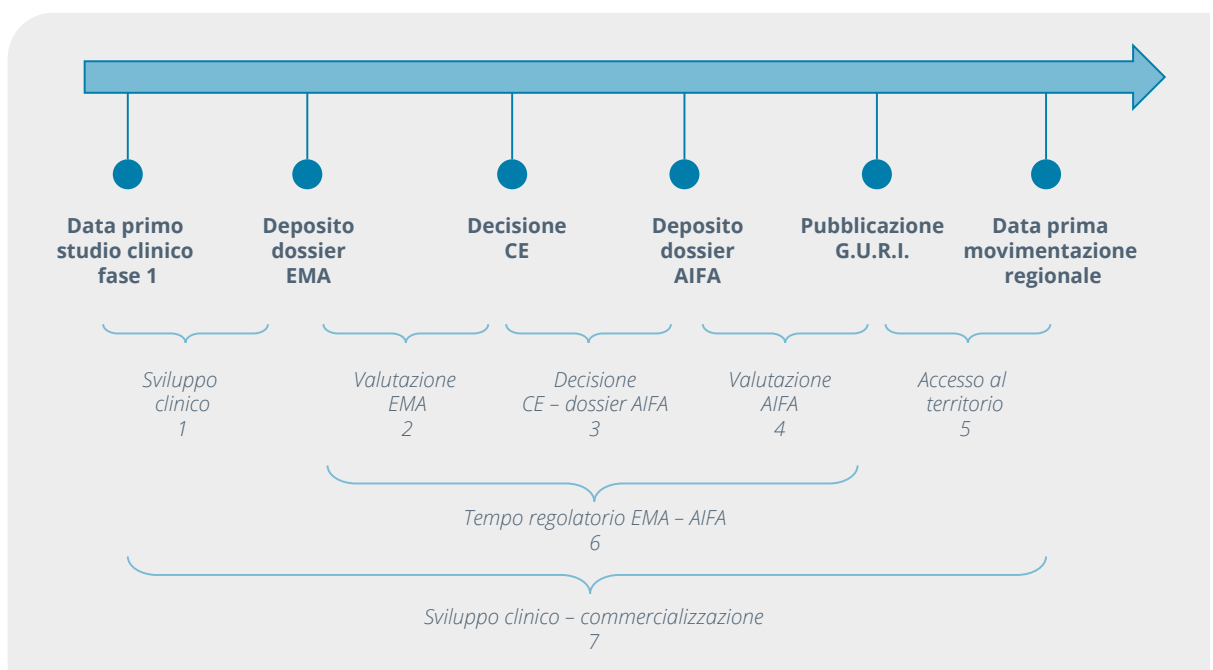
FIGURA 4.6 • Correlazione del costo terapia con il numero di pazienti stimato al secondo e l'anno di autorizzazione CE per i 17 farmaci ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo



4.3.3 TEMPISTICHE DI ACCESSO ALLE TERAPIE AVANZATE A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE

Per i 17 ATMP autorizzati dalla Commissione Europea e sottomessi alla valutazione di AIFA per l'ammissione alla rimborsabilità sono state effettuate analisi dei tempi di sviluppo clinico, di valutazione presso le agenzie regolatorie, mentre per i 6 ATMP che risultano commercializzati dal 2016 al 2022 è stato anche misurato il tempo di accesso sul territorio inteso come prima commercializzazione regionale registrata (Figura 4.7).

FIGURA 4.7 • Tempistiche di sviluppo clinico, valutazioni delle agenzie regolatorie e accesso al territorio per i 17 ATMP autorizzati a livello europeo e sottomessi 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 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.
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 prima data in cui si osserva il farmaco ATMP movimento per la prima volta in ciascuna regione.

Per tutti i 17 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. Per i 6 farmaci commercializzati, invece, l'analisi considera anche l'accesso a livello regionale (**Tabella 4.7**). Il tempo di sviluppo clinico ha avuto una durata media di 3.458 giorni (9,5 anni), contro una durata media del tempo di valutazione a livello europeo di 621 giorni (1,7 anni), e un tempo medio di 440 giorni (1,2 anni) per la valutazione della rimborsabilità a livello nazionale. Il tempo impiegato dalle due agenzie regolatorie per la valutazione degli ATMP arriva ad un totale medio di 1.227 giorni (3,4 anni). Questo dato del "tempo regolatorio" di EMA ed AIFA include tutti i *clock stop*, sospensioni, tempi di attesa (non quantificabili) per integrazioni documentali da parte delle ditte, nonché del tempo medio di attesa di 70 giorni (range -93 a 367 giorni) impiegato dalle aziende farmaceutiche per la sottomissione del dossier P&R in AIFA. La presenza di dati negativi vedi **Tabella 4.7**, colonna 3) in questo intervallo di tempo è dovuto a quanto disposto dalla legge 189 del 2012^[vi], 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 degli 11 ATMP valutati o in valutazione in AIFA.

Successivamente alla pubblicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale, il tempo di accesso al territorio dei farmaci autorizzati a livello europeo, rimborsati in Italia e che movimentano sul territorio nazionale (n=6) è risultato in media di 298 giorni (mediana 216 giorni).

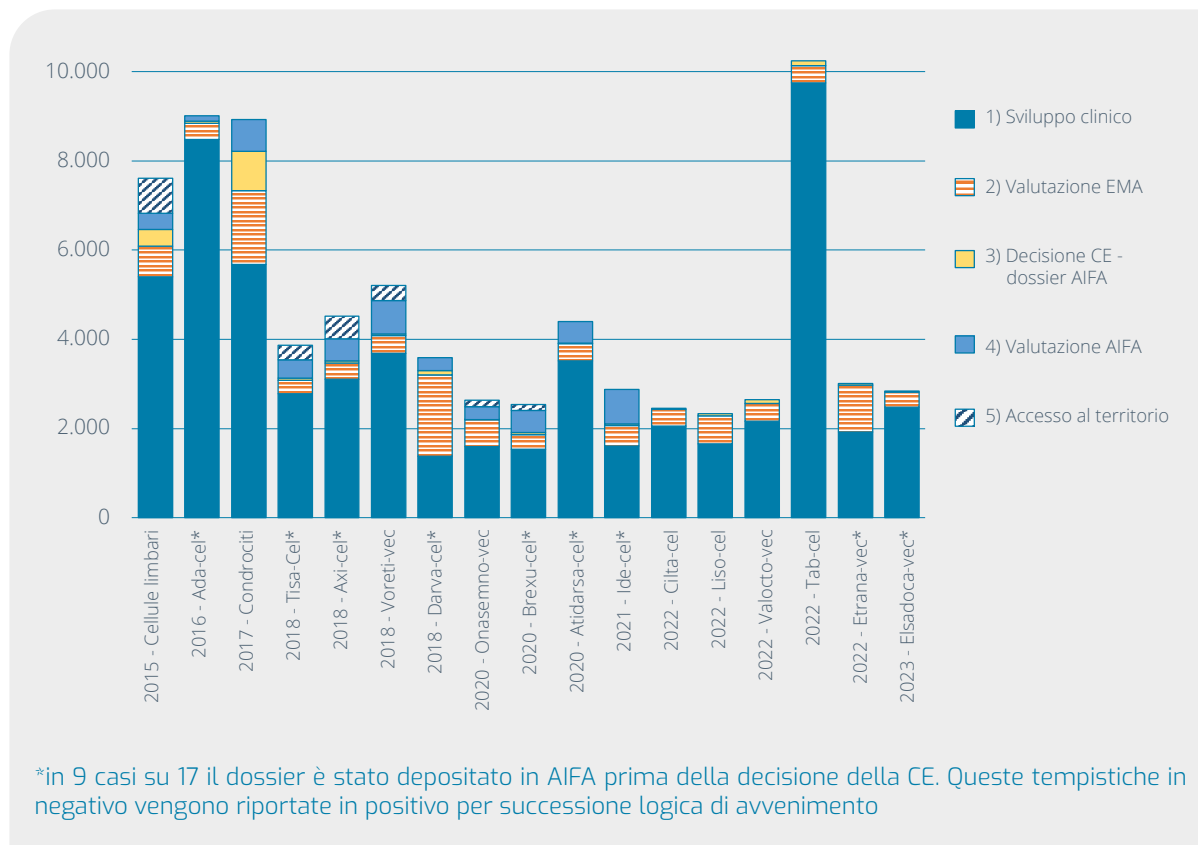
TABELLA 4.7 • Tempistiche dello sviluppo clinico, delle valutazioni delle agenzie regolatorie e dell'accesso al territorio per i 17 farmaci ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo

| N. | Abbreviazione | Classe di rimborsabilità | 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 | 5399 | 692 | 367 | 371 | 780 | 1430 | 6829 |
| 2 | Ada-cel | H | 8474 | 364 | -51 | 118 | - | 431 | 8905 |
| 3 | Condrociti | C | 5674 | 1656 | 886 | 714 | - | 3256 | 8930 |
| 4 | Tisa-Cel | H | 2777 | 304 | -51 | 405 | 331 | 658 | 3435 |
| 5 | Axi-cel | H | 3103 | 371 | -48 | 493 | 501 | 816 | 3919 |
| 6 | Voreti-vec | H | 3685 | 402 | 30 | 748 | 345 | 1180 | 4865 |
| 7 | Darva-cel | C | 1378 | 1825 | -93 | 292 | - | 2024 | 3402 |
| 8 | Onasemno-vec | H | 1600 | 595 | 8 | 291 | 141 | 894 | 2494 |
| 9 | Brexu-cel | H | 1541 | 321 | -45 | 497 | 133 | 773 | 2314 |
| 10 | Atidarsa-cel | H | 3520 | 385 | -13 | 475 | - | 847 | 4367 |
| 11 | Ide-cel | C | 1612 | 454 | -41 | 772 | - | 1185 | 2797 |
| 12 | Cilta-cel | in valutazione | 2057 | 370 | 33 | - | - | - | - |
| 13 | Liso-cel | in valutazione | 1653 | 627 | 58 | - | - | - | - |
| 14 | Valocto-vec | in valutazione | 2161 | 405 | 83 | - | - | - | - |
| 16 | Tab-cel | in valutazione | 9752 | 386 | 109 | - | - | - | - |
| 17 | Etrana-vec | in valutazione | 1924 | 1055 | -31 | - | - | - | - |
| 15 | Elsadoca-vec | in valutazione | 2479 | 341 | -18 | - | - | - | - |
| Media | | | 3458 | 621 | 70 | 471 | 298 | 1227 | 4751 |
| Mediana | | | 2479 | 402 | -13 | 475 | 216 | 894 | 3919 |
| Dev. Std. | | | 2490 | 462 | 235 | 208 | 266 | 799 | 2414 |
| IQR | | | 2032 | 257 | 103 | 274 | 334 | 513 | 2748 |

*in 9 casi su 17 il dossier è stato depositato in AIFA prima della decisione della CE.

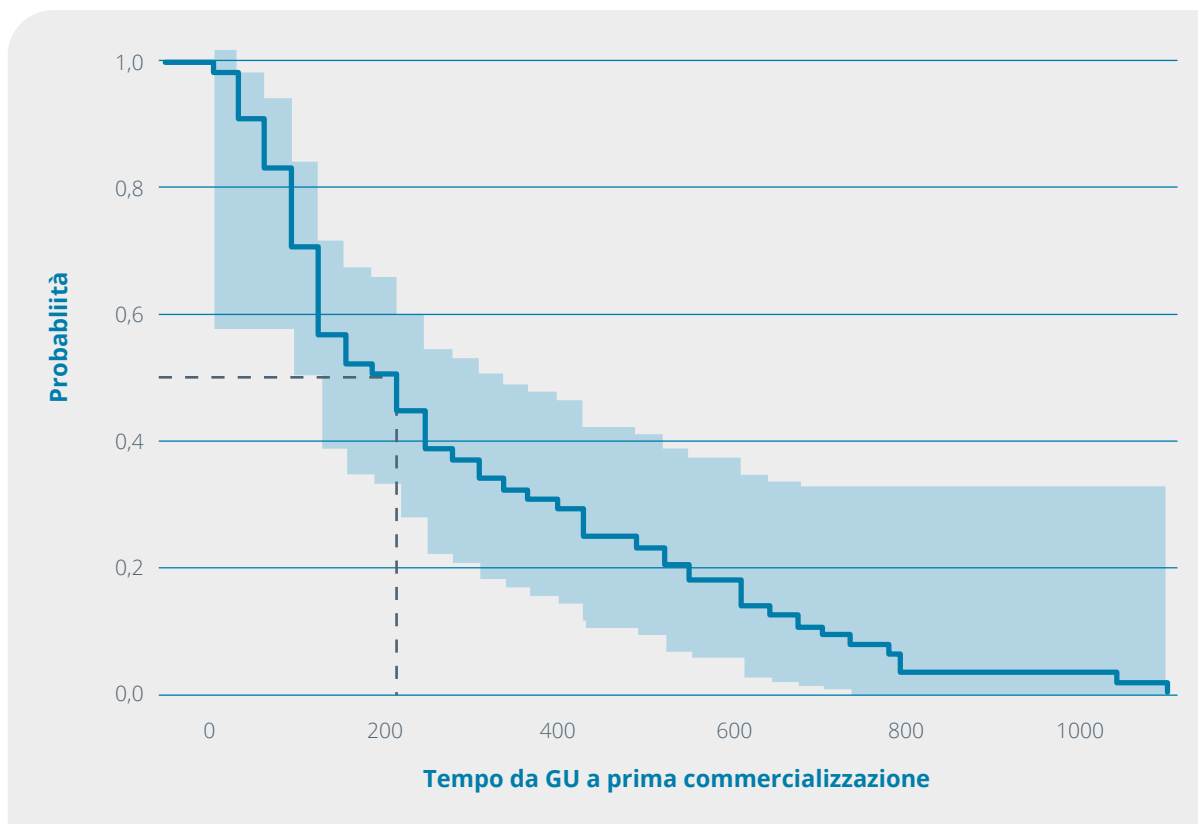
Come avviene anche per i farmaci biologici e di sintesi, il tempo di sviluppo clinico è la parte più lunga del percorso delle terapie avanzate (Figura 4.8). In media il tempo di sviluppo clinico rappresenta i tre quarti di tutto l’arco temporale fino alla determina di rimborsabilità a livello nazionale.

FIGURA 4.8 • Istogramma per principio attivo delle tempistiche di sviluppo clinico, valutazione delle agenzie regolatorie e accesso al territorio per i 17 ATMP autorizzati a livello europeo e sottomessi in AIFA (ordinate per anno di autorizzazione CE)



Soffermandosi in particolar modo sull’intervallo che misura il tempo di accesso al territorio, si può osservare la curva di Kaplan-Meier (Figura 4.9) applicata al tempo intercorso tra la data di pubblicazione in GU e la data di prima commercializzazione, con un valore mediano nazionale pari a 216.

FIGURA 4.9 • Curva di Kaplan-Meier del tempo all'accesso al territorio per regione per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6)



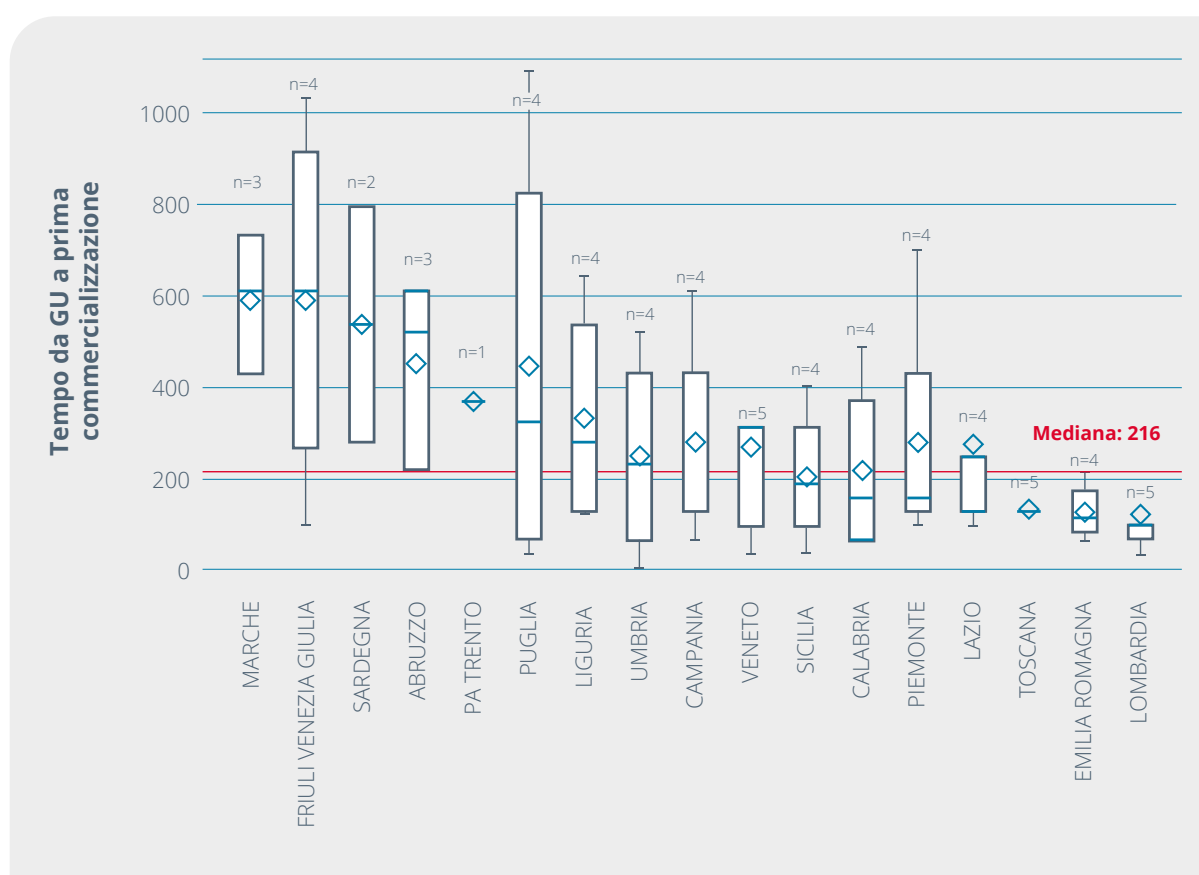
Analizzando la **Tabella 4.8** si osserva come nelle regioni del Nord e del Centro il tempo mediano di accesso al territorio (155 e 126 giorni rispettivamente) sia inferiore a quello nazionale di 216 giorni, e superiore nelle regioni del Sud (249 giorni). A livello delle singole regioni, si osserva una elevata variabilità con regioni nelle quali è presente una tempistica di accesso maggiore, sia in termini di media che in termini mediani, quali Marche, Friuli Venezia Giulia, Sardegna e Abruzzo, in cui è disponibile un numero minore di ATMP. I valori più bassi si registrano in Lombardia, Emilia Romagna e Toscana.

TABELLA 4.8 • 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 | 277,8 | 96 | 125,5 | 155,5 | 430 | 704 | 285,5 |
| LOMBARDIA | 5 | 119,8 | 33 | 65 | 95 | 96 | 310 | 109,4 |
| PA TRENTO | 1 | 367 | 367 | 367 | 367 | 367 | 367 | . |
| VENETO | 5 | 265,8 | 33 | 96 | 216 | 309 | 675 | 252,4 |
| FRIULI VENEZIA GIULIA | 4 | 589,5 | 96 | 262 | 611,5 | 917 | 1039 | 413,9 |
| LIGURIA | 4 | 330,8 | 124 | 125 | 278 | 536,5 | 643 | 253 |
| EMILIA ROMAGNA | 4 | 125 | 63 | 79,5 | 110,5 | 170,5 | 216 | 65,7 |
| TOSCANA | 5 | 131,4 | 33 | 125 | 126 | 126 | 247 | 76,1 |
| UMBRIA | 4 | 246,8 | 4 | 64 | 231 | 429,5 | 521 | 229,2 |
| MARCHE | 3 | 591,3 | 428 | 428 | 612 | 734 | 734 | 154 |
| LAZIO | 5 | 274,8 | 95 | 126 | 126 | 247 | 780 | 288,4 |
| ABRUZZO | 3 | 450,3 | 218 | 218 | 521 | 612 | 612 | 206,3 |
| CAMPANIA | 4 | 277,8 | 63 | 125 | 218 | 430,5 | 612 | 235,9 |
| PUGLIA | 4 | 445 | 33 | 64 | 323,5 | 826 | 1100 | 494,2 |
| CALABRIA | 4 | 216,5 | 63 | 63,5 | 156,5 | 369,5 | 490 | 202,2 |
| SICILIA | 4 | 201,5 | 33 | 95 | 186,5 | 308 | 400 | 152,7 |
| SARDEGNA | 2 | 537 | 279 | 279 | 537 | 795 | 795 | 364,9 |
| Nord | 5 | 281 | 33 | 96 | 155 | 428 | 1039 | 269,8 |
| Centro | 6 | 281,9 | 4 | 125 | 126 | 428 | 780 | 245,8 |
| Sud e Isole | 5 | 332,8 | 33 | 95 | 249 | 521 | 1100 | 284,7 |
| Italia | 6 | 298 | 4 | 96 | 216 | 430 | 1100 | 265,7 |

Osservando la **Figura 4.10**, si rileva una importante variabilità intra- ed inter-regionale nelle tempistiche di accesso al territorio. 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 alla mediana nazionale; all'estremo opposto Marche, Friuli Venezia Giulia, Sardegna e Abruzzo presentano alta variabilità e mediane ampiamente superiori al tempo mediano nazionale. Si evidenzia infine una disponibilità di almeno il 65% dei farmaci ATMP per 12 regioni sulle 17 in cui c'è commercializzazione di farmaci ATMP.

FIGURA 4.10 • Tempo medio in giorni dell'accesso al territorio per regione (ordinate per mediana) per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6)



4.4 CONCLUSIONI

Dall'analisi effettuata emerge come le terapie avanzate siano disponibili su tutto il territorio nazionale, in aumento dal 2019 e assorbano ad oggi un numero limitato di risorse economiche. Queste terapie sono farmaci innovativi e gravano quasi integralmente su fondi dedicati ai farmaci innovativi. Si riscontra inoltre come sia presente una eterogeneità regionale in termini di consumi, con dati che al Nord e al Centro sono il doppio che al Sud, il che è funzione anche di una maggiore concentrazione di centri attivi riscontrati nelle regioni del Nord e potrebbero essere dovuti non solo ad una maggiore domanda, ma anche alla mobilità regionale che rimane tuttavia da esplorare.

BIBLIOGRAFIA

- i. *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*
- ii. *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)*
- iii. *REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani*
- iv. *Agenzia Italiana del farmaco - Determina 1535/2017 del 12 settembre 2017 "Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232."*
- v. *Legge di Bilancio 2017 (art. 1, co. 397-408, della Legge 232/2016)*
- vi. *Accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010 "Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sull'accesso ai farmaci innovativi GU Serie Generale n.6 del 10-01-2011"*
- vii. *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"*

5. LA PROGRAMMAZIONE E LA GESTIONE REGIONALE DELL'ACCESSO AGLI ATMP

Esiti dell'evento REGIONAL ATMP FORUM tenutosi il 22 giugno 2023

5.1 INTRODUZIONE

Come già descritto nei precedenti rapporti di ATMP Forum, gli ATMP, per quanto rappresentino un insieme di terapie piuttosto eterogeneo, sono caratterizzati da innovatività del processo produttivo, da incertezza su dimensione e durabilità degli effetti, da disallineamento strutturale tra costi e benefici/costi evitati e spesso da processi assistenziali ed organizzativi complessi ^[87].

Al di là dell'ottenimento del requisito di innovatività da parte di AIFA, che deriva da una valutazione di tipo clinico, gli ATMP sono terapie innovative sotto il profilo del processo produttivo e, spesso, in termini di percorso assistenziale ed impatto organizzativo.

Gli ATMP, nella maggior parte dei casi, si rivolgono a malattie rare, con una intrinseca difficoltà di individuazione della popolazione *target* in termini sia numerici assoluti che di epidemiologia territoriale, oltre che, spesso, di una disponibilità limitata di informazioni sul percorso del paziente, essendo tali patologie sovente orfane di trattamento.

Tali terapie vengono in molti casi approvate con studi che, per durata e dimensione del campione, forniscono risultati con alto livello di incertezza su entità e durabilità degli effetti, incertezza che è stata tradizionalmente gestita sia in Italia che in altri Paesi attraverso specifici accordi di accesso condizionato quali, a titolo di esempio, valutazioni *ex post* dell'esito, o accordi di tipo finanziario.

La maggior parte degli ATMP finora approvati sono terapie *one shot*, ovvero terapie che vengono somministrate una sola volta; il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) quindi di fatto assume l'onere finanziario di pagare queste terapie, i cui vantaggi in termini di beneficio clinico e di costi evitati associati a tale beneficio si verificano in modo dilatato nel tempo, laddove nel sistema sanitario italiano l'approccio della gestione delle risorse è di breve periodo.

Infine, alcuni ATMP hanno impatti organizzativi rilevanti, con una necessità quindi di interventi preparatori al fine di identificare i centri chiamati a gestire queste terapie, di disegnare la rete ed il processo di *referral*, e, in generale, di governare la complessità del percorso assistenziale.

Tali complessità coinvolgono 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. È quindi importante un dialogo costante tra soggetti centrali e regioni, tra regioni ed aziende sanitarie.

rie, e tra soggetti istituzionali e *stakeholder* di riferimento per velocizzare la preparazione dei contesti regionali e locali all'ingresso di nuovi ATMP.

Scopo del presente capitolo è analizzare i risultati del primo **Regional ATMP Forum** svoltosi a Milano il 22 giugno 2023, che ha visto l'avvio di un confronto proprio su questi temi attraverso il coinvolgimento di clinici, direzioni di aziende sanitarie e farmacie ospedaliere, servizi farmaceutici e rappresentanti regionali e aziende farmaceutiche.

5.1.1 TERAPIE AVANZATE E PROGRAMMAZIONE REGIONALE: IL CONTESTO

Come riportato al paragrafo 4.3 attualmente le terapie avanzate rimborsate in Italia sono 8, classificate in fascia H, e quindi prescritte ed erogate in ambito ospedaliero e rendicontate tramite il tracciato file F. Tre terapie sono in fascia C, quindi non rimborsate. 6 terapie sono in fase di valutazione da parte di AIFA e per le quali quindi si può presumere una commercializzazione nei prossimi mesi. Infine, solo per 1 delle terapie con AIC attiva a livello europeo, per scelta dell'impresa titolare, non è stata sottomessa la domanda di P&R.

Tabella 5.1 • ATMP in Italia nel 2022

| RIMBORSABILITÀ | N° | ATMP |
|------------------------|----|---|
| Classe H | 8 | Holoclara, Strimvelis, Kymriah, Yescarta, Luxturna, Zolgensma, Tecartus, Libmeldy |
| Classe C | 3 | Alofisel, Spherox, Abecma |
| Domanda non sottomessa | 1 | Imlygic |
| In valutazione AIFA | 6 | Breyanzi, Carvykti, Upstaza, Roctavian, Ebvallo, Hemgenix |

Anche la pipeline europea è piuttosto ricca: secondo l'ultimo rapporto *Horizon Scanning* prodotto da AIFA, 29 ATMP sono stati inseriti nel programma PRIME e sono in attesa di iniziare la valutazione ai fini dell'ottenimento di un'AIC europea.

Una *pipeline* così ricca avrà un impatto significativo sui processi regionali e ospedalieri, in quanto se 6 terapie avanzate sono in valutazione AIFA e 2 in valutazione EMA, vuol dire che presumendo che tutte otterranno una valutazione positiva e la rimborsabilità, 8 terapie impatteranno nel prossimo futuro sui processi di programmazione andando ad aggiungersi alle 8 terapie già commercializzate e rimborsate.

Il percorso di accesso alle terapie avanzate a livello regionale, come sopra specificato, riguarda l'identificazione ed attivazione dei centri di somministrazione, il disegno e governo della rete dei centri e del percorso del paziente. Già il primo *step* presenta un'elevata complessità in quanto richiede l'identificazione dei centri da parte delle Regioni (come mappato nel V Report ATMP) e la successiva qualificazione, seguito dalla contrattualizzazione e dall'avvio effettivo dei trattamenti. Allo stato attuale in Italia risultano attivi 65 centri per l'erogazione delle terapie avanzate (vedi **Tabella 4.6**). La quota di centri attivi è variabile a seconda degli ATMP presi in considerazione ed è compresa tra un 45% (farmaco per atrofia muscolare spinale (SMA, *Spinal Muscular Atrophy*) e un 63% (per CAR-T). L'attività dei centri dipende peraltro, oltre che dall'accreditamento e qualificazione / contrattualizzazione dall'effettiva azione di *referral*.

La letteratura evidenzia come, con riferimento nello specifico a CAR-T per l'indicazione del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL, *Diffuse Large B Cell Lymphoma*), l'Italia presenti dei ritardi, rispetto ai principali Paesi UE, nell'accesso dei pazienti alle terapie e come tali ritardi siano da ricondurre anche alla complessità del percorso regionale e locale ^[88, 89].

È necessaria quindi una riflessione strategica su come rafforzare i processi di programmazione regionale, per preparare il sistema alla gestione della complessità delle terapie avanzate, ottimizzando tempistiche e risorse. Questo richiede:

- ☑ un'accurata **mappatura** delle terapie in ingresso. In ambito farmaceutico vi è un'ottima tracciatura di ciò che sta arrivando, attraverso l'attività strutturata di *Horizon Scanning*. È necessario, tuttavia, valutare precocemente il potenziale *place in therapy*, la dimensione della popolazione *target* e le ricadute di tipo organizzativo;
- ☑ una **condivisione delle informazioni**. Il processo di accesso dei farmaci in generale, dei farmaci per malattie rare e delle terapie avanzate in particolare, prevede la raccolta di informazioni, molte delle quali peraltro già contenute nel *dossier* che le aziende sottomettono ad AIFA al fine della richiesta di rimborsabilità. Alla luce di questo, sorge spontaneo chiedersi se il flusso informativo venga gestito in maniera ottimale o se potrebbe essere migliorato sia nell'interazione tra istituzioni sia tra istituzioni e diversi *stakeholder*;
- ☑ una **definizione della priorità**. Il sistema allo stato attuale prevede una priorità di accesso in funzione dell'innovatività del farmaco: per i farmaci a cui viene concessa l'innovatività piena è previsto l'accesso ad un fondo dedicato e l'inserimento diretto nei prontuari regionali, che, tuttavia, possono non essere condizioni sufficienti per rendere prioritario l'accesso agli ATMP innovativi, alla luce delle complessità su esposte.

Il rafforzamento della programmazione (nazionale e regionale) ed i potenziali effetti positivi sull'accesso alle terapie non solo vanno a vantaggio del paziente e, quindi, sul sistema di tutela della salute, ma consentirebbero anche di:

- ☑ valorizzare l'Italia nel contesto competitivo internazionale con l'opportunità di conoscere prima e gestire meglio l'innovazione;
- ☑ valorizzare la rete d'offerta nel momento in cui le tecnologie sono effettivamente disponibili.

51.2 REGIONAL ATMP FORUM

Come sopra specificato, il primo *Regional ATMP Forum* ha affrontato due tematiche associate all'accesso agli ATMP, attraverso un confronto tra clinici, direzioni delle aziende sanitarie e farmacie ospedaliere, servizi farmaceutici e rappresentanti regionali, e aziende farmaceutiche².

In primo luogo si è affrontata la tematica della programmazione regionale, attraverso la discussione di quali siano i fabbisogni informativi e gli strumenti che la regione stessa utilizza per disegnare in anticipo il processo di accesso delle terapie avanzate. Gli ATMP, come sottolineato sopra, richiedono, ancora più di altre terapie, l'identificazione della popolazione *target*, l'identificazione dei centri, il disegno della rete e del processo di *referral*, la gestione della mobilità interregionale e della relativa compensazione finanziaria, mobilità alimentata non solo della diversa velocità con cui le regioni disegnano la rete di offerta, ma anche dal fatto che alcuni centri sono stati coinvolti nell'attività di sviluppo clinico e pertanto hanno già sviluppato *expertise* e *know-how* specifici per la gestione di queste terapie.

Il secondo tema è rappresentato dall'ottimizzazione della gestione dei processi, con un *focus* specifico su quelli economico-finanziari e, come riflesso, dall'impatto che l'allocazione delle risorse può avere nella *governance* regionale e inter-regionale. La predisposizione e allocazione dei *budget* in particolar modo con riferimento a queste tipologie di farmaci può avere delle criticità: il solo criterio capitarario corretto per la mobilità compensata rispetto ai soli consumi storici è critico, poiché l'arrivo di nuovi ATMP può modificare significativamente la necessità di risorse a livello regionale.

Nello specifico, il *Regional ATMP Forum* si è focalizzato su:

- attività di *Horizon Scanning* (HS) e utilizzo dei registri di patologia e monitoraggio farmaci ai fini della programmazione;
- altri strumenti per migliorare ed anticipare il flusso informativo utile alla preparazione regionale all'arrivo di nuovi ATMP;
- rendicontazione e rimborso di farmaci e prestazioni: punti di attenzione, possibilità di omogeneizzazione, problemi aperti e risolvibili solo centralmente;
- gestione operativa dell'uscita dei farmaci dal Fondo Innovativi;
- rischi e criticità per gli ATMP non innovativi o non più innovativi.

²L'elenco completo dei discussant è riportato al termine del capitolo in Tabella 5.2

5.2 IL PUNTO DI PARTENZA: RISULTATI DELLA SURVEY

Il *Regional ATMP Forum* è stato anticipato da una *survey* su informazioni e dati essenziali per migliorare la pianificazione dell'assistenza sanitaria legata a percorsi di cura complessi generati dalle terapie avanzate.

La *survey* si è avvalsa di un questionario composto da 7 domande a risposta chiusa e una domanda a risposta aperta. Il questionario è stato somministrato dal 5 al 20 giugno tramite MS Forms.

La *survey* ha indagato i seguenti elementi:

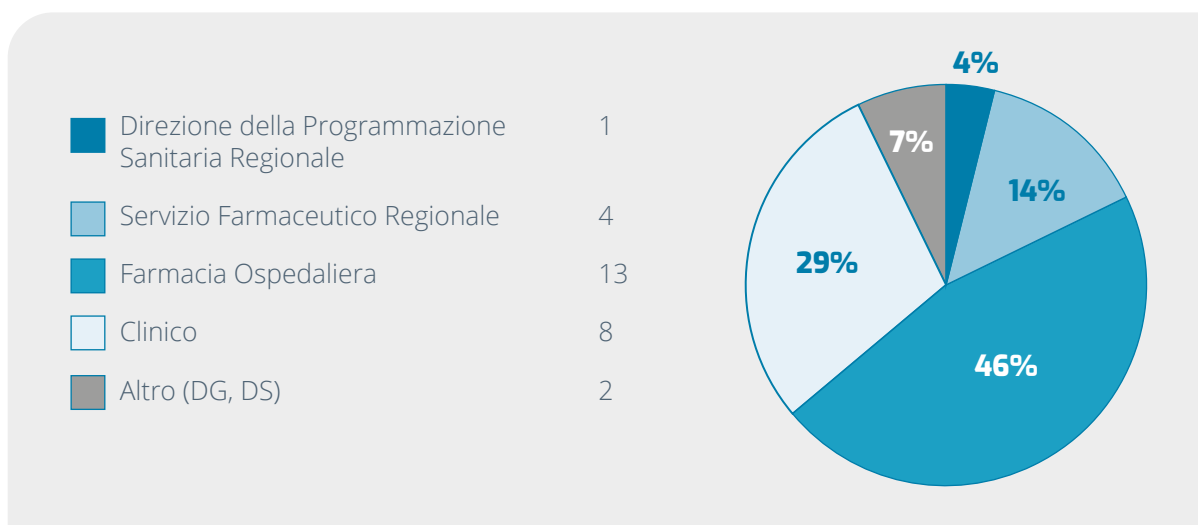
- esistenza di un processo di programmazione a supporto dell'allocazione delle risorse ai centri;
- fonti informative attualmente utilizzate per prepararsi all'arrivo di una nuova terapia avanzata, di una nuova indicazione per una terapia avanzata già rimborsata o alla continuità di erogazione di una terapia avanzata già disponibile, in caso, ad esempio, di un aumento importante dei pazienti in trattamento;
- informazioni usate per l'attività di programmazione;
- informazioni percepite come più rilevanti per l'attività di programmazione;
- tempistica ottimale di avvio processo di programmazione;
- percezione su approcci e strumenti utili ad ottimizzare i processi economico-finanziari ed organizzativi relativi alla gestione degli ATMP.

Il questionario è stato somministrato ad un *network* di ATMP Forum di 55 referenti specificatamente coinvolti sui processi oggetto di indagine e costituito da:

- referenti regionali per la programmazione sanitaria regionale e per i servizi farmaceutici;
- componenti delle direzioni delle aziende sanitarie;
- farmacisti ospedalieri;
- clinici.

Il tasso di risposta è stato del 53%. La **Figura 5.1** seguente fornisce uno spaccato del ruolo professionale dei *responder*. Il 46% dei rispondenti è rappresentato dai farmacisti ospedalieri. La seconda categoria più rappresentata è, invece, quella dei clinici.

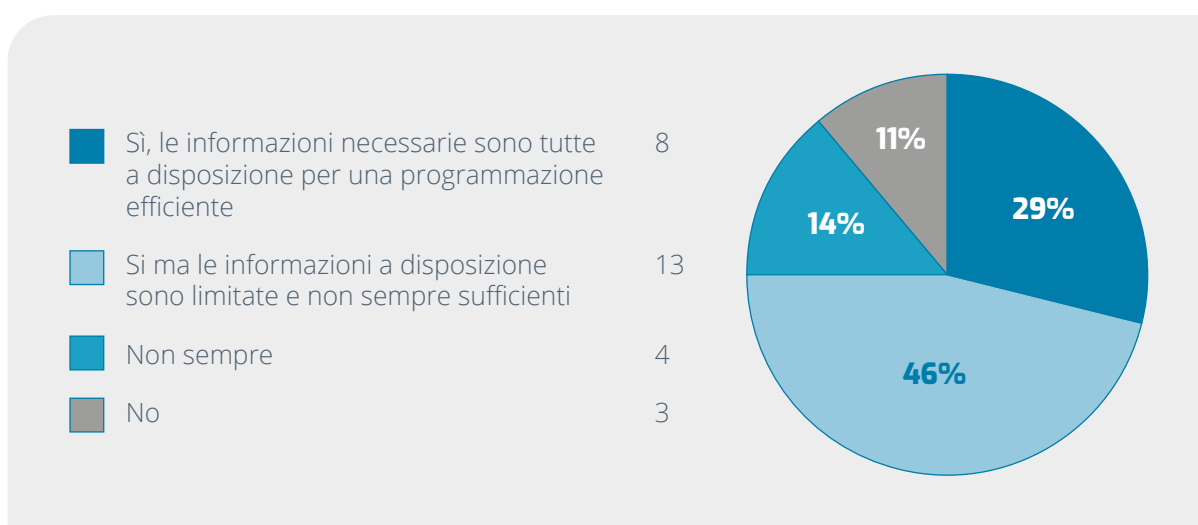
FIGURA 5.1 • Domanda 1: *Responder* suddivisi per ruolo professionale (Valore assoluto e Incidenza percentuale)



5.2.1 ESISTENZA DI UN PROCESSO DI PROGRAMMAZIONE A SUPPORTO DELL'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE AI CENTRI

Gran parte dei *responder* evidenzia la presenza di un'attività di programmazione ai fini dell'accesso delle terapie avanzate (**Figura 2**). Mentre il 29% ritiene che le informazioni attualmente disponibili (identificazione della popolazione *target*, definizione dei criteri di eleggibilità, specificazione del processo di *referral* e dei centri coinvolti) siano sufficienti a una programmazione efficiente dell'accesso regionale; quasi il 50% dei *responder* sostiene che le informazioni siano limitate. Sembra quindi che il principale problema non sia la volontà di programmare la gestione dell'accesso, ma la disponibilità di informazioni, che può mancare o perché effettivamente non ci sono o perché non vengono veicolate / condivise.

FIGURA 5.2 • Risposte Domanda 2 (Valore assoluto e Incidenza percentuale)

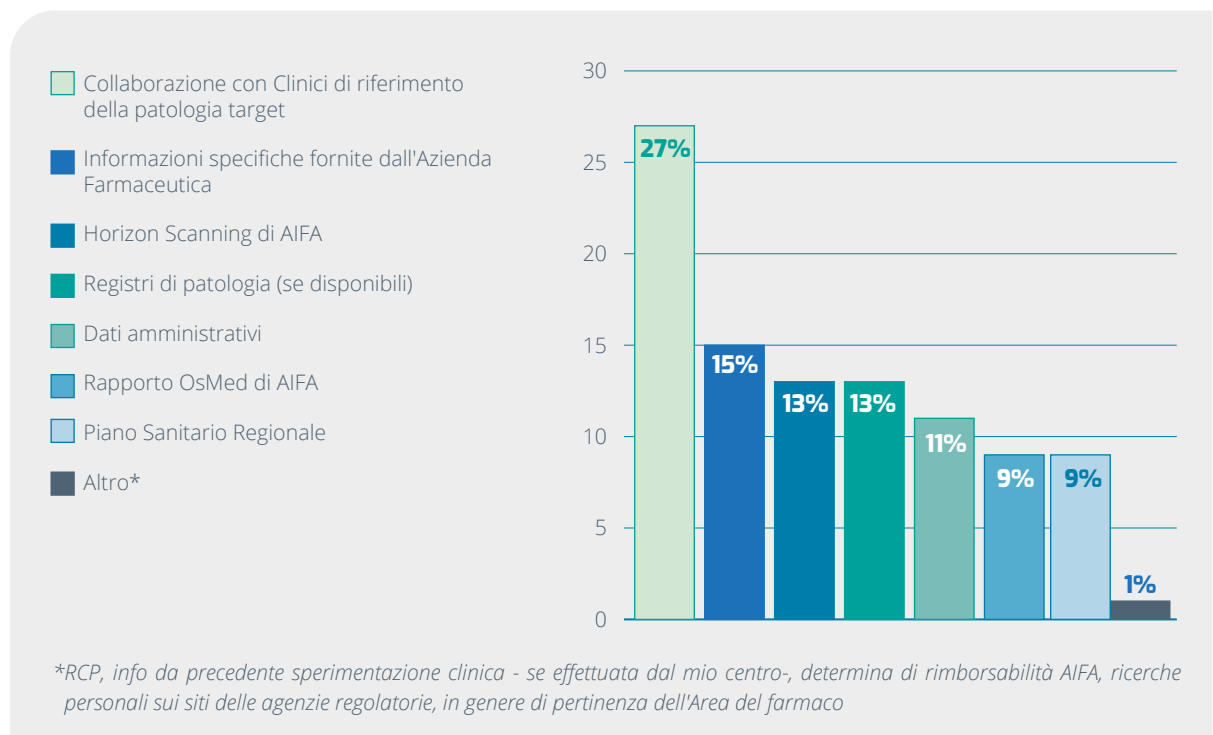


5.2.2 FONTI INFORMATIVE ATTUALMENTE UTILIZZATE PER PREPARARSI ALL'ARRIVO DI UNA NUOVA TERAPIA AVANZATA

Osservando la sintesi delle risposte ottenute e riportata nella **Figura 5.3**, emerge come i clinici di riferimento e le aziende farmaceutiche siano le principali fonti informative utilizzate a fini programmatici. Meno sfruttate risultano le informazioni istituzionali, quali quelle desunte dall'attività di *Horizon Scanning* di AIFA o dai flussi amministrativi. Questi ultimi potrebbero essere particolarmente utili perché consentirebbero di analizzare il percorso effettivo del paziente, se fosse possibile individuare quest'ultimo (non essendoci i dati sulla diagnosi). I dati amministrativi presentano un maggiore potenziale informativo su indicazioni per le quali esistono già alternative sul mercato, esistendo di fatto un "percorso" del paziente in termini di prestazioni erogate. Le risposte ottenute sembrano comunque suggerire come le informazioni a livello istituzionale dovrebbero essere più strutturate e come occorra anche fornire una gerarchia di utilizzo delle stesse.

Un ulteriore spunto dei *responder* su questo tema è l'importanza di scambi informativi tra centri erogatori e futuri centri erogatori di ATMP, attraverso incontri da svolgere anche in modalità virtuale, in quanto utili a facilitare la gestione di impatto organizzativo e dei processi assistenziali.

FIGURA 5.3 • Risposte Domanda 3 (Incidenza percentuale)



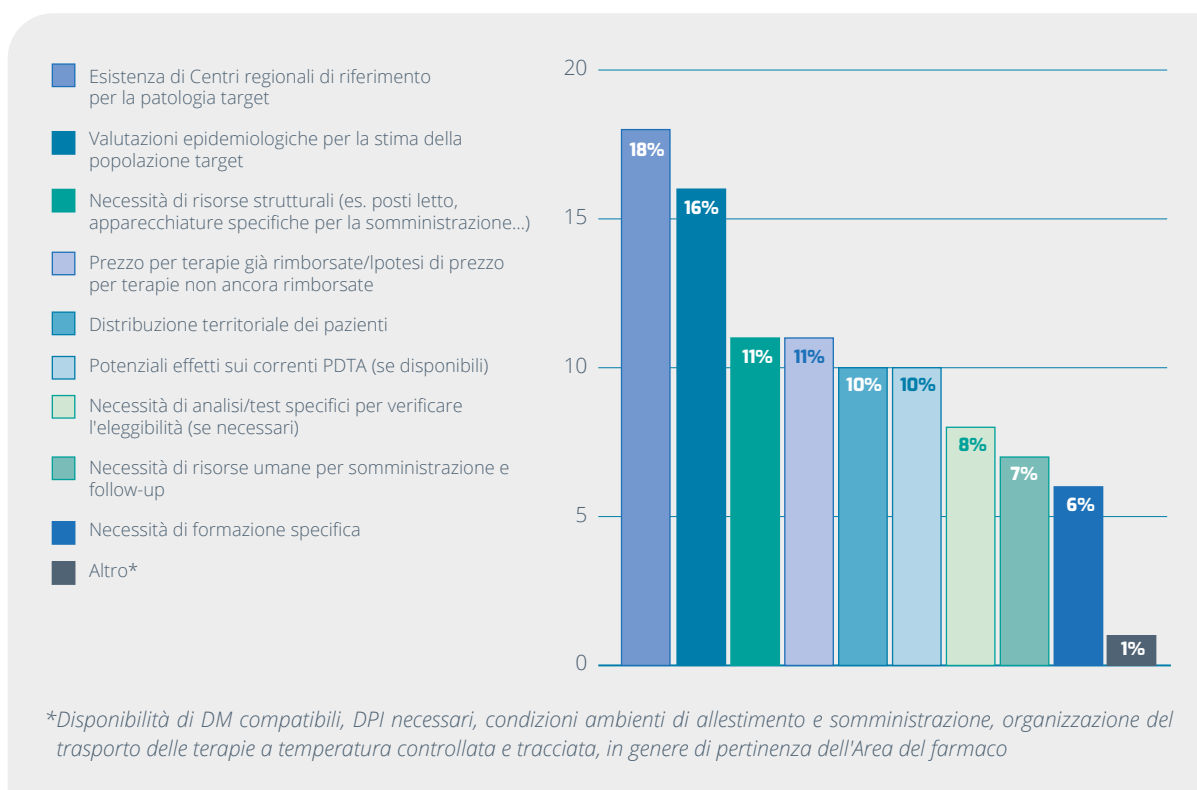
5.2.3 INFORMAZIONI ATTUALMENTE UTILIZZATE PER L'ATTIVITÀ DI PROGRAMMAZIONE

La quarta domanda della *survey* ha inteso comprendere quali siano le informazioni più utilizzate per prepararsi a gestire l'arrivo di una nuova terapia avanzata.

La prima informazione citata come fonte è rappresentata dalla presenza di centri regionali di riferimento per la patologia *target*. Di fatto, la presenza di tali centri rappresenta la condizione stessa di utilizzo degli ATMP, dati i processi di accreditamento e qualificazione dei centri. La seconda informazione per frequenza di utilizzo è rappresentata dai dati epidemiologici, a supporto della stima della popolazione *target*.

Non è invece stato ritenuto di primaria importanza l'effetto che un ATMP avrà sui Percorsi Diagnostico Terapeutici ed Assistenziali (PDTA) correnti. Tale considerazione, tuttavia, è apparsa critica *in primis* per le specifiche ricadute che gli ATMP potrebbero generare sia in termini di identificazione dei pazienti sia rispetto all'attività di *follow-up* che potrebbe rivelarsi particolarmente complessa. Inoltre il disegno dello specifico PDTA correlato alla disponibilità di una terapia avanzata è propedeutico all'individuazione dei processi e servizi da implementare, le risorse da allocare e da ultimo alla verifica della copertura dei costi del processo assistenziale tramite la tariffazione e il rimborso delle prestazioni, come verrà richiamato più avanti.

FIGURA 5.4 • Risposte Domanda 4 (Incidenza percentuale)



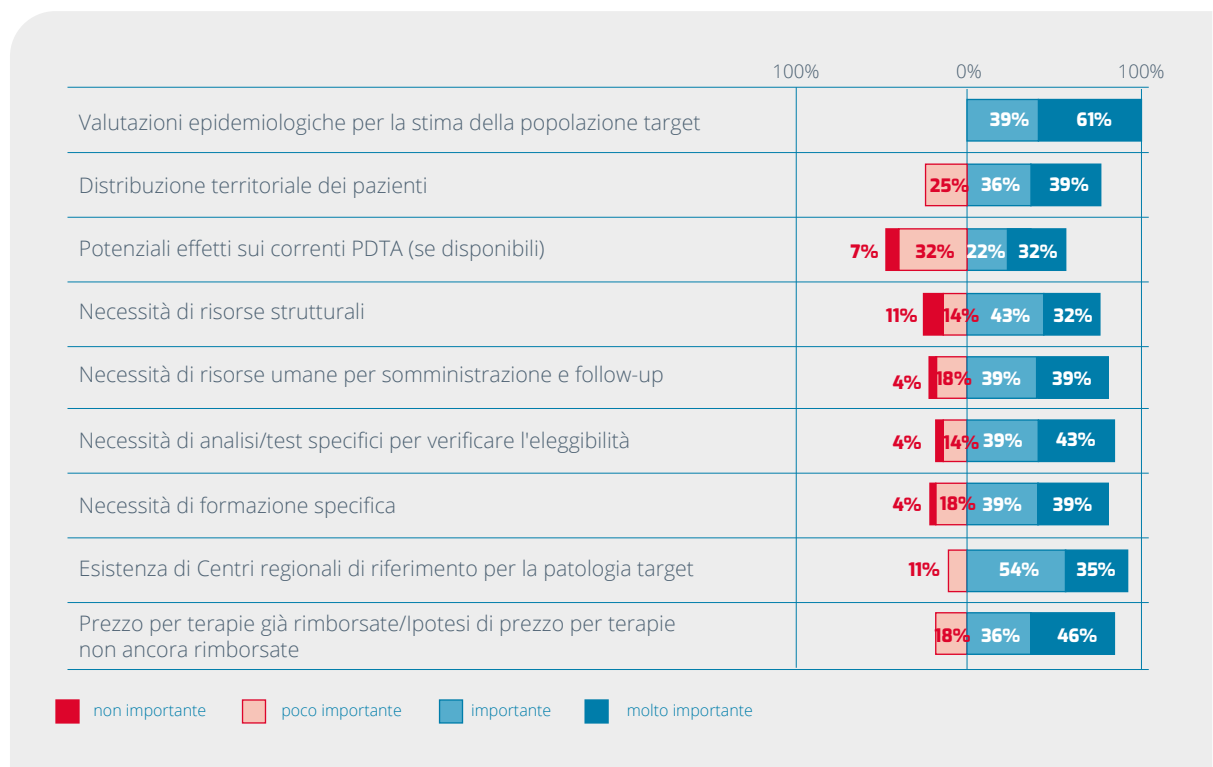
5.2.4. INFORMAZIONI PERCEPITE COME PIÙ RILEVANTI PER L'ATTIVITÀ DI PROGRAMMAZIONE

Con la quinta domanda della *survey* si è inteso comprendere quali siano le informazioni percepite come più rilevanti per l'attività di programmazione.

Emerge, in particolare, una importante sensibilità sul tema della numerosità della popolazione *target*, anche in relazione all'elevato costo unitario degli ATMP, così come verso la definizione dei centri regionali di riferimento per la patologia.

I *responder* hanno evidenziato che l'identificazione dei centri di riferimento avviene una volta che il farmaco ha ottenuto l'indicazione rimborsata, mentre la definizione della popolazione *target* potrebbe avvenire *ex-ante* utilizzando i dati e le informazioni già disponibili (a livello di AIFA o di altri soggetti centrali, regionali, locali), andando, così, a migliorare la gestione organizzativa a livello di centri prescrittori/erogatori. In realtà, entrambe le informazioni necessitano della conoscenza dell'indicazione approvata / rimborsata, ma una prima selezione dei centri / stima della popolazione può essere effettuata sulla base dei criteri di inclusione negli studi clinici.

FIGURA 5.5 • Risposte Domanda 5 (Incidenza percentuale)

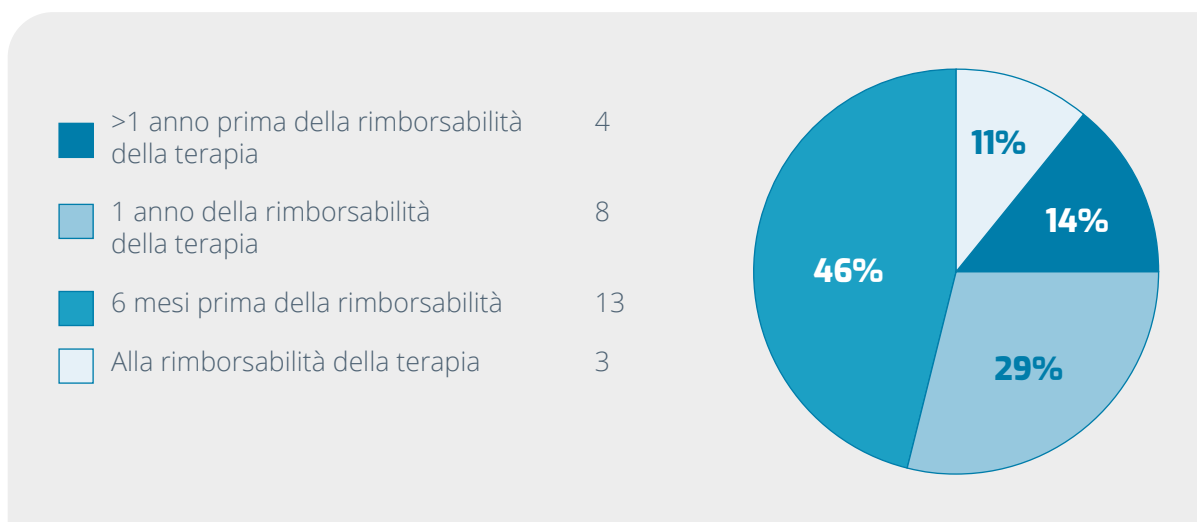


5.2.5. TEMPISTICA OTTIMALE DI AVVIO DEL PROCESSO DI PROGRAMMAZIONE

Solo 3 rispondenti hanno affermato che la raccolta dei dati possa avvenire solo alla rimborsabilità. In effetti, è stato segnalato come solo con l'approvazione del contratto di prezzo e rimborso da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA, l'indicazione effettivamente rimborsata è nota.

Per la maggior parte dei rispondenti (13) l'avvio della raccolta delle informazioni e dei dati utili al processo di programmazione di un ATMP dovrebbe iniziare nei 6 mesi antecedenti la decisione di prezzo-rimborso. Da una parte tale tempistica è ragionevole: per quanto prima della decisione di prezzo-rimborso (ovvero dell'approvazione da parte del CdA di AIFA) non tutte le informazioni siano disponibili, alcune valutazioni (quali quella sull'innovatività, se richiesta) sono già state effettuate ed essendo su questo tema la valutazione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) deliberativa e non consultiva, la decisione non viene modificata nei passaggi successivi. Dall'altra, attraverso l'*Horizon Scanning*, molti dati utili vengono già tracciati o possono essere stimati ai fini di una prima identificazione delle ricadute organizzative (qualificazione dei centri e connessa attività di *quality assurance*, revisione delle dotazioni strutturali e dei processi, ecc.) e dell'impatto sui percorsi dei pazienti, gestiti a livello intra o inter-regionali. Solo 4 rispondenti hanno però auspicato l'avvio della programmazione più di un anno prima dell'ottenimento della rimborsabilità.

FIGURA 5.6 • Risposte Domanda 6 (Incidenza percentuale)



5.2.6 PERCEZIONE SU APPROCCI E STRUMENTI UTILI AD OTTIMIZZARE I PROCESSI ECONOMICO-FINANZIARI ED ORGANIZZATIVI RELATIVI ALLA GESTIONE DEGLI ATMP

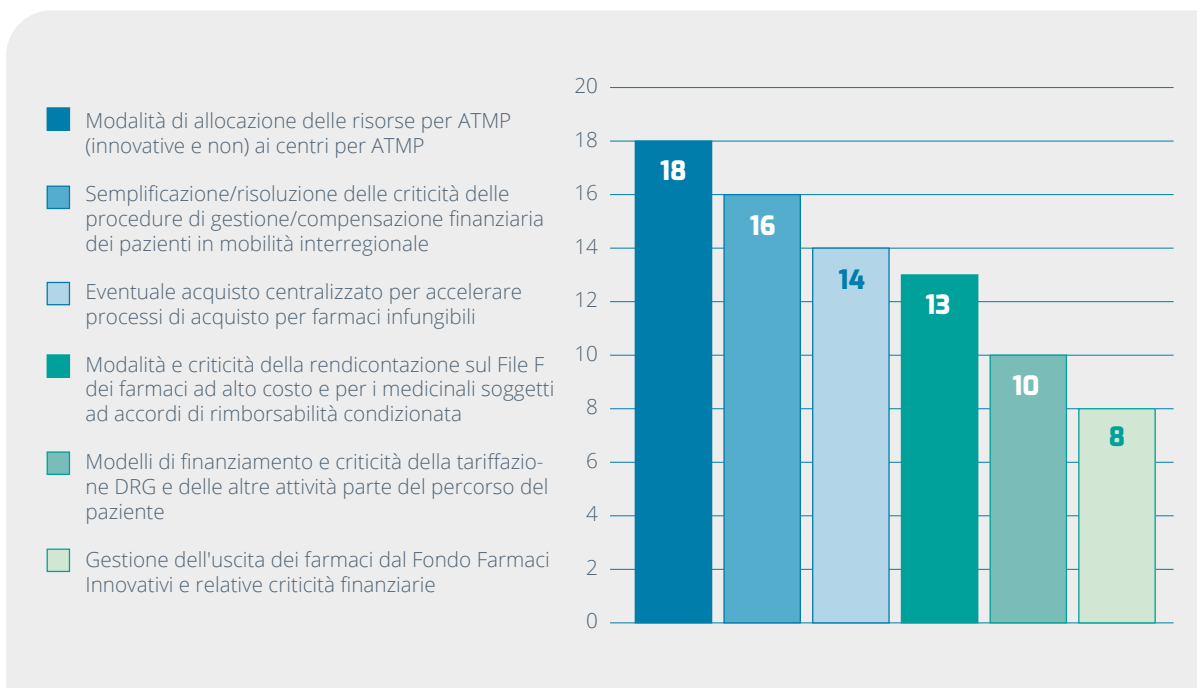
L'ultimo quesito della *survey* riguarda gli approcci e strumenti utili all'ottimizzazione della gestione economico-finanziaria degli ATMP. Nello specifico, è stato chiesto ai rispondenti di selezionare un massimo di 3 approcci/strumenti fornendo altresì un giudizio di priorità.

Il primo aspetto per livello di priorità è la conoscenza delle modalità di allocazione delle risorse per gli ATMP sia innovativi (tramite il FFI - Fondo Farmaci Innovativi) sia non innovativi (tramite la gestione delle risorse correnti per il SSN) ai centri. L'innovatività non modifica il processo di allocazione delle risorse che risulta basato, almeno per competenza, su un criterio capitaro a livello sia nazionale sia regionale. Una allocazione delle risorse diretta ai centri potrebbe accelerare la disponibilità di risorse per terapie che hanno un elevato costo unitario, ma richiederebbe un'ottima stima dei pazienti per centro, in modo che le risorse vengano allocate *ex ante*, o un finanziamento retrospettivo a richiesta, paziente per paziente.

Secondo elemento ritenuto prioritario è la semplificazione / risoluzione delle criticità della gestione e compensazione finanziaria della mobilità interregionale. Lo strumento, gestito in Conferenza Stato-Regioni, presenta dei margini di miglioramento. La compensazione finanziaria per farmaci innovativi avviene in tempi abbastanza rapidi, mentre per la gestione attraverso le risorse correnti i meccanismi compensatori sono decisamente più lunghi.

La rendicontazione dei costi degli ATMP e l'acquisto centralizzato sono altri due strumenti su cui i *responder* hanno ritenuto importante intervenire. Con riferimento agli ATMP innovativi (ed in genere ai farmaci innovativi), lo "scarico" avviene attraverso il file F a costo zero perché la compensazione avviene mediante il FFI. Il file F non rappresenta quindi uno strumento di garanzia della allocazione delle risorse ai centri di riferimento. L'acquisto centralizzato viene considerato un'opzione per accelerare e omogeneizzare i processi di acquisto, in presenza di infungibilità, ovvero in assenza di alternative terapeutiche, che determina in genere un prezzo effettivo di cessione analogo a quello negoziato con AIFA.

FIGURA 5.7 • Risposte Domanda 7 (Incidenza percentuale)



Alcuni *responder* hanno sottolineato come un tema non emerso nel questionario e che potrebbe migliorare la gestione dell'impatto organizzativo degli ATMP è il rafforzamento del ruolo di strutture regionali di riferimento, quali le commissioni terapeutiche regionali, strutture che dovrebbero occuparsi anche di aspetti organizzativi sottesi all'adozione di terapie innovative.

5.3 VALORIZZAZIONE DEI DATI ISTITUZIONALI E DELL'HORIZON SCANNING AI FINI DELLA PROGRAMMAZIONE

Il primo suggerimento del Forum è di superare la frammentazione delle informazioni tra i vari livelli del sistema sanitario e valutare la possibilità di convogliare tutti i dati rilevanti e disponibili prima della fase di negoziazione del prezzo e rimborso nel documento di *Horizon Scanning*, se opportunamente integrato con nuove sezioni e/o aggiornato rispetto a quelle già presenti.

In particolare, sono state individuate tre aree di integrazione dell'*Horizon Scanning*:

- stima della popolazione *target*;
- impatto organizzativo e percorso assistenziale;
- informazioni utili alla programmazione finanziaria.

5.3.1 STIMA DELLA POPOLAZIONE TARGET

Un bisogno a cui è più complesso dare risposta è la **definizione della popolazione target**, ovvero la comprensione del reale numero di pazienti trattabili per centro. Questo richiede informazioni epidemiologiche generali ed una valutazione precoce del *place in therapy* atteso, una stima della distribuzione territoriale dei pazienti, una stima preliminare dell'effettiva candidabilità dei pazienti al trattamento, considerati i criteri e la finestra di eleggibilità spesso richiesti per le terapie avanzate e una stima del numero di pazienti potenzialmente trattabili da ogni centro.

Attualmente, e i dati della *survey* lo hanno confermato, la popolazione *target* viene di fatto stimata utilizzando come fonte primaria i clinici di riferimento per le patologie di interesse. Per quanto tali fonti rappresentino un passo obbligato in assenza di dati di letteratura, il ricorso a *panel* di esperti rappresenta comunque il livello più basso nella piramide delle evidenze scientifiche ^[90, 91].

Il Forum ha invece evidenziato come sia importante (i) stimare precocemente la popolazione, nella consapevolezza che tale stima sarà comunque teorica in quanto in fase di HS, l'indicazione terapeutica non è ancora nota e (ii) valorizzare tutte le fonti disponibili di tipo istituzionale, inclusi registri patologia e dati amministrativi. I primi, se disponibili (come avviene ad esempio per le malattie rare) possono fornire dati sulla dimensione della popolazione target e sulle sue caratteristiche, nonché rappresentare una base di appoggio successiva per redigere i piani terapeutici. I dati amministrativi, se è possibile estrapolare dai codici esenzioni o da prestazioni univocamente associati alla patologia *target*, possono fornire non solo una stima dei pazienti, ma anche dati sulle prestazioni erogate a carico del SSN e le strutture che hanno erogato tali prestazioni. I dati amministrativi, però, richiedono, come sopra specificato, un algoritmo di estrapolazione della popolazione *target* e, pur essendo in linea di principio omogenei sul territorio, di fatto possono presentare un diverso livello di completezza a livello regionale. Occorre quindi avviare dei percorsi di omogeneizzazione dei flussi informativi collegati ai *database* amministrativi.

In sintesi, si propone di:

- ✓ **stimare precocemente la popolazione target, nella consapevolezza che in HS tale stima sarà preliminare; il reale verrà poi stimato sulla base dell'indicazione effettivamente approvata e rimborsata;**
- ✓ **utilizzare in modo più sistematico i dati istituzionali esistenti, inclusi i dati amministrativi e gli eventuali registri di patologia;**
- ✓ **omogeneizzare i flussi dei database amministrativi e strutturare un'interazione tra regioni per ottimizzare le informazioni che possono essere desunte dai dati amministrativi.**

5.3.2 IMPATTO ORGANIZZATIVO E PERCORSO ASSISTENZIALE

Alcuni ATMP possono avere un impatto organizzativo rilevante: ciò è avvenuto ad esempio per le tecnologie CAR-T^[49, 92].

Il Forum ha evidenziato come la complessità organizzativa è legata:

- ai requisiti infrastrutturali, tecnologici e di personale, necessari per somministrare gli ATMP (da approvvigionamento e stoccaggio a somministrazione, a gestione degli effetti collaterali);
- alla necessità di formazione e gestione dei *team* multidisciplinari deputati alla selezione del paziente, alla sua preparazione al trattamento, all'eventuale gestione degli eventi avversi ed al *follow-up*;
- alle esigenze di sincronizzazione temporale di tutto il percorso che potrebbero rendere la sua pianificazione altamente complessa.

Identificare con anticipo l'impatto organizzativo degli ATMP sui centri che le erogano 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 sulle risorse da implementare per beneficiare appieno dei benefici clinici derivanti dalle nuove terapie.

È stato poi sottolineato come definire in anticipo la necessità di risorse per la qualificazione dei centri a erogare gli ATMP, rappresenti uno strumento importante di strategia competitiva a livello internazionale: tali risorse possono essere, infatti, parzialmente messe in campo dalle imprese che decidono l'allocazione dei propri *budget* sulla base dei tempi previsti per l'accesso alle terapie, che richiede la qualificazione dei centri.

Sarebbe quindi importante inserire nell'*Horizon Scanning* una sezione dedicata ai requisiti attesi per l'individuazione dei centri prescrittori, ed alle risorse necessarie per attivarli e somministrare la terapia.

Un importante supporto in tale fase di programmazione può essere dato dai centri coinvolti nei *trial* clinici pivotali, avendo tali centri, pur in un contesto sperimentale, affrontato la complessità organizzativa generata dalle nuove terapie.

Un ulteriore suggerimento del Forum è di promuovere l'interazione continua 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.

In sintesi si propone di:

- ✓ **inserire all'interno dell'*Horizon Scanning* una sezione dedicata a una valutazione preliminare di impatto organizzativo delle terapie avanzate, se giudicato rilevante;**
- ✓ **valorizzare il ruolo dei centri che hanno ospitato studi clinici nella valutazione di tale impatto organizzativo;**
- ✓ **promuovere una collaborazione anticipata tra imprese farmaceutiche, regioni (programmazione economico-finanziaria, settore ospedaliero, servizio farmaceutico) e aziende sanitarie in cui presumibilmente verranno somministrati gli ATMP.**

5.3.3 INFORMAZIONI UTILI ALLA PROGRAMMAZIONE FINANZIARIA

Il riconoscimento dell'innovatività comporta l'accesso al FFI, che, in quanto fondo dedicato, rappresenta una fonte di finanziamento non competitiva, con una gestione più rapida, come sopra specificato, della compensazione della mobilità.

Sarebbe quindi utile che, in fase di *Horizon Scanning*, venisse effettuata (i) una valutazione preliminare sulle potenzialità che l'ATMP ottenga l'innovatività, in base ai tre criteri previsti (*unmet need*, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove) ed (ii) una stima preliminare di impatto finanziario. In fase poi di valutazione AIFA, essendo ad oggi la decisione CTS deliberativa e non consultiva, sarebbe opportuno che tale decisione venisse resa nota a livello istituzionale per poter effettuare una stima preliminare di impatto sul FFI.

D'altra parte il Forum ha sottolineato come (i) lo *status* di innovatività ha, sotto il profilo amministrativo e quindi di accesso al FFI, una durata di tre anni e (ii) spesso, vi sia un'aspettativa di innovatività degli ATMP per le loro caratteristiche intrinseche (innovatività di processo ed impatto organizzativo importante) e non per i requisiti richiesti (*unmet need*, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove). È quindi importante (i) effettuare stime di impatto dell'uscita dallo *status* di innovatività sia in termini di risorse che si liberano dal FFI sia in termini di spesa aggiuntiva sui fondi per la gestione corrente e (ii) fornire a tutti i soggetti interessati informazioni sui requisiti di innovatività applicati, indistintamente, a tutti i farmaci e sulla durata dello *status* di innovatività.

Si propone quindi di:

- ✓ **effettuare una valutazione preliminare, in sede di *Horizon Scanning*, della possibilità per l'ATMP (e relativa indicazione) di ottenere l'innovatività piena e, quindi, il futuro accesso al FFI, stimandone quindi l'impatto finanziario;**
- ✓ **fornire previsioni strutturate sull'impatto sul FFI della perdita del requisito di innovatività.**

5.4 ALTRI STRUMENTI PER MIGLIORARE ED ANTICIPARE IL FLUSSO INFORMATIVO UTILE ALLA PREPARAZIONE REGIONALE ALL'ARRIVO DI NUOVI ATMP

Il Forum ha poi discusso alcune proposte di miglioramento del flusso informativo che riguardano essenzialmente il processo di gestione / condivisione delle informazioni. Si tratta nello specifico:

- ☑ di coordinamento interregionale per la valutazione dell'impatto di un ATMP;
- ☑ condivisione delle informazioni, *best practice* e raccomandazioni (*Consensus Conference*).

5.4.1 CREAZIONE DI UNA RETE INTERREGIONALE DI COORDINAMENTO PER LA VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DI UN ATMP

Ai fini di un'ottimizzazione della condivisione e gestione dei flussi informativi, il Forum ha proposto la creazione di un coordinamento interregionale per la valutazione di impatto degli ATMP, in cui siano organizzati i flussi informativi finalizzati alla programmazione.

Tale coordinamento dovrebbe avere alcune caratteristiche.

In primo luogo dovrebbe valorizzare tutte le informazioni / valutazioni che nascono dal territorio (centri che hanno partecipato a *trial* clinici; valutazioni/esperienze di altre aziende sanitarie), adottando quindi un approccio *bottom-up*. In particolare, il farmacista ospedaliero, che è chiamato a fare una previsione della casistica e quindi anche della spesa che dovrà essere affrontata e che rappresenta in diversi casi il collettore delle problematiche di impatto organizzativo dovrebbe avere un ruolo rilevante nel supportare la programmazione regionale. Un'altra figura chiave a supporto è la Direzione Generale, che ha il compito di disegnare degli interventi sulle risorse in funzione delle priorità definite a livello centrale regionale ed all'interno dei vincoli di disponibilità delle risorse stesse.

In secondo luogo dovrebbe promuovere la multidisciplinarietà e l'apertura agli *stakeholder* di riferimento (inclusa l'industria, come sopra specificato). La natura multi-disciplinare ed il coinvolgimento di diversi *stakeholder* rappresentano un importante presupposto per la discussione di punti critici e l'individuazione di soluzioni o di eventuali richieste da portare sui tavoli nazionali.

Il coordinamento interregionale sugli ATMP dovrebbe essere strutturato nell'ambito della Conferenza Stato-Regioni, purché la collocazione 'istituzionale' non irrigidisca la gestione dei flussi informativi e presenti al contrario la flessibilità necessaria di intervenire in funzione dell'ingresso di un ATMP nella fase di *screening* dell'HS e nelle fasi successive di affinamento delle informazioni.

5.4.2 CONDIVISIONE DI INFORMAZIONI, BEST PRACTICE E RACCOMANDAZIONI (*CONSENSUS CONFERENCE*)

Il Forum ha sottolineato come siano fondamentali, per il funzionamento del coordinamento interregionale, la condivisione ed ottimizzazione dei flussi informativi e la valorizzazione delle *best practice*.

A titolo di esempio, si è sopra osservato come i dati amministrativi presentino un livello di completezza ancora variabile da regione a regione. Valorizzare *best practice* regionali significa da una parte prioritizzare il valore delle informazioni provenienti dalle regioni con i flussi più completi, dall'altra utilizzare la rete collaborativa tra regioni per migliorare l'utilizzo dei dati (capacità di individuare algoritmi per la individuazione della popolazione target, elaborazione ed analisi dati, ecc.).

A tale fine, sarebbe interessante valutare la possibilità di strutturare una *Consensus Conference* interregionale nella quale prevedere momenti di (i) condivisione strutturata e formale delle informazioni di interesse e delle *best practice*; (ii) discussione di punti critici e individuazione di soluzioni o di eventuali richieste da portare al Coordinamento interregionale. Tale *Consensus* potrebbe essere coordinata dai servizi farmaceutici regionali ed aziendali.

In sintesi si propone di:

- ✓ creare un Coordinamento interregionale in sede di Conferenza Stato-Regioni, che, in ottica multidisciplinare e di confronto con gli *stakeholder*, promuova la rete collaborativa sugli ATMP dedicata allo scambio di conoscenze e risorse in ambito clinico ed organizzativo utili al processo di programmazione;
- ✓ prevedere, momenti di condivisione strutturata e formale delle informazioni di interesse e delle *best practice* regionali ed aziendali, con discussione di punti critici e individuazione di soluzioni o di eventuali richieste da portare al Coordinamento interregionale (*Consensus Conference*). Tale *Consensus* potrebbe essere coordinata dai servizi farmaceutici regionali ed aziendali.

5.5 OTTIMIZZAZIONE DELLA GESTIONE ECONOMICO-FINANZIARIA

5.5.1 PERCORSO E FINANZIAMENTO

I partecipanti al Forum hanno in primo luogo sottolineato come il tema del finanziamento degli ATMP debba essere ricondotto ad una visione di percorso del paziente, pur essendo centrale la allocazione delle risorse per le terapie (cfr. infra).

Come noto la definizione di percorsi consente di ottimizzare il processo assistenziale e di adattarlo alle specificità organizzative locali ^[93-95]. Il percorso, al momento del lancio di un nuovo ATMP (o di una nuova indicazione di ATMP esistenti), può essere definito a partire dalle esperienze dei centri sperimentali e di una valutazione delle prestazioni necessarie per le attività di *referral e follow-up* dei pazienti. In linea di principio, il percorso può essere poi ricostruito *ex post*, almeno per le prestazioni tracciate, dai flussi amministrativi. Questo però richiede, analogamente all'uso dei dati amministrativi per la stima della popolazione target, competenze che non sempre sono presenti a livello regionale. Il Forum ha quindi ribadito, anche su questo fronte, la necessità di investimento in risorse e di un approccio collaborativo / di rete interregionale, già sottolineato prima.

La definizione del percorso è propedeutica alla sua valorizzazione economica e ad una rivisitazione del sistema di finanziamento.

Tale rivisitazione può essere ispirata dal mantenimento della logica del finanziamento a tariffa per prestazione che richiede però una revisione dei sistemi tariffari per le prestazioni coinvolte nel percorso del paziente, dal *referral al follow-up*, e la messa a disposizione di risorse per attività per le quali non sono previsti riconoscimenti tariffari. Questo richiede una stima dei costi per le prestazioni non tariffate ed una valutazione dell'appropriatezza delle tariffe oggi in essere per la remunerazione delle prestazioni coinvolte nel percorso, nella consapevolezza che le tariffe dovrebbero essere calcolate sulla base dei costi, anche se non necessariamente coincidere con gli stessi. Esistono alcune prime evidenze che mostrano come vi sia un'alta variabilità dei costi unitari per paziente per i casi di ricovero per CAR-T con alcuni valori al di sopra e la maggior parte al di sotto della tariffa utilizzate per la sua remunerazione (trapianto allogenico) e che l'entità dei costi per attività non tariffate sia molto variabile da centro a centro, a seconda delle modalità di gestione delle attività di coordinamento / organizzative e di riconoscimento tariffario delle prestazioni erogate ^[49].

In alternativa, potrebbe essere previsto un finanziamento complessivo per tutte le attività correlate alla gestione del percorso del paziente trattato con ATMP, riconosciuto dalle regioni per funzioni rilevanti e per le quali un finanziamento tariffario correlato alle singole prestazioni non è appropriato.

5.5.2 GESTIONE DEL FONDO FARMACI INNOVATIVI

Un secondo set di riflessioni del Forum ha riguardato la gestione finanziaria degli ATMP / indicazioni di ATMP innovativi (riflessione estendibile a qualunque farmaco innovativo).

Un primo elemento di criticità è rappresentato dalla allocazione del FFI. Il modello attuale prevede che venga erogato alle regioni un acconto proporzionale alla quota di accesso al fabbisogno sanitario *standard* regionale. L'anno successivo, sulla base dei dati di acquisto per farmaci innovativi da parte delle regioni (riferiti all'anno precedente) e del saldo dell'eventuale mobilità interregionale (dati comunicati dall'AIFA al Ministero della Salute entro il 31 gennaio), vale a dire del saldo tra spesa sostenuta dalla regione per pazienti non residenti (flusso attivo) e spesa sostenuta per pazienti residenti trattati in altre regioni (flusso passivo), viene erogato l'eventuale conguaglio contestualmente all'allocazione del FFI per l'anno corrente. Eventuali scostamenti interregionali (tra regioni che accedono al FFI) vengono regolati attraverso il sistema di redistribuzione delle eccedenze tra regioni debentrici (regioni che hanno speso di meno rispetto all'assegnato) e regioni creditrici (regioni che hanno speso di più rispetto all'assegnato), sempre nei limiti delle risorse totali stanziare per ciascun FFI ^[96]. Per quanto vi sia stato un sensibile miglioramento del processo di allocazione delle risorse ai centri, intermediato dal livello regionale, e vi sia una gestione relativamente efficiente della compensazione della mobilità, rimangono ancora delle criticità. La gestione finanziaria del FFI è resa ancora più complessa dal fatto che l'innovatività è specifica per indicazione, richiedendo quindi una gestione separata nel caso di compresenza di indicazione innovative e non innovative.

Riprendendo i risultati della survey i partecipanti al Forum hanno ipotizzato che potrebbe essere attivata un'allocazione diretta ai centri con un acconto del 50% della spesa presunta sulla base della stima dei pazienti in trattamento ed un saldo basato sui pazienti effettivamente trattati. Tale approccio, per essere fattibile, richiederebbe (i) stime robuste dei pazienti in trattamento e della loro distribuzione tra i centri, che dipende dal rafforzamento del percorso di programmazione, sopra discusso e (ii) una ancor maggiore attenzione all'appropriatezza prescrittiva, vista l'allocazione diretta ai centri delle risorse, già comunque presidiata dall'inserimento nei registri di monitoraggio che prevedono un controllo sul rispetto delle condizioni di eleggibilità al rimborso.

Il secondo elemento critico è rappresentato dall'uscita dal FFI (il requisito di innovatività ha una durata massima di tre anni), che pone poi un problema finanziario in quanto la copertura del farmaco passa dal FFI alle risorse per la gestione ordinaria del farmaco, vincolata dal tetto sulla spesa per acquisti diretti che viene sistematicamente sfondato, con l'aggravante che l'uscita dal FFI può avvenire durante l'anno con un passaggio di competenza finanziaria infra-annuale che pone problemi di gestione su budget annuali già definiti. Per migliorare la gestione dell'uscita del FFI il Forum (i) ha rilevato l'importanza di stimare preventivamente gli effetti finanziari dell'uscita dal FFI (ii) ha suggerito di prevedere il loro finanziamento, per un periodo di tempo limitato, con risorse ad hoc, sottratte preventivamente alla quota capitaria dalle regioni, (iii) ha raccomandato di prevedere un'attività di informazione / comunicazione a tutti gli operatori interessati di quale siano il significato e conseguenze della scadenza dello *status* di innovatività.

Nei processi amministrativi legati alla gestione degli ATMP, un ulteriore elemento di criticità è determinato dal fatto che l'acquisto degli ATMP, qualora coperte dal FFI, è riservato a strutture pubbliche; le strutture private accreditate, per poter erogare la terapia, devono appoggiarsi a strutture pubbliche. Questo può portare a una maggiore complessità ed allungamento delle tempistiche del processo di approvvigionamento che, per le specificità e le finestre di trattamento spesso molto ristrette di alcuni ATMP, può rappresentare una criticità. Tale criticità può essere risolta se le strutture non pubbliche potessero gestire l'approvvigionamento in autonomia.

Il Forum è stata infine l'occasione per discutere il problema della gestione finanziaria dei farmaci innovativi nelle Regioni a Statuto Speciale che non hanno accesso o hanno parziale accesso (50% in Sicilia) al FFI. La discussione si è avvalsa della testimonianza sul caso della Regione Friuli-Venezia Giulia. La Regione, ai fini della copertura attraverso il bilancio regionale della spesa per farmaci innovativi, ha attivato tre iniziative: (i) rafforzamento del potere contrattuale della centrale di acquisto regionale, per beneficiare di sconti, laddove possibili, su grandi volumi; (ii) attenzione al rispetto dei tetti di spesa sui farmaci non innovativi; (iii) sviluppo di PDTA specifici per razionalizzare il percorso del paziente e massimizzare l'appropriatezza all'interno del percorso stesso. La messa in atto di queste azioni ha consentito di liberare risorse utili all'istituzione di un fondo regionale per farmaci innovativi di 15 milioni di euro per il 2023 che ha permesso di coprire il 70% della spesa sostenuta dai centri per l'impiego di tali farmaci.

5.5.3 CENTRALIZZAZIONE DELL'ACQUISTO DI ATMP

Un terzo suggerimento del Forum è stato ripreso dalla survey ed è quello di centralizzare l'acquisto degli ATMP. Il Forum non ha discusso la modalità specifica di gestione dell'acquisto centralizzato, ma tale approccio sarebbe certamente coerente con l'allocazione diretta del FFI ai centri erogatori e potrebbe essere esteso agli ATMP non innovativi, purché caratterizzate da infungibilità (e quindi da prezzi di cessione effettivi generalmente analoghi al prezzo massimo di cessione negoziato in AIFA).

In sintesi si propone di:

- valutare l'ipotesi di un'assegnazione diretta delle risorse per farmaci innovativi ai centri erogatori, inclusi i centri privati accreditati, purché vengano rafforzati i sistemi di programmazione (anticipando ad esempio la stima dei pazienti target e loro distribuzione tra i centri;**
- migliorare la gestione finanziaria dell'uscita dal FFI, effettuando per tempo una stima dell'impatto finanziario e ipotizzando anche un fondo transitorio regionale ad hoc che gestisca nel breve periodo tale transizione**
- prevedere l'acquisto centralizzato degli ATMP innovativi, con eventuale estensione a quelle non innovative purché infungibili**

TABELLA 5.2 • Elenco Discussant intervenuti all'evento *Regional ATMP Forum*

| Nome e Cognome | Ruolo e afferenza |
|-------------------------------------|---|
| Antonio Addis | Responsabile Unità di epidemiologia del farmaco, Servizio sanitario regionale della Regione Lazio |
| Anna Borrelli | Direttore Sanitario, AOU Federico II, Napoli |
| Alberto Bortolami | Dirigente, Direzione farmaceutico, protesica, dispositivi medici, Regione Veneto |
| Pier Luigi Canonico | Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara; Membro del Comitato Direttivo ATMP Forum |
| Andrea Caprodossi | Dirigente, Assistenza farmaceutica, protesica, dispositivi medici, Regione Marche |
| Giancarlo Castaman | Direttore SOD Malattie Emorragiche e della Coagulazione, AOU Careggi, Firenze |
| Arturo Cavaliere | Presidente SIFO |
| Michele Cecchi | Direttore UOC Farmacia Ospedaliera, AOU Careggi, Firenze |
| Ilaria Cutini | Dirigente Medico Terapie Cellulari AOU Careggi |
| Roberta Di Turi | Direttore UOC Farmacia Ospedaliera e UOCI Assistenza Farmaceutica Territoriale ASL ROMA 3 e membro CT regionale, Regione Lazio |
| Marco Elefanti | Direttore Generale Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma |
| Franca Fagioli | Direttore Rete Oncologica Pediatrica, Direttore Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino Regina Margherita; Direttore S.C. Oncoematologia Pediatrica; Professore Ordinario di Pediatria, Università degli Studi di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita |
| Emanuela Foglia | Ricercatrice, Liuc, Università Carlo Cattaneo, Castellanza (VA) |
| Monica Foniciello | Dirigente Ufficio Programmazione e verifica attività specialistiche, libera professione e governo delle liste di attesa, Area rete ospedaliera specialistica, Direzione regionale salute e integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio |
| Michela Franzin | Direttore SC Farmacia Ospedaliera, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo |
| Giulio Gallera | Consigliere regionale, componente III Commissione Sanità, Regione Lombardia |
| Gaspere Guglielmi | Direttore UOC Farmacia Ospedaliera, AORN A. Cardarelli, Napoli |
| Claudio Jommi (coordinatore) | Professore di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale. Membro del Comitato Direttivo ATMP Forum |
| Vito Ladisa | Direttore Farmacia Ospedaliera, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano |
| Chiara Lucchetti | Associate Director, Patient Access Lead Pharmalex Italy |

| Nome e Cognome | Ruolo e afferenza |
|--|--|
| Domenico Manna | Regional Access Manager |
| Emanuele Monti | Consigliere Regionale, componente III Commissione Sanità, Regione Lombardia |
| Carlo Nicora | Vice-presidente FIASO e Direttore Generale Fondazione IRSSST Istituto Nazionale dei Tumori, Milano |
| Irene Olivi | Market Access Manager, CSL Behring |
| Emanuela Omodeo Salé | Direttore SC Farmacia Ospedaliera, IRCCS Istituto Europeo Oncologico, Milano |
| Marcello Pani | Direttore Farmacia Ospedaliera, Fondazione A. Gemelli e Segretario Nazionale SIFO |
| Nicola Panzeri | Head of Regulatory Affairs, Roche |
| Emanuele Pria | Director of Market Access & Reimbursement, Gilead Sciences |
| Franco Rapisarda (coordinatore) | Coordinatore dell'Area Scientifico-Culturale Terapie avanzate, Biotecnologie, Farmacogenetica e Farmacogenomica, SIFO |
| Barbara Rebesco | Responsabile Farmaceutica e Protesica, Politiche del Farmaco, Regione Liguria |
| Federica Ricci | Ricercatrice di neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita |
| Franco Ripa | Direttore Programmazione dei servizi sanitari e socio sanitari, Regione Piemonte |
| Pia Rivetti di Val Cervo | Dirigente Settore HTA, Area Strategia ed Economia del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco |
| Paola Rossi | Referente Direzione dei Servizi Sociosanitari, Regione Friuli Venezia-Giulia |
| Giulia Sangiorgi Cellini | Farmacista Dirigente, Dip. Farmaceutico Interaziendale AUSL-AOU di Bologna |
| Federica Santi | Regional Lead Access and Innovation, Pfizer |
| Alessandra Stancari | Direttore UOC Farmacia Clinica, IRCCS AOU Bologna |
| Alessandro Stecco | Presidente IV Commissione Sanità; assistenza; servizi sociali; politiche degli anziani, Consiglio Regionale del Piemonte |
| Valeria Vischi | Gene Therapy Country Brand Lead, Pfizer |

6. IL COINVOLGIMENTO DEL PAZIENTE SUI PERCORSI DI CURA CON ATMP

Esiti dell'evento Patient ATMP Forum tenutosi il 6 luglio 2023

Il mondo delle terapie avanzate, poiché notoriamente caratterizzato da criticità e sfide nuove e diverse dai farmaci tradizionali, come ampiamente sottolineato nei capitoli precedenti, e dalla somma di complessità diverse legate sia all'innovazione tecnologica in sé sia alle caratteristiche delle patologie, spesso rare e invalidanti, necessita del potenziamento e della costanza del dialogo tra tutti gli attori che ne fanno parte. Tra questi attori devono essere necessariamente inclusi i **pazienti ed i loro caregiver**, essenziali:

- nel dialogo con i medici per la corretta gestione delle aspettative sull'eleggibilità alla terapia e gli esiti possibili
- nella conoscenza e comprensione degli step necessari dell'intero e complesso percorso di cura.

Si sottolinea in ogni caso che comunicazione sulle aspettative della terapia e conoscenza del percorso di cura devono essere necessariamente inserite in un contesto sanitario ed assistenziale che ha come punto di partenza la **diagnosi precoce**.

Il coinvolgimento del paziente sui percorsi di cura con terapie avanzate è stato affrontato nel primo **Patient ATMP Forum** tenutosi a Roma il 6 Luglio 2023, attraverso la partecipazione di Associazioni Pazienti e Pazienti Esperti, Organizzazioni di attivismo civico, Clinici, Psicologi, Enti di Ricerca e rappresentanti della politica regionale³.

6.1 LA GESTIONE DELLE ASPETTATIVE DEI PAZIENTI

Seppur trattandosi di tecnologie all'avanguardia, le terapie avanzate non sono sempre risolutive della malattia. Inoltre, il paziente risulta spesso diffidente su queste tecnologie che non hanno evidenze pregresse consolidate. Come trasmettere al paziente le informazioni circa gli effetti della terapia sulla sua salute, i criteri di accessibilità ai trattamenti e le reali aspettative di cura? Come superare i gap che spesso generano confusione, incertezza e false speranze?

Al momento della comunicazione di una diagnosi e della relativa cura, il paziente ha bisogno di una comunicazione il più chiara possibile. Nuove terapie come le terapie avanzate, vengono viste come una speranza, ma a volte anche come qualcosa da cui non si torna indietro, determinando quindi nei familiari e *caregiver* sensazioni di incertezza.

Il paziente ha bisogno di una presa in carico o ancora meglio di una "presa in cura", un accompagnamento sin dalla comunicazione della diagnosi, lungo tutto il viaggio di preparazione al trattamento e cura della malattia, senza sentirsi abbandonato nel suo percorso.

³L'elenco completo dei *discussant* è riportato al termine del capitolo in Tabella 6.1

Talvolta il personale medico può tendere a concentrare la propria attenzione sugli aspetti scientifici adottando un linguaggio tecnico, poco comprensibile per chi non è del settore, dimenticando di specificare e illustrare quale sarà l'impegno del paziente e dei suoi familiari o *caregiver* nell'affrontare il percorso di cura con gli ATMP.

Il paziente dovrebbe potersi affidare quindi ad un'*équipe* multidisciplinare che sappia modulare una comunicazione efficace e personalizzata, rispettando le differenze socio-culturali, l'età, la provenienza, adattando in tal modo il proprio linguaggio, a volte troppo tecnico e poco empatico.

È necessario attuare **una comunicazione diretta ed efficace** per una migliore gestione delle aspettative, perché "le parole sono finestre o sono muri", possono aprire alla conoscenza e alla speranza o alimentare paure e sconcerto rispetto ad aspettative disattese.

6.1.1 SVILUPPO DELLA COMUNICAZIONE SPECIFICA

La terapia ed il relativo percorso di cura devono essere spiegati con **termini comprensibili, chiari, anche attraverso l'utilizzo di disegni ed infografiche**. Si deve essere ben certi che il paziente abbia recepito ed interiorizzato non solo i potenziali benefici, ma anche eventuali problematiche, effetti collaterali e possibili effetti a lungo termine in modo tale che, qualora la terapia non desse gli effetti sperati, si limiti il più possibile il conflitto e la perdita di fiducia verso gli operatori sanitari.

Auspicabilmente, questa comunicazione dovrebbe essere condotta come un colloquio partecipato in cui il clinico si pone come consulente per la scelta del percorso terapeutico.

Per migliorare questo tipo di interazione, si raccomanda la presenza della figura della **psicologo all'interno del team multidisciplinare** in modo da garantire una comunicazione che non si limiti solamente all'aspetto clinico, ma che si occupi anche dell'impatto psicologico assicurandosi che il paziente elabori in modo corretto la comunicazione ricevuta.

6.1.2 RUOLO DELL'ASSOCIAZIONE PAZIENTI COME MEDIATORI E SUPPORTO DELL'ALLEANZA TERAPEUTICA MEDICO-PAZIENTE

Il paziente e i suoi familiari/*caregiver* non devono essere oggetti passivi del trattamento, ma attori principali; a questo scopo la comunicazione deve essere personalizzata, poiché non tutti hanno la stessa possibilità di comprendere i meccanismi di azione di un trattamento. In questo le associazioni pazienti possono assumere un ruolo fondamentale prestando il loro supporto ai clinici, ritenendo fondamentale la collaborazione della stessa anche in qualità di **mediatore**.

In sintesi, si evidenzia che laddove il **rapporto medico-paziente** è consolidato e costruito su una base di sincerità e fiducia reciproca, il percorso terapeutico è più agevole e ben accolto dal paziente e relativi familiari/*caregiver*. Il medico però non deve dare per scontata la fiducia del paziente, bensì dovrebbe dare motivo al paziente di fidarsi dimostrando con evidenze ciò che afferma creando in questo modo un'alleanza terapeutica.

Il rapporto medico-paziente deve essere strutturato e percepito come una **alleanza terapeutica** che consente un'esplicita condivisione degli obiettivi da entrambe le parti coinvolte, medico e paziente, ma anche i *caregiver*, e dei rispettivi ruoli affinché il percorso di trattamento esprima il massimo beneficio.

6.1.3 LIMITAZIONE DELLA CONFUSIONE MEDIATICA SULL'ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO

È fondamentale che il paziente recepisca il concetto di eleggibilità al trattamento.

Spesso, all'arrivo di una nuova terapia, le informazioni trasmesse da *media* e *social network* non sono precise e non forniscono dettagli circa l'esatta indicazione del farmaco. Ciò crea confusione nei pazienti che, pensando di poter accedere immediatamente al trattamento, rimangono delusi nello scoprire di non essere eleggibili. Anche in questo caso, medico, psicologo ed Associazione Pazienti sono di fondamentale supporto per rispondere ai dubbi del paziente e spiegare perché quella terapia, nella quale si riponevano molte speranze, non è utilizzabile nel proprio percorso di cura.

6.1.4 SETTING ORGANIZZATIVO PER UNA COMUNICAZIONE ADEGUATA

Per creare un buon rapporto di fiducia e collaborazione medico paziente un altro tema molto importante è il tempo: è necessario che il clinico venga messo nelle condizioni idonee per identificare i corretti *step* di comunicazione e gestirli in **luoghi e tempi adeguati**.

Nei corsi di studio universitari e post universitari in medicina potrebbe essere importante porre attenzione anche su una **formazione** specifica sulla comunicazione con il paziente riguardante percorsi terapeutici complessi potenziando in tal modo il suo ruolo non solo a livello medico scientifico, ma anche comunicativo e psicologico, per poter essere una figura di riferimento centrale per il paziente nel suo percorso di cura.

La comunicazione nei centri hub e referral deve essere omogenea e coerente per non disorientare il paziente. Ricordiamo che l'aspettativa del paziente e dei suoi *caregiver* è quella di una presa in carico multidisciplinare, nonché corretta e chiara, dove vengono presentati adeguatamente opportunità, rischi, probabilità di successo, eventi avversi ed implicazioni organizzative. Il supporto dell'associazione dei pazienti potrebbe rappresentare il valore aggiunto alla costruzione di una alleanza terapeutica consentendo un'esplicita condivisione di obiettivi e compiti precisi allo scopo di raggiungere il miglior risultato di salute.

6.1.5 IL PAZIENTE COME ATTORE CHIAVE NEL MIGLIORAMENTO DEI PERCORSI DI CURA

Il coinvolgimento attivo del paziente svolge un ruolo fondamentale nel migliorare la qualità dei servizi sanitari. I pazienti non sono solo destinatari passivi delle cure, ma *partner* attivi nel loro percorso di cura. Quando i pazienti sono informati, coinvolti nelle decisioni sulla loro salute e sentono di essere ascoltati e rispettati, la qualità complessiva dell'assistenza sanitaria migliora notevolmente.

I PREMS (*Patient-Reported Experience Measures*)^[97, 98] sono strumenti preziosi per raccogliere *feedback* diretti dai pazienti sulla loro esperienza con i servizi sanitari. Questi strumenti chiedono ai pazienti di valutare aspetti come la comunicazione con il personale medico, i tempi di attesa, la gestione del dolore e altri aspetti dell'assistenza. I dati raccolti tramite i PREMS forniscono una visione chiara delle aree che necessitano di miglioramento, consentendo ai fornitori di servizi sanitari di apportare cambiamenti mirati.

La partecipazione del paziente attraverso i PREMS non solo supporta l'identificazione di eventuali problematiche monitorando anche gli effetti della adeguata comunicazione sin qui sottolineata, ma agevola, attraverso la soddisfazione del paziente stesso, la qualità dell'assistenza anche nei complessi percorsi di cura con ATMP.

6.2 L'INFORMAZIONE SUI PERCORSI DI CURA

Mi sto curando nel centro giusto? Mi devo spostare in un'altra regione per avere delle cure migliori? Tutti i centri che possono erogare la terapia offrono la stessa possibilità di cura? Queste sono solo alcune delle domande che il paziente destinato al trattamento con ATMP si pone al momento della sua eleggibilità alla terapia.

6.2.1 UTILIZZO DEI PDTAP (PIANO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PERSONALIZZATO)

Il piano di cura che comporta la somministrazione di una terapia avanzata si presenta molto diverso a seconda del trattamento intrapreso: alcune terapie sono somministrate attraverso processi chirurgici più o meno invasivi, spesso alla somministrazione segue un monitoraggio impegnativo ed in alcuni casi si deve intraprendere anche un percorso riabilitativo. Ciascun piano terapeutico deve essere spiegato in ogni dettaglio, con tutti i fattori positivi, ma anche sottolineando tutte le possibili situazioni critiche. A supporto dell'esposizione al paziente del piano di cura che lo attende si potrebbe utilizzare, come previsto dal Testo Unico sulle Malattie Rare ^[99], il **PDTAP** (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato) per singolo paziente. In questo modo, sempre con il supporto dell'*équipe* multidisciplinare che offre la propria competenza, pazienti e *caregiver* sono resi consapevoli di ciò che li attende e sviluppano contezza dell'impegno richiesto.

6.2.2 GESTIONE INFORMATIVA DELLA MIGRAZIONE SANITARIA

Il Sistema Sanitario, nell'ottica della sostenibilità anche attraverso uno specifico *framework* organizzativo e dell'eccellenza clinica in grado di gestire la patologia nella sua complessità e l'erogazione di una terapia avanzata, potrebbe richiedere l'individuazione di un numero ristretto di centri di erogazione degli ATMP. Per tale motivo, la scarsa informazione e la carenza stessa di strutture di riferimento per la patologia nella Regione di residenza del paziente, potrebbe costituire la prima causa di migrazione sanitaria. È fondamentale, nello sviluppo dell'alleanza terapeutica, anche saper attuare una gestione informativa della migrazione sanitaria, qualora necessaria, indirizzando il paziente verso il centro di riferimento, informandolo della motivazione e delle caratteristiche del centro nel quale è indirizzato e rassicurarlo sul fatto che stia ricevendo le miglior cure possibili.

È per contro necessaria una formazione dei centri stessi e di tutto il personale sanitario ed amministrativo coinvolto, per essere in grado di prendere in carico un paziente in cura con una terapia avanzata anche proveniente da una diversa Regione.

Il sistema inoltre deve essere in grado di accompagnare la migrazione sanitaria, qualora necessaria, anche con un sistema di *welfare* di supporto alla logistica del paziente e dei suoi *caregivers*.

Occorre sottolineare anche l'importanza di comunicare adeguatamente ai pazienti i centri di riferimento per la loro specifica patologia e, quindi, presa in carico.

Può infatti capitare che, sebbene il paziente si trovi in un centro di eccellenza non lo riconosca come tale, perché emotivamente può esservi stata una reazione negativa alle informazioni fornite dal clinico sul percorso terapeutico. Per tale motivo è importante avere un supporto da parte delle Associazioni Pazienti che possono fare da mediatore per spiegare meglio al paziente come riconoscere il centro corretto supportandolo in tal modo nel trovare un punto di riferimento nel suo percorso clinico.

In caso di necessaria migrazione, quindi, le **Associazioni Pazienti** rivestono un ruolo fondamentale poiché, in mancanza di reti territoriali, possono costituire punto cardine per l'informazione non solo dei pazienti, ma anche dei **Medici di Medicina Generale**, i professionisti sanitari ai quali i pazienti si rivolgono spesso in prima battuta, fornendo tutte le informazioni utili per indirizzare il paziente, qualora fosse necessario, in modo tale da poter gestire criticità ed emergenze anche al rientro del paziente stesso nella propria regione.

6.2.3 GESTIONE DEL FOLLOW-UP

La gestione del *follow-up* è fondamentale. Pertanto, sarebbe auspicabile lo sviluppo di centri periferici di supporto in collegamento con i centri di eccellenza perché il paziente che si cura in un'altra regione, al rientro presso il proprio domicilio necessita di un supporto quotidiano, sentendosi in tal modo accompagnato e seguito anche in caso di eventi avversi o complicanze.

In questo contesto sarebbe ideale l'implementazione di **documenti regionali** nei quali siano enunciate le linee guida per la patologia, le strutture coinvolte e, ove possibile, il personale medico di riferimento.

Infine, si suggerisce di potenziare i servizi territoriali assistenziali per garantire al paziente il **ritorno alla vita quotidiana** all'interno del percorso di cura con terapia avanzata, che può essere anche lungo e complesso, a vantaggio sia della qualità di vita del paziente che della massimizzazione del beneficio della terapia.

In sintesi si propone di sviluppare:

- ✓ Comunicazione al paziente della diagnosi e relativo percorso di cura in modo chiaro e con un linguaggio semplice ed eventualmente supportato da tutti i mezzi necessari, comprese infografiche e linguaggi specifici.
- ✓ Svolgimento della comunicazione in un *setting* consulenziale adeguato negli spazi e nelle tempistiche in cui il *team* multidisciplinare guida e supporta il paziente nella comprensione degli step e delle aspettative del suo percorso di cura.
- ✓ Inserimento della figura dello psicologo nel *team* multidisciplinare che prende in carico il paziente per assicurarsi del suo stato emotivo e per supportare l'elaborazione corretta delle informazioni fornite.
- ✓ Valorizzazione del ruolo dell'Associazione Pazienti nell'alleanza terapeutica medico-paziente come valore aggiunto per agevolare la comunicazione ed il flusso di informazioni relative alla patologia e alla cura.
- ✓ Utilizzo del PDTAP (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziali e Personalizzato) come mezzo efficace per supportare i medici nell'illustrazione a pazienti e *caregiver* del piano terapeutico con terapia avanzata che li attende.
- ✓ Ampliamento e consolidamento della formazione degli specialisti del territorio, anche attraverso l'implementazione di documenti regionali recanti le linee guida per la patologia che può essere *target* di trattamento con una terapia avanzata, le strutture coinvolte specificatamente nell'erogazione di ATMP e, ove possibile, il personale sanitario di riferimento.
- ✓ Strutturazione e implementazione di una rete di collegamento tra Centri di cura con gli ATMP e i centri di supporto locali.

TABELLA 6.1 - Elenco completo dei partecipanti

| | |
|--|---|
| Fabio Amanti | Relazioni istituzionali, Parent Project APS |
| Assia Andrao | Presidente Retina Italia ODV |
| Simona Barbaglia | Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus |
| Roberta Battini | Dirigente medico di II livello in Neuropsichiatria infantile presso l'IRCCS Stella Maris di Calambrone (Pisa), responsabile dell'UO di Neurologia e coordinatrice del team neuromuscolare |
| Felice Bombaci | Referente Nazionale ALL pazienti |
| Jacopo Casiraghi | Referente Area Psicologia Clinica, Centro Clinico NeMO, UOC Neuroriabilitazione, Università degli Studi di Milano |
| Sebastiano Licciardello | Caregiver di un paziente affetto da deficit di AADC |
| Maria Luisa Gargiulo | Psicologa, psicoterapeuta |
| Angelo Lupi | Segretario generale FedEmo |
| Anna Lisa Mandorino | Segretaria Generale, Cittadinanzattiva APS |
| Andrea Marcellusi | Membro del Board "Accademia del Paziente Esperto" EUPATI |
| Maria Francesca Mansueto | Psicologa e psicoterapeuta familiare |
| Lisa Noja | Consigliere regionale Lombardia, Già capogruppo in Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati |
| Marika Pane | Direttore del Centro Clinico NeMO Pediatrico, Policlinico Universitario Fondazione A. Gemelli, Roma |
| Davide Petruzzelli (coordinatore) | Presidente La Lampada di Aladino ETS, Coordinatore Nazionale F.A.V.O. Neoplasie Ematologiche |
| Laura Romano | Referente relazioni con i pazienti e con le Associazioni in Rete, Telethon |
| Annalisa Scopinaro (coordinatore) | Presidente UNIAMO |

7. LA PROIEZIONE DI SPESA PER GLI ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2024-2028)

7.1 RAZIONALE

Anche in questa edizione del Report, si è voluto simulare un'ipotesi di impatto di spesa atteso degli ATMP per l'orizzonte temporale 2024-2028 dal punto di vista del SSN, attraverso la proiezione di dati pubblici e di assunzioni. Ciò che viene proposto è uno scenario di spesa plausibile con le ipotesi ad oggi più coerenti con le informazioni disponibili, pur consapevoli che il percorso che rende le terapie disponibili è complesso e può incontrare significativi cambi di aspettative, come di fatto è avvenuto (si veda il ritiro di terapie, lo slittamento delle aspettative di lancio, il rallentamento nella curva di adozione ipotizzata).

Se da un lato, ad ormai 7 anni dalla prima approvazione in Italia di un ATMP, possiamo rivedere alcune assunzioni sulla base di una maggiore esperienza e *benchmark* con quanto si è effettivamente realizzato (in termini ad esempio di tempistiche di processo di valutazione e rimborso), dall'altro si affacciano nuove terapie per le quali risulta ancora molto difficile effettuare stime e previsioni (ad esempio rispetto alla potenziale popolazione eleggibile). Inoltre rimangono tutt'ora molte incertezze, quali quelle sugli esiti dei *trial* clinici per le terapie ancora in fase II e III, determinando quindi un *bias* legato alla probabilità che la terapia, pur mappata in una possibile *pipeline* di lancio nel prossimo quinquennio, arrivi poi effettivamente alla commercializzazione in quel semestre. Infine, alla maggiore varietà di tecnologie in arrivo, per patologie con o senza una alternativa terapeutica ed alla difficoltà di stimare la popolazione eleggibile, si associa una complessa identificazione di una *proxy* di prezzo.

Tuttavia si è ritenuto che rimanga uno sforzo utile quello volto a provare a disegnare una fotografia di dove il sistema sta andando e con quale possibile impatto economico, pur nella consapevolezza di tutti i limiti dichiarati nelle assunzioni.

È evidente che il modello si presenta dinamico rispetto alle assunzioni; ad esempio, gli ATMP per le lesioni condrali e l'adrenoleucodistrofia metacromatica (proiettate nella simulazione del 2022) sono stati ritirati, mentre la previsione di commercializzazione degli ATMP per mieloma multiplo, emofilia A, deficit dell'enzima AADC sono slittati al 2024.

Pur non potendo quindi prevedere il mancato lancio di terapie che ad oggi, sulla carta, sembrerebbero commercializzabili entro l'orizzonte temporale dei prossimi 5 anni, si è comunque cercato di aggiornare il modello per provare a riflettere alcune importanti determinanti sull'impatto di spesa che queste potrebbero generare, in particolare la proiezione dell'impatto sul Fondo Farmaci Innovativi e delle rinegoziazioni di prezzo delle terapie, che dipendono dalla scadenza dei contratti, di solito a 24 mesi dalla prima rimborsabilità, o dalle variazioni del contesto di mercato.

Si sottolinea inoltre che il modello proietta un puro impatto di spesa per ATMP, nell'ottica di programmazione, e non l'eventuale risparmio generato per il SSN nel suo complesso da una riduzione di trattamento con terapie alternative.

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.

7.2 DESCRIZIONE DEL MODELLO

7.2.1 ATMP INCLUSI NEL MODELLO

Oltre agli ATMP che hanno già concluso l'iter negoziale in Italia con ottenimento della rimborsabilità, sono stati selezionati ATMP per i quali è possibile ipotizzare un lancio entro l'orizzonte temporale previsto dal modello (2024-2028):

- ATMP in fase di negoziazione con AIFA per stabilire prezzo e rimborso;
- ATMP in corso di valutazione da parte del CAT (*Committee for Advanced Therapies*) di EMA (aggiornamento al 30 Agosto 2023);
- Pipeline* aziendali in nota fase di sviluppo più avanzata (fase II-II/III o studi pivotali);
- ATMP per i quali l'azienda titolare ha richiesto l'iscrizione al programma PRIME ^[100].

Sono stati esclusi ATMP con ipotesi di lancio in Italia non prevedibile per ritardi noti delle sperimentazioni o ritiro da valutazioni, con dati di popolazione eleggibile non rilevabili o in ogni caso con assenza di sufficienti, per quanto incompleti o incerti, elementi pubblici o deducibili che potessero essere alla base della simulazione.

Per gli ATMP inclusi, è stata effettuata una simulazione raggruppandoli per area di patologia o indicazione. Complessivamente nel modello sono state incluse 25 patologie, di seguito riportate in ordine alfabetico per facilità di individuazione.

1. Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1
2. Anemia di Fanconi di tipo A
3. Carcinoma della vescica ad alto grado non-muscoloinvasivo
4. Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*wet AMD*)
5. Distrofia di Duchenne
6. Distrofie retiniche causate dalla mutazione del gene RPE65

7. Emofilia A
8. Emofilia B
9. Epidermolisi bollosa distrofica
10. Glioblastoma ricorrente (per pazienti per i quali non è possibile/consigliabile una resezione totale lorda)
11. Immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X (XSCID) nei neonati appena diagnosticati
12. Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)
13. Infezioni virali (BK, citomegalovirus, herpes virus umano-6, virus di Epstein Barr e/o adenovirus) post-HSCT allogenico
14. Leucemia linfocitica cronica (CLL)
15. Leucodistrofia metacromatica (MLD)
16. Linfoma a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)
17. Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare)
18. Malattia di Pompe
19. Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTLD) positiva a Epstein Barr Virus
20. Mieloma multiplo
21. Miopatia miotubulare *X-linked*
22. Mucopolisaccaridosi di tipo IIIA (Sindrome di San Filippo)
23. Retinite pigmentosa *X-linked* causata dalla mutazione del gene RPGR
24. Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)

Rispetto al V Report (aggiornato ad Ottobre 2022), sono state inserite le seguenti patologie, per le quali si riporta un breve focus descrittivo (quadro epidemiologico, tecnologia, cenni sullo *standard of care*) nel *box* a pagina 129.

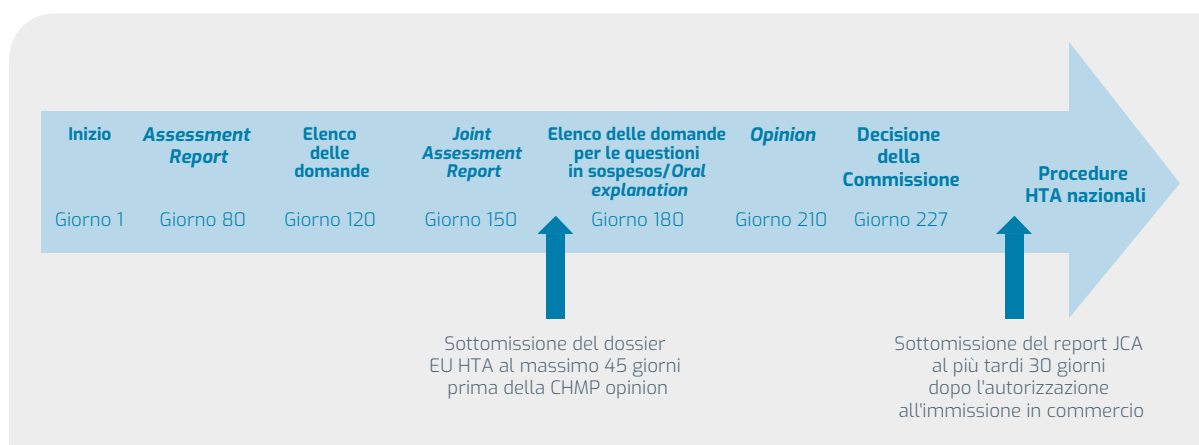
7.2.2 DATE DI COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA

Le stime di lancio e commercializzazione sono state individuate nell'ambito di finestre temporali semestrali (S1 – primo semestre, S2 – secondo semestre) di ogni anno di interesse. Come nelle precedenti proiezioni:

1. Per i farmaci già rimborsati in Italia, si assume come data di lancio quella della Gazzetta Ufficiale.
2. Per i farmaci con parere positivo del CHMP (*Committee for Medical Products for Human Use*) si assumono ulteriori 12 mesi da tale data, per la conclusione del processo italiano di rimborsabilità e pubblicazione in GU. (in linea con il tempo medio di 1,2 anni degli ATMP sino ad ora approvati riportati nel paragrafo 4.3.3)
3. Per i farmaci non ancora approvati dal CHMP, si stima l'ottenimento del parere positivo a 12 mesi dalla sottomissione della domanda e l'ottenimento della rimborsabilità in Italia dopo ulteriori 12 mesi.

La stima dei tempi di valutazione in EMA e AIFA è stata effettuata sulla base dell'esperienza pregressa e delle analisi sulle tempistiche dei farmaci sino ad ora approvati. Come già segnalato nella precedente edizione, gli scenari evolutivi futuri, tra cui la *HTA-Regulation*, che prevede una partenza del nuovo processo HTA proprio su ATMP e farmaci oncologici a partire dalle domande sottomesse a partire dal 12 Gennaio 2025^[101], e la riorganizzazione di AIFA ancora in corso al momento di redazione del presente Report, potrebbero modificare le ipotesi proiettate. Tuttavia, le fasi del processo come idealmente disegnate non mostrerebbero un allungamento significativo dei tempi complessivi del percorso valutativo europeo, prevedendo il report del JCA al più tardi 30 giorni dopo la *marketing authorization*.

FIGURA 7.1 • Overview del processo di valutazione del CHMP presso EMA^[101]



Pertanto le ipotesi che portano ad una stima della tempistica di pubblicazione della GU in circa 2 anni dall'avvio del processo di *assessment* europeo non sono state modificate. E' stata introdotta tuttavia una correzione sul tempo di effettiva produzione degli effetti economici sulla spesa, considerando fino ad un semestre aggiuntivo per un reale inserimento nei percorsi di cura e trattamento dei primi pazienti per i nuovi ATMP rimborsati.

7.2.3 POPOLAZIONE TARGET E TASSI DI TRATTAMENTO

Analogamente alle precedenti edizioni del modello, sono state eseguite ricerche di letteratura (da fonti di letteratura se disponibili, linee guida, criteri di inclusione negli studi, eventuali altre fonti consultabili) e confronti con esperti per giungere a formulare delle assunzioni sulla popolazione *target* e tassi di trattamento, anche rivedendo assunzioni già formulate a fronte di nuove o più specifiche evidenze.

È opportuno sottolineare la difficoltà di individuare, per molte patologie, una popolazione trattabile in funzione di criteri e finestre di eleggibilità molto specifici per terapie ad oggi ancora non approvate. Inoltre, l'effettiva curva di adozione delle terapie anche una volta introdotte nel sistema di cura, risente di diversi elementi, tra cui la prontezza e l'efficienza dei percorsi terapeutici nel portare il paziente al centro erogatore all'interno delle finestre di eleggibilità alla terapia, come evidenziato anche nel capitolo 5 del presente Report.

Laddove le fonti disponibili non abbiano consentito la ricostruzione di un target di pazienti più puntuale, sono stati stimati dei tassi di trattamento standardizzati:

- 5% per le patologie con un numero di pazienti superiore a 5000 in Italia
- 10% per le patologie con un numero di pazienti superiore a 1000 in Italia, o per le quali esistono alternative terapeutiche, anche se meno efficaci o non risolutive
- 20% per le patologie con un numero di pazienti superiore compreso tra 50 e 1000, eventualmente incrementato al 30% e 40% negli anni successivi per patologie con ATMP già commercializzati (per le quali si presuppone una programmazione regionale già avviata ed un conseguente progressivo efficientamento dei percorsi di cura) o per patologie dove nell'orizzonte temporale osservato si prevede l'arrivo di più di un ATMP, che potrebbe, anche a parità di indicazione, aprire finestre di eleggibilità più ampie.
- 60% per patologie con un numero di pazienti compreso tra 5 e 50 e per malattie gravi
- 100% per patologie con un numero di pazienti inferiori o uguali a 4.

Per patologie con mortalità elevata o pressoché totale entro il 1° anno di vita o di insorgenza della malattia, è stata considerata la popolazione come esclusivamente incidente.

Il tasso di trattamento viene dimezzato automaticamente dal modello se la previsione di lancio all'interno di un anno è nel secondo semestre dell'anno stesso.

7.2.4 PREZZO DEL FARMACO

Il prezzo del trattamento è stato definito attraverso le seguenti ipotesi semplificative:

1. Per le terapie già approvate in Italia, prezzo *ex-factory* di una terapia già approvata, come pubblicata in Gazzetta Ufficiale, al lordo degli sconti nascosti o condizioni negoziali confidenziali. Dove più ATMP sono disponibili per la stessa indicazione, è stata impiegata la media dei prezzi, assumendo che le quote di mercato siano sovrapponibili.
2. Per le terapie non ancora approvate, è stato ipotizzato il prezzo di terapie già approvate in Italia con caratteristiche e/o dati epidemiologici simili.
3. Per terapie con approvazione FDA e prezzo noto, e identificazione nei programmi PRIME europei o nei processi di valutazione europei, è stato utilizzato il prezzo di lancio USA ridotto del 22% (con applicazione tasso di cambio medio USD/EUR del mese di agosto 2023). La riduzione del 22% risulta pari alla media delle differenze tra prezzo USA e prezzo *ex-factory* italiano per terapie approvate in entrambi i paesi (vedi **Tabella 7.1**).

TABELLA 7.1 • Confronto del prezzo degli ATMP in Italia con il prezzo applicato negli Stati Uniti per gli ATMP rimborsati in Italia e approvate da FDA

| ATMP | Tipologia | ITALIA | | | | USA | | Variazione % prezzo IT vs US |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|--|----------------------|--------------------|------------------------------|
| | | Classe di rimborsabilità | Prezzo al Pubblico | Prezzo Ex Factory | Prezzo al netto delle riduzioni di legge | Prezzo US in dollari | Prezzo US in euro* | |
| Strimvelis | Terapia genica | H | 980.337,60 € | 594.000,00 € | 536.085,00 € | \$665.000,00 | 609.588,41 € | 19% |
| Kymriah | Terapia genica (CAR-T) | H | 528.128,00 € | 320.000,00 € | - | \$475.000,00 | 435.420,30 € | 33% |
| Yescarta | Terapia genica (CAR-T) | H | 539.680,80 € | 327.000,00 € | - | \$373.000,00 | 341.919,52 € | 12% |
| Luxturna | Terapia genica | H | 594.144,00 € | 360.000,00 € | - | \$850.000,00 | 779.173,16 € | 58% |
| Zolgensma | Terapia genica | H | 3.556.817,72 € | 2.155.124,65 € | 1.945.000,00 € | \$2.100.000,00 | 1.925.016,04 € | 7% |
| Tecartus | Terapia genica (CAR-T) | H | 594.144,00 € | 360.000,00 € | - | \$373.000,00 | 341.919,52 € | 3% |
| VARIAZIONE % MEDIA | | | | | | | 22% | |

*Cambio USD/EUR medio riferito al mese di agosto 2023 → 1 EUR = 1,0909 USD (<https://tassidicambio.bancaditalia.it/terzevalute-wf-ui-web/averageRates>)

1. Per ATMP per i quali non è stato possibile applicare alcun *benchmark* (relative a tecnologie nuove, aree terapeutiche sino ad ora non interessate ma con esistenti alternative nello *standard of care* (SOC) si è utilizzato il costo dello SOC attuale *one shot* o per 3 anni di trattamento.
2. 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 ^[102].
3. Per ATMP indirizzate al trattamento di patologie oculari è stato ipotizzato il trattamento di entrambi gli occhi.

TABELLA 7.2 • Sintesi delle assunzioni considerate nel modello

| INPUT | RAZIONALE |
|---|---|
| ATMP considerati nell'analisi e relative indicazioni di malattia | <p>Sono stati inclusi:</p> <p>ATMP che hanno concluso l'<i>iter</i> negoziale in Italia successivamente al 2018 con ottenimento della rimborsabilità, o in fase di negoziazione con AIFA per stabilire prezzo e rimborso</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATMP in valutazione CAT (<i>Committee for Advanced Therapies</i>) di EMA (aggiornamento al 30 Agosto 2023) • <i>Pipeline</i> aziendali in nota fase di sviluppo più avanzata (fase II-II/III o studi pivotali) • ATMP per i quali l'azienda titolare ha richiesto l'iscrizione al programma PRIME^[100] <p>Sono stati esclusi ATMP con ipotesi di lancio in Italia non prevedibile per ritardi noti delle sperimentazioni o ritiro da valutazioni, o con dati di popolazione eleggibile non rilevabili</p> |
| Data di commercializzazione in Italia | <ul style="list-style-type: none"> • Per farmaci già rimborsati: data della GU italiana di rimborso e prezzo • Negli altri casi, assumendo 12 mesi per ottenere la MA europea e altri 12 mesi per il rimborso in Italia, per la stima della data di lancio • La produzione di effetti economici per ATMP su nuove aree terapeutiche è stata spostata con inizio dal semestre successivo a quello di previsione dell'ottenimento della GU con rimborsabilità |
| Dimensione della popolazione target | <ul style="list-style-type: none"> • Le stime epidemiologiche sono state condotte tramite analisi di letteratura, preferibilmente su fonti italiane, successivamente validate da esperti dell'area terapeutica, e consultando i criteri di arruolamento degli studi di fase II e III |
| Tasso di trattamento | <ul style="list-style-type: none"> • È stato stimato in funzione delle dimensioni epidemiologiche e del tasso di mortalità (i.e. per patologie con una mortalità molto elevata, si è preferito considerare un tasso di trattamento più elevato pur in presenza di dimensioni epidemiologiche più ampie) • Per le patologie oculari, è stato ipotizzato il trattamento di entrambi gli occhi |

| INPUT | RAZIONALE |
|--|--|
| <p>Costo/Trattamento per paziente</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Il prezzo <i>ex-factory</i> italiano, al lordo di eventuali condizioni negoziali (non pubbliche), se già disponibile • Il prezzo o la media dei prezzi di ATMP con popolazione target simile in Italia • Il prezzo concordato negli USA in caso di approvazione FDA, ridotto del 22% sulla base della media delle differenze calcolate per ATMP approvati sia da AIFA che da FDA (con applicazione tasso di cambio medio USD/EUR relativo al mese di agosto 2023) • Per tecnologie nuove, su patologie target diverse, ma con una alternativa terapeutica o SOC noto, un prezzo coincidente con la stima del costo di trattamento alternativo <i>one shot</i> o per 3 anni • Per ATMP indirizzati al trattamento di patologie oncologiche per i quali non è stato possibile applicare alcun altro <i>benchmark</i>, è stata utilizzata la media di prezzo attesa per farmaci oncologici 2020 |

In dati di input sono riassunti nell'appendice II del capitolo 7 in **Tabella 7.4**.

7.3 ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA PER ATMP PER IL PERIODO 2024-2028

Il modello proposto fornisce una proiezione dell'andamento della spesa per ATMP a carico del SSN nel periodo 2024 – 2028.

Per ciascuna area terapeutica il costo di trattamento è stato calcolato su base annua coerentemente con le ipotesi attuali; per Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1, è stata mantenuta la proiezione del pagamento rateale dei pazienti trattati nei primi 3 anni (2021 – 2023).

Il punto di partenza quindi è uno scenario pieno (A) dove i valori sono espressi come fatturato *ex-factory* al lordo di sconti e condizioni negoziali e accordi confidenziali, e con una probabilità del 100% che gli ATMP vengano effettivamente approvati e rimborsati entro l'orizzonte temporale preso a riferimento in assenza di informazioni sui risultati degli studi clinici. È evidente che questa prima simulazione è del tutto teorica e non realistica rispetto alle reali dinamiche di accesso di questo tipo di terapie.

Si è pertanto proceduto ad applicare dei correttivi che, sebbene siano frutto di assunzioni e valutazioni di probabilità di eventi semplificate, possono rappresentare una prospettiva più vicina alla realtà.

Nel secondo scenario (B) è stata introdotta:

- l'applicazione di una riduzione del 30% sulla voce di spesa relativa a tutte le patologie/indicazioni con rimborsabilità prevista entro l'orizzonte temporale di riferimento, che incorpora anche un'ipotesi di applicazione di sconti confidenziali;
- l'applicazione di una ulteriore riduzione del 20% su aree terapeutiche dopo almeno 24 mesi dalla rimborsabilità del primo ATMP e quindi presumibilmente impattati da un processo di rinegoziazione;

- ☑ una ulteriore riduzione del 50% dell'impatto di spesa sulle aree terapeutiche con un primo ATMP previsto dal IV anno del modello (2027) per rispecchiare l'incertezza nella probabilità di lancio.

FIGURA 7.2 • Impatto di spesa comprensivo di scenario di base (A) e scenario ridotto (B)

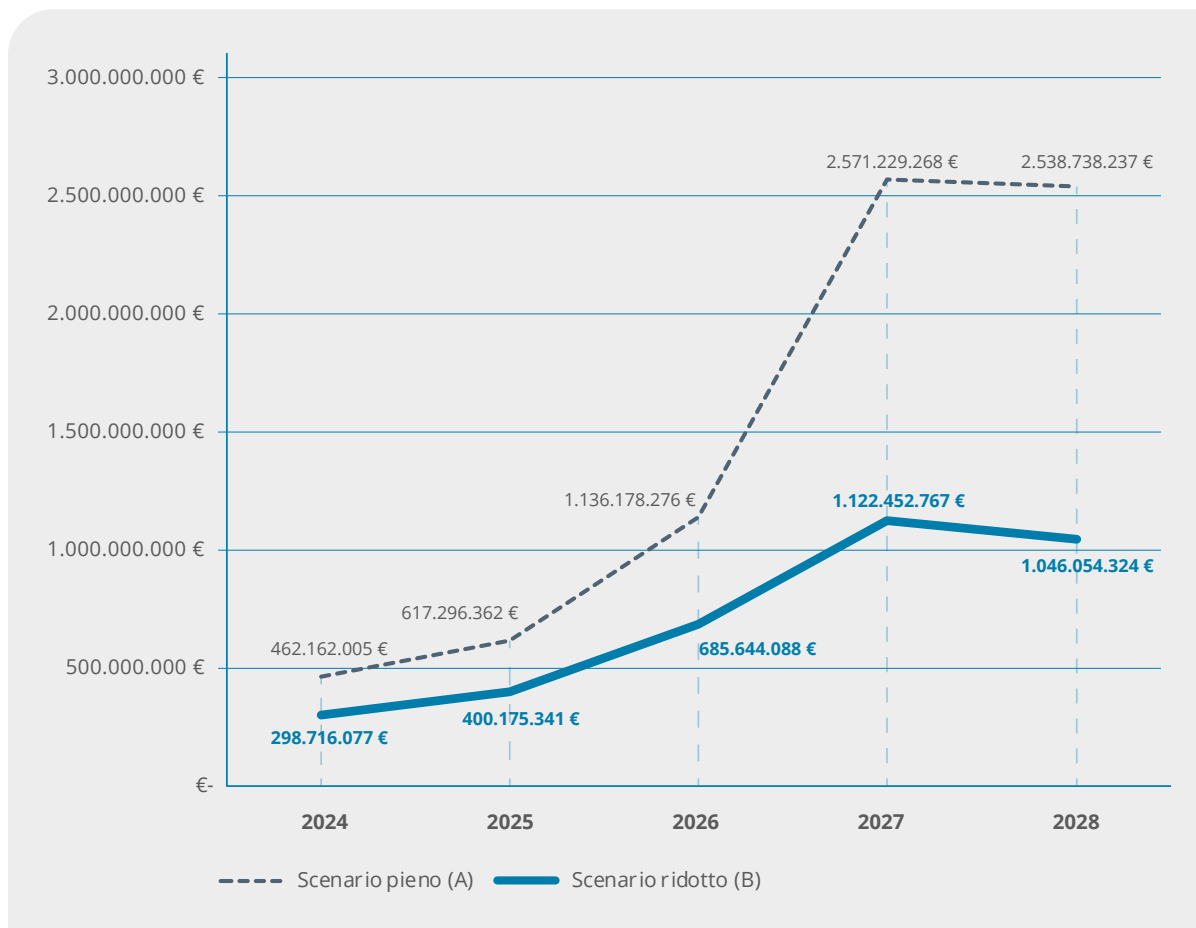


TABELLA 7.3 • Riduzione percentuale tra lo scenario base (A) e lo scenario ridotto (B)

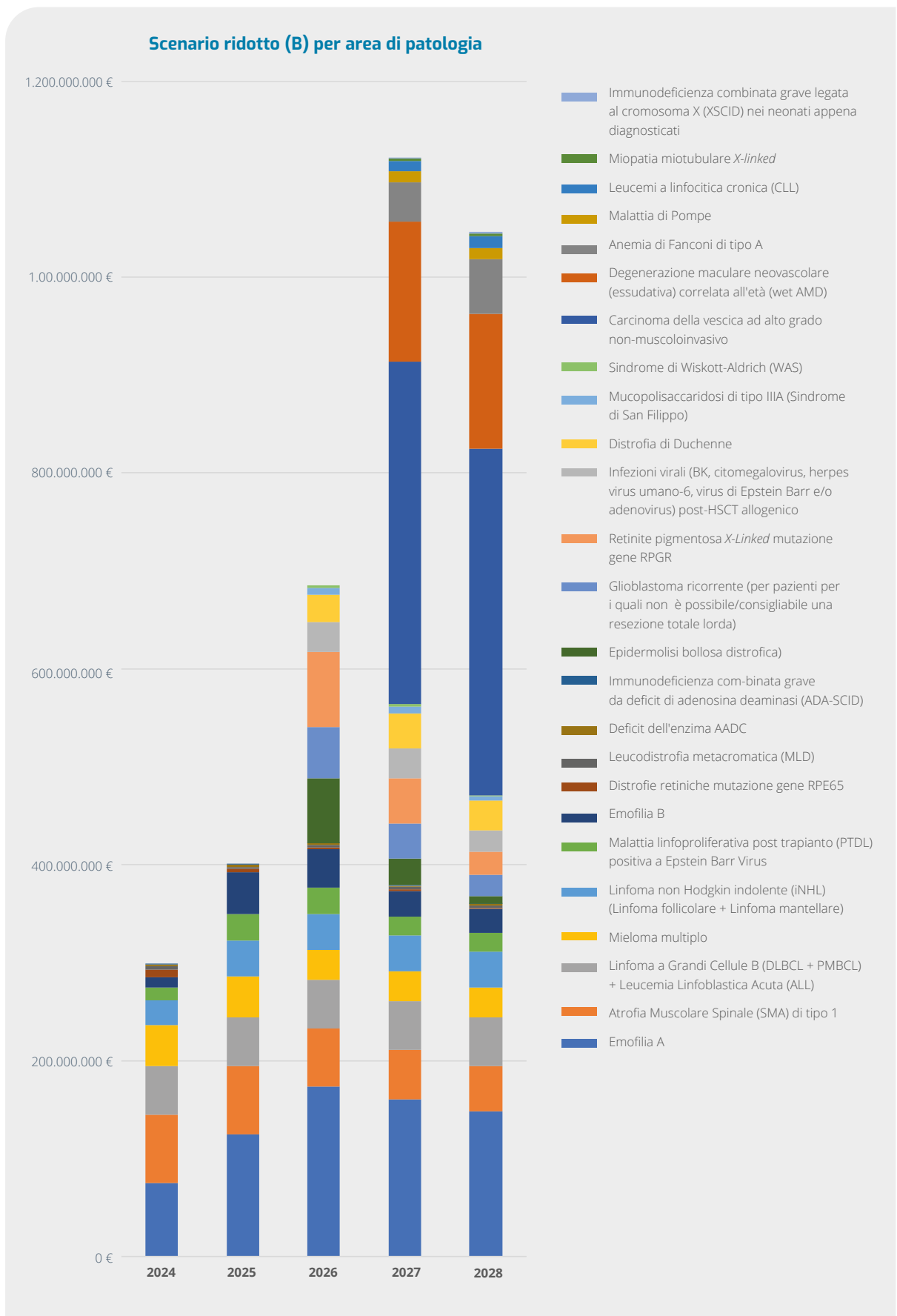
| | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|-----------------------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Scenario pieno (A) | 462.162.005 € | 617.296.362 € | 1.136.178.276 € | 2.571.229.268 € | 2.538.738.237 € |
| Scenario ridotto (B) | 298.716.077 € | 400.175.341 € | 685.644.088 € | 1.122.452.767 € | 1.046.054.324 € |
| Riduzione % totale | 35% | 35% | 40% | 56% | 59% |

TABELLA 7.4 • Spesa prevista per gli ATMP nel periodo 2024 – 2028 per patologia: scenario ridotto (B)

| PATOLOGIA | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|--|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Emofilia A | 75.563.250 € | 124.951.663 € | 173.564.506 € | 160.195.306 € | 148.163.025 € |
| Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1 | 69.300.000 € | 69.300.000 € | 59.550.000 € | 51.360.000 € | 46.680.000 € |
| Linfoma a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL) | 49.678.716 € | 49.678.716 € | 49.678.716 € | 49.678.716 € | 49.678.716 € |
| Mieloma multiplo | 42.294.042 € | 42.294.042 € | 30.210.030 € | 30.210.030 € | 30.210.030 € |
| Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare) | 24.436.558 € | 36.654.836 € | 36.654.836 € | 36.654.836 € | 36.654.836 € |
| Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTLD) positiva a Epstein Barr Virus | 13.478.850 € | 26.957.700 € | 26.957.700 € | 19.255.500 € | 19.255.500 € |
| Emofilia B | 10.687.775 € | 42.635.373 € | 39.324.885 € | 25.961.033 € | 24.045.680 € |
| Distrofie retiniche mutazione gene RPE65 | 7.560.000 € | 3.024.000 € | 2.073.600 € | 1.693.440 € | 1.541.376 € |
| Leucodistrofia metacromatica (MLD) | 3.632.563 € | 2.594.688 € | 2.594.688 € | 2.594.688 € | 2.594.688 € |
| Deficit dell'enzima AADC | 1.816.281 € | 1.816.281 € | 1.297.344 € | 1.297.344 € | 1.297.344 € |
| Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) | 268.043 € | 268.043 € | 268.043 € | 268.043 € | 268.043 € |
| Epidermolisi bollosa distrofica | -€ | -€ | 66.202.500 € | 26.878.215 € | 7.963.215 € |
| Glioblastoma ricorrente (per pazienti per i quali non è possibile/consigliabile una resezione totale lorda) | -€ | -€ | 52.264.800 € | 36.042.720 € | 21.109.920 € |

| PATOLOGIA | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|--|------|------|--------------|---------------|---------------|
| Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR | -€ | -€ | 77.112.000 € | 45.964.800 € | 23.932.800 € |
| Infezioni virali (BK, citomegalovirus, herpes virus umano-6, virus di Epstein Barr e/o adenovirus) post-HSCT allogeneico | -€ | -€ | 30.522.200 € | 30.522.200 € | 21.801.572 € |
| Distrofia di Duchenne | -€ | -€ | 27.774.600 € | 36.188.670 € | 30.056.085 € |
| Mucopolisaccaridosi di tipo IIIA (Sindrome di San Filippo) | -€ | -€ | 6.350.400 € | 6.693.120 € | 4.976.640 € |
| Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) | -€ | -€ | 3.243.240 € | 2.577.960 € | 297.000 € |
| Carcinoma della vescica ad alto grado non-muscolo-invasivo | -€ | -€ | -€ | 349.860.000 € | 354.420.675 € |
| Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (wet AMD) | -€ | -€ | -€ | 142.807.875 € | 137.351.419 € |
| Anemia di Fanconi di tipo A | -€ | -€ | -€ | 39.755.800 € | 55.630.890 € |
| Malattia di Pompe | -€ | -€ | -€ | 11.701.352 € | 11.701.352 € |
| Leucemia linfocitica cronica (CLL) | -€ | -€ | -€ | 10.667.497 € | 12.199.481 € |
| Miopatia miotubulare X-linked | -€ | -€ | -€ | 2.723.000 € | 2.723.000 € |
| Immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X (XSCID) nei neonati appena diagnosticati | -€ | -€ | -€ | 900.623 € | 1.501.038 € |

FIGURA 7.3 • Spesa prevista per gli ATMP nel periodo 2024 – 2028 per patologia: scenario ridotto (B)



7.4 IMPATTO SUL FONDO FARMACI INNOVATIVI

Assumendo come punto di partenza lo scenario ridotto (B), viene stimata una possibile proiezione di impatto sul Fondo Farmaci Innovativi. Anche in questo caso, viene proposto un primo scenario (B.1) nel quale:

- ☑ la spesa per aree di patologia con ATMP già commercializzati viene inclusa nel Fondo Farmaci Innovativi qualora sia stata concessa l'innovatività piena alla prima ATMP e per il periodo effettivo (fino ad un massimo di 36 mesi dalla GU).
- ☑ per le aree di patologia che raggruppano diverse indicazioni e ATMP approvati sia innovativi che non innovativi, è stata applicata una percentuale del 50% di accessibilità al Fondo Farmaci Innovativi
- ☑ la spesa per aree di patologia/indicazioni in cui si proietta l'approvazione di un ATMP per la prima volta, viene sempre inclusa nel Fondo Farmaci Innovativi, presumendone quindi la concessione dell'innovatività piena, per un periodo massimo di 3 anni.

In considerazione dell'incremento del numero di ATMP e delle aree terapeutiche impattate, è evidente che il soddisfacimento dei criteri per la concessione dell'innovatività non può essere considerato scontato. Di conseguenza, si è voluto tentare di ipotizzare un più realistico effetto sull'accesso al Fondo Farmaci Innovativi, attraverso una seconda proiezione (B.2) che esclude gli ATMP indirizzati al trattamento di patologie con un consolidato SOC, e/o non risolutivi della patologia e/o per patologie con mortalità non elevata che potrebbero non soddisfare totalmente tutti i criteri per la concessione dell'innovatività piena.

FIGURA 7.4 • Impatto previsto sul Fondo Farmaci Innovativi – scenario massimo (B.1) scenario minimo (B.2)

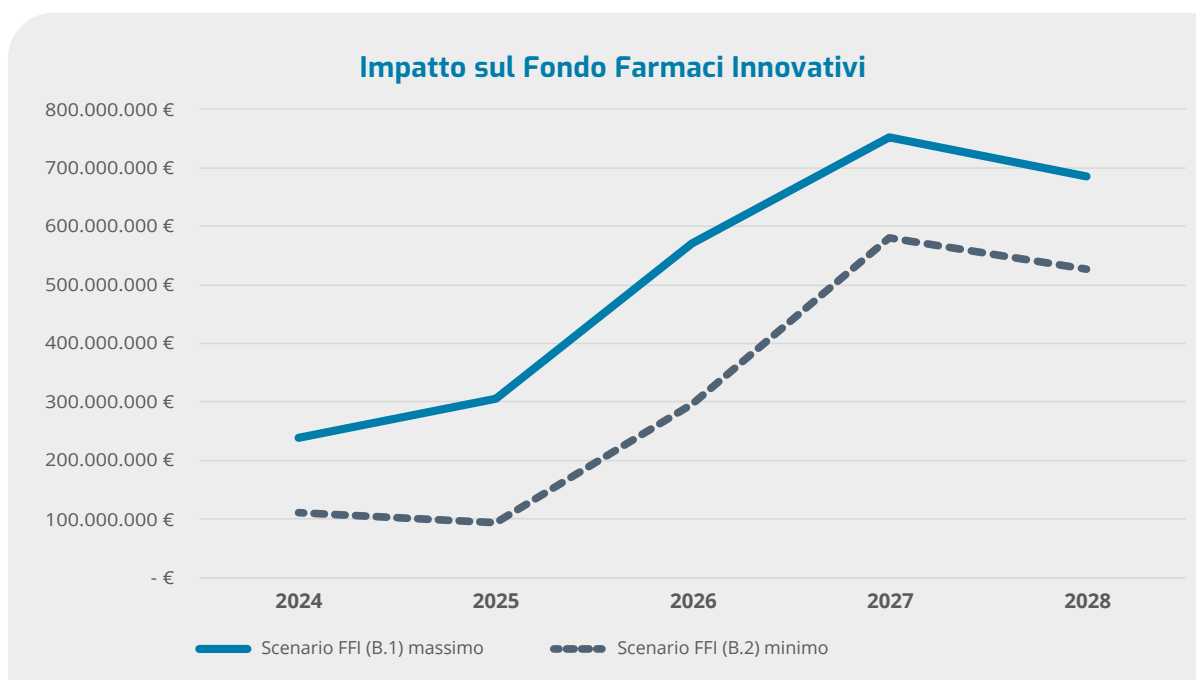


TABELLA 7.5 • Impatto previsto sul Fondo Farmaci Innovativi – riduzione % scenario massimo (B.1) scenario minimo (B.2)

| | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Scenario FFI (B.1) massimo | 239.581.040 € | 304.817.164 € | 569.727.915 € | 752.643.832 € | 685.665.086 € |
| Scenario FFI (B.2) minimo | 111.035.973 € | 94.936.087 € | 296.106.293 € | 579.313.757 € | 526.512.096 € |
| Riduzione % totale | -116% | -221% | -92% | -30% | -30% |

7.5 CONCLUSIONI

La previsione dell’impatto sulla spesa farmaceutica di terapie che sommano diverse caratteristiche di innovazione tecnologica, frequente difficoltà della stima epidemiologica, incertezza sui benefici a lungo termine, necessità di un adeguamento organizzativo ospedaliero e della costruzione di un *framework* regionale e interregionale, gestione dell’impatto finanziario, è tanto rilevante quanto difficoltoso. Rimane tuttavia utile costruire delle ipotesi realistiche, aggiornarle e proiettarle per ipotizzare non tanto un punto di arrivo puntuale quanto un ordine di grandezza ed un *trend* plausibile.

Inoltre, come evidenziato nel capitolo 5 del presente Report, lo sforzo programmatico che le Regioni possono implementare, in collaborazione con l’ente regolatorio e le aziende farmaceutiche, può aiutare da un lato a rendere tempestivamente ed in modo omogeneo accessibili gli ATMP ai pazienti, attraverso una più rapida ed efficace curva di adozione delle terapie nei percorsi di cura riducendo ulteriori determinanti di incertezza, dall’altra consentire al Sistema un maggiore controllo anche dell’impatto sulla spesa.

APPENDICI AL CAPITOLO 7

APPENDICE I - NUOVI ATMP IN SPERIMENTAZIONE

Rispetto alla V edizione del Report (Ottobre 2022), nel modello di previsione di spesa 2024-2028, sono state inserite 8 nuove patologie, per le quali sono in sviluppo 10 nuove terapie avanzate. Di seguito si riporta un breve focus descrittivo.

ANEMIA DI FANCONI DI TIPO A

L'Anemia di Fanconi (AF) è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da mutazioni a carico dei geni Fanconi. Tali mutazioni comportano l'espressione di proteine deficitarie o anormali che impediscono l'attivazione della proteina *FANCD2/I*, interferendo con alcune funzioni di omeostasi cellulare, quali la riparazione del DNA, la stabilizzazione cromosomica, l'attività antiossidante e l'attività anti-apoptotica.

La patologia è caratterizzata da un fenotipo cellulare che comporta aumentata fragilità cromosomica (sia spontanea che indotta da agenti alchilanti bifunzionali) e da un fenotipo clinico che comprende malformazioni somatiche variabili, progressiva insufficienza midollare e tendenza allo sviluppo di tumori^[103].

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

RP-L102 (*mozafancogene autotemcel*) è una terapia genica a base di vettore *lentivirus* per pazienti con anemia di Fanconi di Tipo A. Attualmente si trova in fase II dello sviluppo clinico.

Indicazione ATMP

Mozafancogene autotemcel è in fase di studio per il trattamento di neonati affetti da anemia di Fanconi di Tipo A.

Epidemiologia

La prevalenza globale dell'anemia di Fanconi di Tipo A è di un caso ogni 200.000 persone, dunque, si stima che i pazienti affetti da questa patologia, in Italia, siano circa 292^[104]. Ogni anno in Italia si verificano circa 175 nuovi casi di anemia di Fanconi di Tipo A, con un'incidenza pari a circa un caso ogni 300.000 abitanti^[103].

Standard of care

Attualmente non esiste una terapia eziologica per l'AF. Tuttavia, nei pazienti con conta ematica insufficiente vengono programmate trasfusioni di emazie periodiche. Per le forme più gravi come l'insufficienza midollare, è previsto il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore familiare HLA identico, con una sopravvivenza dell'80-100% a 2-3 anni.

CARCINOMA DELLA VESCICA AD ALTO GRADO NON-MUSCOLOINVASIVO (NMIBC)

Il tumore della vescica è il quinto tumore più frequente nella popolazione globale e rappresenta l'8% di tutti i tumori diagnosticati. Il sottotipo maggiormente diagnosticato (circa il 75% dei casi) è il carcinoma della vescica non-muscoloinvasivo (NMIBC), tipicamente localizzato negli strati più superficiali della vescica ^[105].

Il carcinoma vescicale è generalmente di tipo transizionale (uroteliale). I segni più comuni sono ematuria, disturbi irritativi legati allo svuotamento della vescica e ostruzione urinaria [106].

Il carcinoma della vescica non-muscoloinvasivo si presenta in 3 stadi differenti di malattia, a seconda del livello di crescita tumorale:

- ✓ **tumori di stadio Ta o basso grado:** localizzati all'interno dell'urotelio e generalmente soggetti ad un tasso di mortalità minimo
- ✓ **tumori di stadio T1 o alto grado:** progrediscono a muscoloinvasivo, invadendo l'urotelio senza avanzare oltre la parete muscolare della vescica
- ✓ **carcinoma in situ (stadio Tis):** tipicamente confinato nell'urotelio, ha un elevato rischio di diffusione negli strati più profondi della vescica.

Lo stadio Ta e lo stadio T1 sono caratterizzati da una piccola massa a grappolo, detta papillare, che cresce verso il centro della vescica, ma non si sviluppa negli strati più profondi ^[107].

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Nadofaragene firadenovec è un vettore ricombinante non replicante di *adenovirus* di sierotipo 5 contenente un transgene che codifica per l'interferone alfa-2b umano (*IFNa2b*) ^[108]. Attualmente si trova in fase III dello sviluppo clinico.

Indicazione ATMP

Nadofaragene firadenovec è indicato per il trattamento del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo ad alto rischio, recidivo al *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), in presenza di carcinoma in situ (CIS) e con o senza tumori papillari. È la prima terapia genica approvata dalla FDA per il trattamento di un tumore solido ^[108, 109].

Epidemiologia

Secondo le linee guida AIOM, in Italia i pazienti prevalenti affetti da tumore della vescica sono circa 313.600. Di questi, i pazienti prevalenti affetti da carcinoma della vescica non-muscoloinvasivo stimati sono circa 235.200. L'incidenza media stimata è di circa 41 casi ogni 100.000 abitanti ^[110], con circa 14.826 pazienti diagnosticati ogni anno.

Standard of care

Il trattamento del NMIBC dipende dal rischio di recidiva e dal livello di diffusione delle cellule tumorali nella tonaca muscolare della vescica. Il primo intervento eseguito è la resezione vescicale transuretrale per via endoscopica delle neoformazioni (TURBT).

Successivamente, si esegue un esame istologico per determinare il grado di recidiva e progressione della malattia, al fine di procedere con i seguenti trattamenti adiuvanti:

- ✓ i pazienti a **basso rischio di recidiva**, dopo essere stati sottoposti alla TURBT ricevono una singola dose perioperatoria di chemioterapia endovescicale
- ✓ i **pazienti a rischio intermedio di recidiva e basso rischio di progressione** ricevono tipicamente una singola dose perioperatoria di chemioterapia endovescicale, seguita da una terapia adiuvante a base di chemioterapici o immunoterapici (vaccino a base di *Bacillus Calmette-Guèrin*)
- ✓ i **pazienti ad alto rischio di progressione** ricevono la terapia adiuvante endovescicale con BCG e, se refrattari, possono essere sottoposti a cistectomia radicale (asportazione della vescica) ^[111].

DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE ESSUDATIVA CORRELATA ALL'ETÀ (WET AMD)

La degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD) è una patologia invalidante che colpisce la macula, regione centrale della retina in cui risiedono coni e bastoncelli, fotorecettori fondamentali per la visione. I pazienti presentano alterazione della visione centrale, mantenendo la visione periferica ^[112].

Esistono due forme di degenerazione maculare legata all'età:

- ✓ la **forma secca** (non essudativa o atrofica): rappresenta la forma più comune di AMD con l'85% dei casi globali. Tale forma è caratterizzata da modificazioni dell'epitelio pigmentato retinico, in genere visibili come aree scure puntiformi che prendono il nome di *drusen*
- ✓ la **forma umida** (essudativa o neovascolare): si verifica in circa il 15% dei soggetti ed è caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale. I neovasi si estendono lungo la coroide fino alla macula, provocando, in alcuni casi, edema maculare focale o emorragia. L'AMD umida o essudativa è la forma di AMD più grave ed è fortemente invalidante ^[113].

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Ixoberogene soroparvovec (Ixo-vec, ADVM-022) è una terapia genica a base di vettore adenovirale (AAV.7m8) che trasporta una sequenza codificante aflibercept sotto il controllo di una cassetta di espressione propria. Attualmente il farmaco è in fase II della sperimentazione clinica.

Indicazione ATMP

Ixoberogene soroparvovec è in fase di studio per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare essudativa correlata all'età (*wet AMD*).

Epidemiologia

Il tasso di prevalenza medio italiano di AMD è circa dell'8%. Considerando che la quota di pazienti affetti dalla forma essudativa sono il 15% dei soggetti malati, in Italia si stimano 326.418 pazienti affetti da *wet AMD* ^[114]. Ogni anno in Italia si verificano circa 3.849 nuovi casi di degenerazione maculare neovascolare essudativa correlata all'età ^[115].

Standard of care

I pazienti affetti da *wet* AMD devono assumere alcuni supplementi nutrizionali quotidianamente, al fine di ridurre il rischio di perdita della vista correlato alla progressione della patologia. Tipicamente, i pazienti con questa forma di degenerazione maculare vengono trattati con antagonisti del fattore di crescita vascolare endoteliale (anti-VEGF) quali bevacizumab, ranibizumab, o aflibercept. Ad oggi, non esiste una terapia mirata e approvata in grado di condurre a remissione completa ^[113,116].

EPIDERMOLISI BOLLOSA DISTROFICA (DEB)

L'epidermolisi bollosa distrofica (DEB) è un sottotipo di epidermolisi bollosa causata da mutazioni a carico del gene *COL7A1*, che codifica per la proteina del collagene tipo VII. La mancanza di tale proteina comporta un errato assemblaggio in fibrille del collagene di tipo VII, interferendo con la normale funzione fisiologica di ancoraggio tra la membrana basale ed il derma sottostante e provocando lesioni cutanee, che tipicamente si manifestano sottoforma di vescicole ^[117].

Si stima che circa il 33% dei pazienti affetti da epidermolisi bollosa presenti la forma distrofica o DEB ^[118].

I fenotipi lievi e moderati si manifestano principalmente a livello di gomiti, mani, ginocchia e piedi, con possibilità di manifestazioni ungueali.

È noto un fenotipo grave che si manifesta alla nascita sottoforma di vescicole mucocutanee diffuse, con la possibilità di estendersi sull'intera superficie cutanea, ma anche all'altezza della mucosa orale e gastrointestinale ^[117].

L'organismo tende a ripristinare l'omeostasi tissutale producendo tessuto fibroso (cicatrizzazione), talvolta in eccesso, e provocando lesioni gravi a tal punto da risultare invalidanti. Inoltre, è noto il rischio accentuato di infezioni locali e sistemiche dovute alla rottura delle vescicole, con conseguenti fenomeni a carattere essudativo a carico dei tessuti colpiti ^[119].

Indicazione ATMP

Per il trattamento della DEB sono state sviluppate tre terapie avanzate:

- ✓ Vyjuvek (*beremagene geperpavec*) è stato approvato dalla FDA con l'indicazione per il trattamento delle lesioni in pazienti affetti da DEB con età superiore ai 6 mesi di vita, che presentano mutazioni a carico del gene *COL7A1*.
- ✓ EB-101 è in fase di approvazione presso la FDA per il trattamento di pazienti affetti da DEB recessiva con età superiore ai 6 anni.
- ✓ FCX-007 (*dabocemagene autoficel*) è in fase di approvazione presso la FDA per il trattamento di pazienti affetti da RDEB con età superiore ai 2 anni.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Vyjuvek è una versione modificata e neutralizzata del virus *herpes simplex* che contiene due copie sane del gene *COL7A1*. L'uso topico permette di agire direttamente a livello dell'epidermide, consentendo la produzione della proteina *COL7* funzionante, aumentando l'integrità strutturale della pelle e contribuendo a ridurre le vesciche ed eliminare le lesioni.

EB-101 è una terapia autologa a base di *retrovirus*, codificante per una copia corretta del gene *COL7A1*. I cheratinociti vengono prelevati dal paziente, trasfettati con EB-101, incubati in laboratorio e reintrodotti nel paziente. Tale processo di trattamento in *ex-vivo* permette di ripristinare i cheratinociti deficitari del gene *COL7A1*. La terapia è attualmente in fase di valutazione presso la FDA.

FCX-007 è una terapia autologa a base di *lentivirus* contenente il gene *COL7A1*. I fibroblasti prelevati dal paziente vengono ingegnerizzati con FCX-007, per mezzo di un *promoter* a base di citomegalovirus umano, incubati e reintrodotti nel paziente. La terapia è in fase di approvazione presso la FDA.

Epidemiologia

In Italia si stimano circa 500 pazienti prevalenti malati di DEB ^[120]. Ogni anno in Italia si verificano circa 3 nuovi casi di epidermolisi bollosa distrofica in neonati nati vivi, con un tasso di incidenza pari a un caso ogni 50.000 neonati ^[118].

Standard of care

Attualmente non esiste una terapia di riferimento per l'epidermolisi bollosa. Le linee guida suggeriscono di trattare le lesioni dei pazienti con creme e unguenti, di utilizzare indumenti morbidi e di trattare ogni soggetto in base alla sintomatologia che presenta. Le lesioni devono essere adeguatamente medicate e trattate farmacologicamente o chirurgicamente a seconda dei casi ^[121].

GLIOBLASTOMA RICORRENTE (RGMB)

Il glioblastoma, o astrocitoma, è una forma aggressiva di neoplasia che colpisce il sistema nervoso centrale e rappresenta il 45% di tutti i tumori di origine cerebrale. Il glioblastoma è tipicamente localizzato a livello encefalico, sebbene si possa manifestare anche nel tronco cerebrale, nel cervelletto e nel midollo spinale. L'insorgenza tipica è in età matura, tuttavia esistono casi di manifestazione precoce in età infantile.

I glioblastomi possono essere classificati come:

- primari**, o *de novo*: forme neoplastiche aggressive e altamente invasive, che non si manifestano in seguito a precedenti lesioni o in seguito ad altre manifestazioni cliniche
- secondari**: forme neoplastiche derivanti dalla progressione dei gliomi di basso grado, ovvero da precedenti lesioni a livello delle cellule della glia.

Indicazione ATMP

DNX-2401 (*tasadenoturev*) è in fase di studio in combinazione con l'inibitore del *checkpoint* cellulare pembrolizumab per il trattamento del glioblastoma ricorrente in pazienti adulti.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

DNX-2401 è un'immunoterapia oncologica a base di *adenovirus* modificato geneticamente, in

grado di replicarsi selettivamente nelle cellule carenti della via del retinoblastoma (Rb), infettando efficacemente le cellule tumorali. L'immunoterapia si trova attualmente in fase III della sperimentazione clinica.

Epidemiologia

La prevalenza italiana del glioblastoma è di un caso ogni 10.000 persone, corrispondente a circa 4979 pazienti affetti [122]. Da un recente studio [123] è emerso che circa il 29,4% dei pazienti affetti da glioblastoma presenti una forma non resecabile. Dunque, il dato di prevalenza stimato per tale sottopopolazione corrisponde a 1.464 pazienti. Considerando il tasso d'incidenza pari a circa un caso ogni 33.000 abitanti [124], applicato nella sottopopolazione analizzata, in Italia si stimano circa 424 nuovi casi di glioblastoma ricorrente non resecabile all'anno.

Standard of care

Le terapie indicate per il trattamento del glioblastoma prevedono un primo approccio a base di resezione chirurgica, seguita da chemioradioterapia concomitante e temozolomide in adiuvante. Molto spesso i pazienti presentano una recidiva in media 7 mesi dopo la diagnosi. Le opzioni terapeutiche in caso di recidiva sono scarse e le terapie salvavita esistenti hanno un'efficacia molto limitata, con una sopravvivenza mediana di soli 6-8 mesi dopo la progressione del tumore. Il blocco del *checkpoint* immunitario mediante anticorpi anti-PD1 o anti-PD-L1 ha migliorato i risultati, tuttavia dimostrando un limite se somministrato in monoterapia per il glioblastoma. L'uso in combinazione con tasadenoturev ha dimostrato ottimi risultati in termini di efficacia per il trattamento del glioblastoma ricorrente non resecabile [125].

IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE LEGATA AL CROMOSOMA X (XSCID)

L'immunodeficienza combinata grave (SCID) è un'immunodeficienza primitiva caratterizzata da deficit combinato umorale e cellulare. La variante X-SCID1 autosomica recessiva legata al cromosoma X è la più comune, ed è caratterizzata da mutazioni a carico del gene *IL2RG*, codificante per una proteina necessaria per la crescita e la maturazione corretta dei linfociti. Ad oggi, sono riconosciute oltre 300 mutazioni a carico di questo gene [126]. Nella forma di immunodeficienza combinata, le mutazioni geniche avvengono sia sul cromosoma X che sul cromosoma Y.

La XSCID è caratterizzata dall'assenza o da un numero ridotto di linfociti T, linfociti B e cellule NK. La maggior parte dei neonati sviluppa infezioni opportunistiche nei primi 3 mesi di vita. La patologia si distingue in 4 diversi fenotipi [127]:

- B cell + e NK cell -
- B cell - e NK cell +
- B cell - e NK cell -
- B cell + e NK cell +

Indicazione ATMP

MB-107 è in studio per il trattamento dell'immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X in neonati con età media di 3 mesi di vita.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

MB-107 è una terapia autologa a base di vettore lentivirale impiegato per la trasfezione del gene gamma c umano in cellule CD34+ prelevate dal midollo osseo del paziente, funzionalizzate e somministrate successivamente. La terapia si trova attualmente in fase II della sperimentazione clinica.

Epidemiologia

Data l'età d'insorgenza molto bassa e l'alta mortalità (entro il primo anno di vita se non adeguatamente trattato ^[128]), la prevalenza della XSCID non è stimabile. Ogni anno in Italia si stimano circa 8 nuovi casi di immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X, con un'incidenza pari a circa un caso ogni 50.000 neonati ^[129].

Standard of care

I trattamenti per l'immunodeficienza grave combinata variano in base alla condizione del paziente, che in ogni caso deve restare in isolamento inverso. Un primo approccio prevede l'uso di immunoglobuline, antibiotici (compresa la profilassi per *P. jirovecii*) e antimicotici, come terapia preventiva contro le infezioni. Nel 90-100% dei casi, i neonati affetti da SCID subiscono il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatori con il medesimo HLA, o in alternativa aploidentiche, combinate con colture di leucociti compatibili per ripristinare l'immunità. I pazienti trapiantati entro 3 mesi dalla diagnosi hanno un sopravvivenza pari al 96%. Per i pazienti con deficit di adenosin-deaminasi non sottoposti a trapianto di cellule staminali esistono trattamenti a base di adenosin-deaminasi bovina PEGilata ^[127]. La terapia genica potrebbe aprire una nuova frontiera nel trattamento della SCID ^[130].

INFEZIONI VIRALI (BK, CITOMEGALOVIRUS, HERPES VIRUS UMANO-6, VIRUS DI EPSTEIN BARR E/O ADENOVIRUS) POST-HSCT ALLOGENICO

Le infezioni virali post trapianto ematopoietico (HSCT) allogenico sono infezioni opportunistiche che si manifestano in seguito al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, aumentando il rischio di morbilità e mortalità. Tali infezioni si manifestano tra l'1 e il 5% dei 14mila pazienti europei sottoposti a trapianto, con un tasso di mortalità che rasenta il 40%. L'insorgenza delle infezioni virali è correlata all'immunosoppressione che viene praticata nel paziente, al fine di evitare il rigetto da trapianto o *Graft versus Host Disease* (GvHD).

Le infezioni virali maggiormente rilevate nei pazienti post HSCT allogenico sono causate da:

Adenovirus

BK virus

- Citomegalovirus
- Epstein-Barr virus
- Herpes virus umano 6
- JC virus

Indicazione ATMP

Posoleucel è in fase di studio per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici sottoposti a HSCT allogenico con manifestate infezioni virali opportunistiche, refrattarie al trattamento.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Posoleucel è una terapia cellulare a base di cellule T multivirus specifiche, generate da donatori sani HLA-matched. Attualmente il trattamento si trova nella fase III dello studio clinico.

Epidemiologia

Data la variabilità dell'insorgenza e la mortalità elevata (a pochi mesi dal trapianto se non tempestivamente trattate), la prevalenza delle infezioni virali post HSCT allogenico non è stimabile. Secondo un recente studio, i pazienti sottoposti a trapianto ematopoietico che vanno incontro ad infezione sono circa il 68,2% ^[131]. In Italia si stimano circa 1299 nuovi casi di infezioni virali ogni anno.

Standard of care

Attualmente non esistono terapie specifiche antivirali per trattare le infezioni post HSCT allogenico. L'*unmet need* è molto elevato, e le nuove terapie a base di cellule T funzionalizzate risultano essenziali per arricchire un portfolio terapeutico limitato e scarsamente efficace.

MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO IIIA (SINDROME DI SAN FILIPPO)

La mucopolisaccaridosi di tipo IIIA, o Sindrome di San Filippo, è una malattia genetica autosomica recessiva caratterizzata da alterazioni dell'omeostasi lisosomiale con conseguente accumulo a livello dei lisosomi. La sindrome è correlata al mancato smaltimento di uno zucchero, chiamato eparansolfato (HS), molecola appartenente alla classe dei glicosaminoglicani (GAG), attiva a livello cerebrale.

La mucopolisaccaridosi di tipo III è presente in 4 diverse varianti (A, B, C o D) a seconda del gene mutato, che causa un deficit in uno degli enzimi coinvolti nella degradazione dell'eparansolfato, a seconda della tipologia:

- Eparan-sulfamidasi (tipo A)
- N-acetil-alfa-glucosaminidasi (tipo B)
- Acetil-CoA-alfa-glucosaminide-N-acetiltransferasi (tipo C)
- N-acetilglucosamina-6-solfato-solfatasi (tipo D)

Indicazione ATMP

Rebisufligene etisparvovec è in fase di studio per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IIIA in pazienti in età infantile e adolescenti.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

ABO 102 (*rebisufligene etisparvovec*) è una terapia genica a base di vettore adenovirale di sierotipo 9, codificante per N-sulfoglucosamin-sulfoidrolasi (SGSH). Attualmente la terapia è in fase III dello sviluppo clinico.

Epidemiologia

La prevalenza italiana della mucopolisaccaridosi di tipo IIIA è di un caso ogni 70.000 persone, dunque, si stima che i pazienti affetti da questa patologia, in Italia, siano circa 126 ^[132]. Ogni anno in Italia si verificano circa 32 nuovi casi di mucopolisaccaridosi di tipo IIIA, con un'incidenza pari a circa un caso ogni 278.000 abitanti ^[133].

Standard of care

Attualmente non esistono terapie standard per la mucopolisaccaridosi di tipo IIIA, tuttavia è possibile agire sulla sintomatologia con un approccio multidisciplinare. La terapia genica costituisce di fatto un'alternativa necessaria per i pazienti affetti da questa patologia ^[126].

APPENDICE II - SINTESI DEGLI INPUT DEL MODELLO DI PREVISIONE DI SPESA 2024-2028

TABELLA 7.6 • Sintesi degli input del modello di previsione di spesa

| N | PATOLOGIA | ATMP (PRINCIPIO ATTIVO) | SITUAZIONE FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO | DATA CHMP (*STIMA) | GU (*STIMA) | Stima produzione effetti economici |
|---|---|--|--|--------------------|--------------|------------------------------------|
| 1 | Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1 | Zolgensma (<i>onasemnogene abeparvovec</i>) | H ^[134] | MARZO 2020 | MARZO 2021 | in corso |
| 2 | Anemia di Fanconi di tipo A | RP-L102 (<i>mozafancogene autotemcel</i>) | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | S2 2027 |
| 3 | Carcinoma della vescica ad alto grado non-uscoloinvasivo | nadofaragene firadenovec | Fase III | S2 2024* | S2 2025* | S1 2026 |
| 4 | Deficit dell'enzima AADC | Upstaza (former AAV-hAADC gene therapy) (<i>eladocogene exuparvovec</i>) | ISTRUTTORIA CPR | MAGGIO 2022 | S2 2023* | S1 2024 |
| 5 | Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (wet AMD) | ADVM-022 (<i>ixoberogene soroparvovec</i>) | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | S2 2027 |
| 6 | Distrofia muscolare di Duchenne | SRP-9001 (<i>delandistrogene moxeparvovec</i>) | Fase III | S1 2025* | S1 2026* | S2 2026 |
| | | PF-06939926 | Fase III | S1 2025* | S1 2026* | |
| 7 | Distrofie retiniche mutazione gene RPE65 | Luxturna (<i>voretigene neparvovec</i>) | H ^[139] | SETTEMBRE 2018 | GENNAIO 2021 | in corso |
| 8 | Emofilia A | Roctavian (<i>valoctocogene roxaparvovec</i>) | ISTRUTTORIA CPR | GIUGNO 2022 | S2 2023* | S1 2024 |
| | | SPK-8011 (<i>FVIII umano AAV-LK03 veicolato</i>) | Fase II | S1 2025* | S1 2026* | |
| | | SPK-8016 | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | |
| | | Giroctocogene fitelparvovec | Fase III | S2 2024* | S2 2025* | |

| PREVALENZA | INCIDENZA | Tasso trattamento anno 1 | Tasso trattamento anno 2/3 | Prezzo | Razionale Prezzo |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|--|
| N.A. | 40 ^[135] | 60% | 60% | 1.945.000 € ^[134] | prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5%+5% |
| 292 ^[104] | 175 ^[103] | 20% | 20% | 1.945.000 € | prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5%+5% |
| 235.200 ^[110] | 14.826 ^[110] | 5% | 5% | 85.000 € ^[102] | Media prezzo atteso farmaci oncologici |
| N.A. | 1 ^[136] | 100% | 100% | 2.875.000 € | prezzo GU Libmeldy al netto delle riduzioni 5%+5% |
| 326.418 ^[112] | 3.849 ^[115] | 5% | 5% | 25.000 € | Costo massimo per 3 anni di trattamento con SOC per 2 occhi trattati |
| 68 ^[137] | 41 ^[138] | 20% | 30% | 1.945.000 € | prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5%+5% |
| 25 ^[137] | 4 ^[140] | 60% | 60% | 720.000 € ^[139] | prezzo GU Luxturna per 2 occhi trattati |
| 1.850 ^[137] | 41 ^[141] | 3% | 5%/10% | 1.945.000 € | prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5%+5% |

| N | PATOLOGIA | ATMP (PRINCIPIO ATTIVO) | SITUAZIONE FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO | DATA CHMP (*STIMA) | GU (*STIMA) | Stima produzione effetti economici |
|----|---|--|--|--------------------|-------------|------------------------------------|
| 9 | Emofilia B | <i>fidanacogene elaparvovec</i> | Valutazione CAT | S2 2024* | S2 2025* | S2 2024 |
| | | <i>etranacogene dezaparvovec</i> | APPROFONDIMENTO CTS | DICEMBRE 2022 | S1 2024* | |
| 10 | Epidermolisi bollosa distrofica | <i>KB103 (beremagene geperpavec)</i> | Fase III | S2 2024* | S2 2025* | S1 2026 |
| 11 | Glioblastoma ricorrente (per pazienti per i quali non è possibile/consigliabile una resezione totale lorda) | DNX-2401 (<i>tasadenoturev</i>) | Fase III | S1 2025* | S1 2026* | S2 2026 |
| 12 | Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) | Strimvelis (<i>CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano</i>) | H ^[143] | APRILE 2016 | APRILE 2016 | in corso |
| 13 | Immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X (XSCID) nei neonati appena diagnosticati | MB-107 | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | S2 2027 |
| 14 | Infezioni virali (BK, citomegalovirus, herpes virus umano-6, virus di Epstein Barr e/o adenovirus) post-HSCT allogenico | <i>posoleucl</i> | Fase III | S1 2025* | S1 2026* | S2 2026 |
| 15 | Leucemia linfocitica cronica (CLL) | TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>) | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | S2 2027 |
| | | Zamtocabtagene autoleucl | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | S2 2027 |
| 16 | Leucodistrofia metacromatica (MLD) | Libmeldy (former OTL-200) (<i>CD34+ trasdotte con vettore per ARSA</i>) | H ^[145] | OTTOBRE 2020 | APRILE 2022 | in corso |

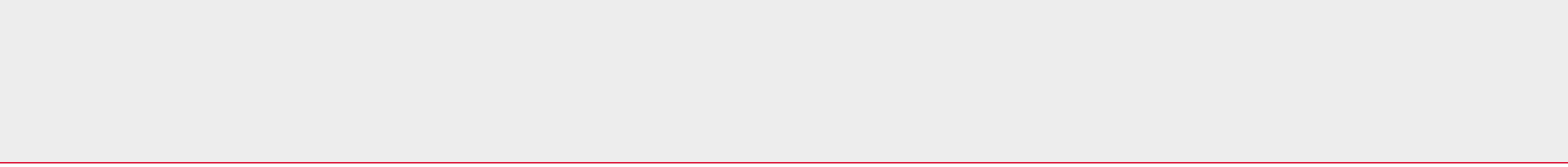
| PREVALENZA | INCIDENZA | Tasso trattamento anno 1 | Tasso trattamento anno 2/3 | Prezzo | Razionale Prezzo |
|------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|---|
| 314 ^[137] | 7 ^[141] | 5% | 10% | 1.945.000 € | prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5%+5% |
| 500 ^[120] | 3 ^[118] | 60% | 60% | 404.574 € ^[142] | prezzo FDA ridotto del 22% al tasso di cambio annuale medio €/€ |
| 1.464 ^[122] | 424 ^[124] | 60% | 60% | 85.000 € ^[102] | Media prezzo atteso farmaci oncologici |
| N.A. | 2 ^[144] | 100% | 100% | 536.085 € ^[143] | prezzo GU Strimvelis |
| N.A. | 8 ^[129] | 60% | 100% | 536.085 € | prezzo GU Strimvelis |
| N.A. | 1.299 ^[131] | 10% | 10% | 335.667 € | media del prezzo di Kymriah e Yescarta e Tecartus |
| N.A. | 156 ^[5] | 20% | 20% | 335.667 € | media del prezzo di Kymriah e Yescarta e Tecartus |
| N.A. | 2 ^[5] | 100% | 100% | 2.875.000 € ^[145] | prezzo GU Libmeldy al netto delle riduzioni 5%+5% |

| N | PATOLOGIA | ATMP (PRINCIPIO ATTIVO) | SITUAZIONE FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO | DATA CHMP (*STIMA) | GU (*STIMA) | Stima produzione effetti economici |
|----|--|---|--|--------------------|---------------|------------------------------------|
| 17 | Linfoma a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL) | ARI-0001 | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | in corso |
| | | Kymriah (<i>tisagenlecleucel</i>) | H ^[146] | GIUGNO 2018 | AGOSTO 2019 | |
| | | Yescarta (<i>axicabtagene ciloleucel</i>) | H ^[147] | GIUGNO 2018 | NOVEMBRE 2019 | |
| | | Breyanzi (Liso-cel, <i>lisocabtagene maraleucel</i>) | ISTRUTTORIA CPR | GENNAIO 2022 | S2 2023* | |
| | | TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>) | Fase II | S1 2025* | S1 2026* | |
| | | Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucel</i>) | ISTRUTTORIA CPR | SETTEMBRE 2022 | S2 2023* | |
| | | Zamtocabtagene autoleucel | Fase II | S1 2025* | S1 2026* | |
| 18 | Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare) | TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>) | Fase II | S1 2025* | S1 2026* | in corso |
| | | Kymriah (Linf. Follicolare) | H [148] | APRILE 2022 | LUGLIO 2023 | |
| | | Yescarta (Linf. Follicolare) | ISTRUTTORIA CPR | MAGGIO 2022 | S2 2023* | |
| | | Breyanzi (Liso-cel, <i>lisocabtagene maraleucel</i>) | ISTRUTTORIA CPR | GENNAIO 2022 | S2 2023* | |
| | | Zamtocabtagene autoleucel | Fase II | S1 2025* | S1 2026* | |
| | | Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucel</i>) | H ^[149] | OTTOBRE 2020 | MARZO 2022 | |
| 19 | Malattia di Pompe | SPK-3006 | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | S2 2027 |
| 20 | Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTLD) positiva a Epstein Barr Virus | Tabelecleucel | VALUTAZIONE CTS | OTTOBRE 2022 | S1 2024* | S2 2024 |

| PREVALENZA | INCIDENZA | Tasso trattamento anno 1 | Tasso trattamento anno 2/3 | Prezzo | Razionale Prezzo |
|------------|----------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------|--|
| N.A. | 740 ^[137] | 30% | 30% | 335.667 € | media del prezzo di Kymriah e Yescarta e Tecartus |
| N.A. | 728 ^[137] | 20% | 20% | 335.667 € | media del prezzo di Kymriah e Yescarta e Tecartus |
| N.A. | 166 ^[150] | 20% | 20% | 335.667 € | media del prezzo di Kymriah e Yescarta e Tecartus |
| N.A. | 33 ^[136] | 60% | 60% | 335.667 € | media del prezzo di Kymriah e Yescarta e Tecartus |

| N | PATOLOGIA | ATMP (PRINCIPIO ATTIVO) | SITUAZIONE FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO | DATA CHMP (*STIMA) | GU (*STIMA) | Stima produzione effetti economici |
|----|--|---|--|-----------------------|----------------|---|
| 21 | Mieloma multiplo | Abecma (Ide-cel, idecabtagene vicleucel) | CLASSE C ^[151] | GIUGNO 2021 | | S1 2024 |
| | | Carykti (ciltacabtagene autoleucel) | VALUTAZIONE CTS | MARZO 2022 | S2 2023* | |
| | | PHE885 (BCMA CAR-T) | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | |
| 22 | Miopatia miotubulare X-linked | AT132 (resamirigene bilparvovec) | Fase II | S1 2026* | S1 2027* | S2 2027 |
| 23 | Mucopolisaccaridosi di tipo IIIA (Sindrome di San Filippo) | ABO 102 (rebisuflligene etisparvovec) | Fase III | S1 2025* | S1 2026* | S2 2026 |
| 24 | Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR | AAV5-RPGR (botaretigene sparoparvovec) | Fase III | S1 2025* | S1 2026* | S2 2026 |
| 25 | Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) | OTL-103 (CD34+ trasdotte con vettore per WAS) | Fase III | S1 2025* | S1 2026* | S2 2026 |

| PREVALENZA | INCIDENZA | Tasso trattamento anno 1 | Tasso trattamento anno 2/3 | Prezzo | Razionale Prezzo |
|----------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------|--|
| N.A. | 1.800 ^[137] | 10% | 10% | 335.667 € | media del prezzo di Kymriah e Yescarta e Tecartus |
| N.A. | 4 ^[152] | 100% | 100% | 1.945.000 € | prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5%+5% |
| 126 ^[132] | 32 ^[133] | 20% | 20% | 536.085 € | prezzo GU Strimvelis |
| 255 ^[137] | 50 ^[137] | 60% | 60% | 720.000 € | prezzo GU Luxturna per 2 occhi trattati |
| 13 ^[137] | 1 ^[153] | 100% | 100% | 594.000 € | prezzo GU Strimvelis |



8. CONCLUSIONI

Gli ATMP sono caratterizzati da innovatività del processo produttivo, da incertezza su dimensione e durabilità degli effetti, da disallineamento strutturale tra costi e benefici/costi evitati e spesso da processi assistenziali ed organizzativi complessi.

1. Innovatività del processo produttivo

Gli ATMP giocano un ruolo importante nel contesto italiano rispetto al tema dell'innovazione. Per quanto le condizioni di accesso debbano essere definite sulla base del valore in termini di produzione di salute, della coerenza tra valore e costo unitario e della coerenza tra impatto complessivo sulla spesa e risorse disponibili, è importante valorizzare gli investimenti effettuati, i processi di collaborazione pubblico/privato, il coinvolgimento di centri italiani nell'attività di ricerca sviluppo.

2. Valutazione della coerenza tra valore e costo

L'accesso dei farmaci e, in particolare, degli ATMP, è un tema caratterizzato da particolare complessità. Gli ATMP presentano spesso un costo importante a breve e costi evitati / benefici nel lungo periodo. È quindi importante che nella valutazione della coerenza tra costo e valore e, nello specifico, nella valutazione costo-efficacia, venga adottato un orizzonte temporale di lungo periodo, che, pur nell'incertezza, consenta di cogliere gli effetti presunti della terapia.

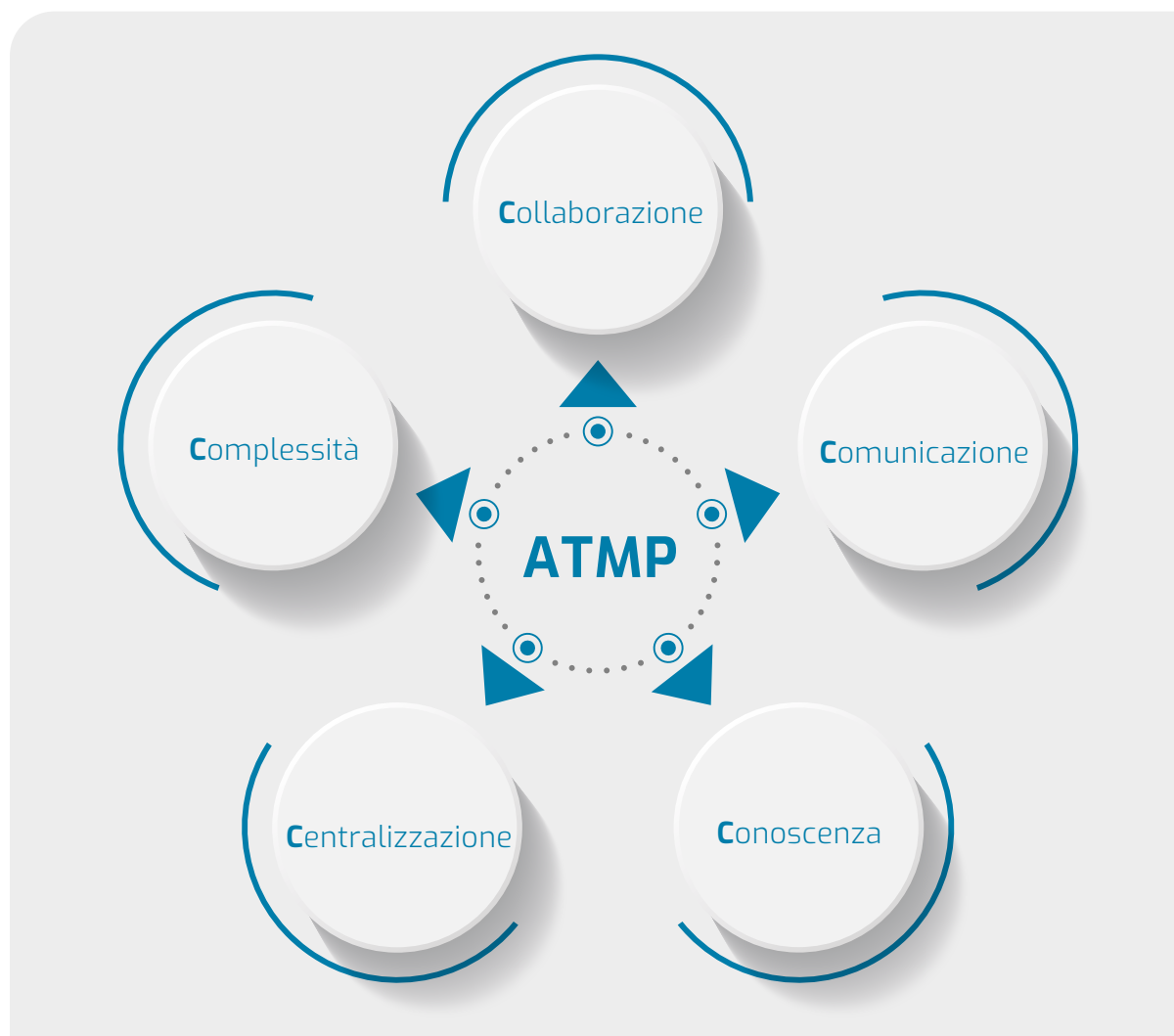
3. Impatto finanziario organizzativo

Gli ATMP generano un importante impatto sulla spesa nel breve periodo. È importante trovare soluzioni per riattivare forme di pagamento rateizzato, che consentano di ridurre tale impatto nel breve periodo, senza aumentare in modo eccessivo l'incertezza finanziaria per i pagatori. Esistono poi ormai evidenze che gli ATMP possono avere un impatto organizzativo rilevante sia sulle aziende sanitarie che le erogano sia nella gestione del percorso, dalla individuazione delle condizioni di eleggibilità al *follow-up*. La creazione delle condizioni abilitanti l'accesso (individuazione dei centri, disegno della rete, preparazione dei momenti essenziali di gestione del percorso, predisposizione delle risorse necessarie per la gestione dell'impatto organizzativo) dovrebbe essere programmata con anticipo, in modo che regioni ed aziende sanitarie siano pronte al momento dell'approvazione del rimborso.

Diviene quindi importante, oltre alla discussione ormai in corso sulla sostenibilità degli ATMP, da una parte conoscere ed anticipare ciò che la ricerca sta portando in termini di nuove prospettive, sfide ed opportunità, nonché lo stato di avanzamento delle sperimentazioni, dall'altra capire come ottimizzare l'arrivo delle terapie avanzate nel contesto regionale in termini di programmazione nazionale e successivamente a livello regionale. Non da ultimo, nel portare avanti questi temi di discussione, non si può tralasciare il ruolo chiave di tutti i portatori di interesse, inclusi i pazienti in termini di informazione, comunicazione e coinvolgimento nei processi di valutazione, identificazione dei centri ed effetti delle decisioni sui percorsi e sulla mobilità.

Tali raccomandazioni si inquadrano in un quadro di riferimento che il Comitato Direttivo di ATMP ha definito come che il *framework* delle cinque C (complessità, collaborazione, comunicazione, conoscenza, centralizzazione). Tale *framework* di fatto riassume i contenuti del presente Report e, in particolare, gli spunti / raccomandazioni venuti dalle iniziative del Regional ATMP Forum e dal Patient ATMP Forum.

FIGURA 8.1 • Le 5 C degli ATMP



Complessità

La complessità degli ATMP è da intendersi sotto una triplice veste:

- farmacologica**, in quanto gli ATMP spesso presentano caratteristiche intrinseche che li differenziano gli uni dagli altri sotto il profilo di effetti clinici, farmacologici e/o farmacodinamici
- organizzativa** che richiede di guardare agli ATMP non come semplici medicinali, ma come tecnologie che si inseriscono in un percorso complesso dalla identificazione della eleggibilità al trattamento e alla gestione del *follow-up*;
- economico-finanziaria**, che richiede una particolare attenzione alla coerenza tra costo e valore, una riconsiderazione di forme di pagamento rateizzato e l'individuazione di un sistema di finanziamento che consenta di remunerare le attività implicate nel percorso, sia quelle tariffate (verificando la coerenza tra costo e tariffa, per quanto gli stessi non debbano necessariamente coincidere), sia quelle per le quali non è previsto un finanziamento a tariffa e dunque è possibile ipotizzare un finanziamento a funzione, basato sui costi di gestione al netto di quelli sostenuti per gli ATMP.

Conoscenza

Strettamente connessa al concetto di complessità degli ATMP è l'importanza del tema della conoscenza. Tale tema è declinabile in conoscenza del percorso in cui gli ATMP sono inseriti, e della epidemiologia. Occorre qui rammentare l'importanza dei dati già disponibili all'interno delle singole aziende sanitarie che necessitano sia di interventi di omogeneizzazione e standardizzazione per poter essere utilizzati a fini programmatici, sia di specificazione e condivisione di adeguati sistemi di identificazione della popolazione eleggibile al trattamento e dei relativi percorsi di cura esistenti per la popolazione *target*, oltre ovviamente alla interoperabilità tra dati amministrativi (regionali e derivanti da registro farmaci) ed eventuali altri *database* (es. registri di patologia o cartelle cliniche informatizzate).

Comunicazione

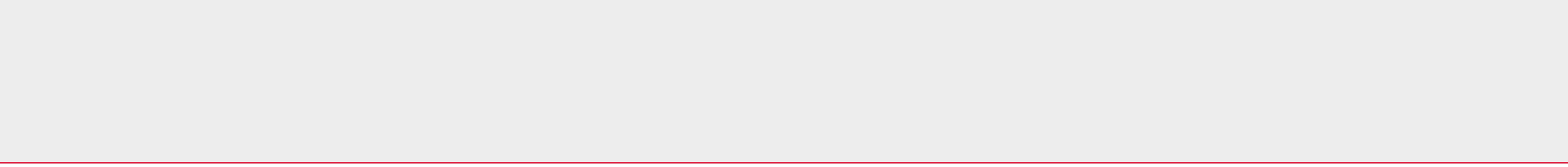
Ai fini di una buona programmazione e di un adeguato utilizzo degli ATMP risulta importante promuovere, valorizzare e, se necessario, formalizzare un *network* di comunicazione. Sebbene già esista una comunicazione informale tra le aziende sanitarie, proprio per garantire un'uniformità di gestione e trattamento, risulta opportuna l'identificazione di un luogo di condivisione dei dati, che favorisca il dialogo tra i diversi *stakeholder* coinvolti su ATMP. Oltre alla comunicazione tra soggetti istituzionali e i portatori di interesse, è molto rilevante la comunicazione a pazienti e cittadini, in modo che siano chiare le regole di eventuale prioritizzazione delle terapie (es. qualificazione di innovatività) e di eleggibilità al trattamento, e vi sia una diffusa consapevolezza sugli effetti attesi degli ATMP in termini di efficacia, profilo di rischio ed impatto organizzativo.

Collaborazione

Comunicazione e dialogo da soli non bastano. Affinché la programmazione e la gestione degli ATMP sia efficace ed efficiente è necessaria un approccio collaborativo a più livelli, nazionale, regionale e locale, valorizzando tutte le iniziative: dall'esperienza delle aziende sanitarie in cui è stata fatta sperimentazione clinica, a iniziative regionali avanzate di gestione dei flussi informativi. È inoltre importante promuovere ogni forma di collaborazione tra soggetti istituzionali e *stakeholder* affinché il sistema sanitario sia preparato a gestire l'ingresso di ATMP.

Centralizzazione

In generale si riconosce che l'autonomia regionale sia un valore per il SSN, purché spinga verso soluzioni innovative di gestione e non produca importanti differenze nell'accesso alle prestazioni. Si osserva però che un fronte su cui intervenire, in ottica di semplificazione, è rappresentato dalla centralizzazione di alcuni processi critici, con particolare focus su acquisti di ATMP infungibili e gestione del Fondo Farmaci Innovativi. Per il secondo aspetto sono state individuate due opzioni: un'erogazione diretta ai centri sulla base dell'uso di ATMP o un approccio più programmato con acconto e saldo. In entrambi i casi è importante un attento monitoraggio dell'appropriatezza d'uso. Nel secondo caso è poi essenziale una buona previsione sull'uso atteso di ATMP da parte dei diversi centri.



9. RINGRAZIAMENTI

Il team di ATMP Forum desidera esprimere i ringraziamenti più sinceri a tutti coloro che, in varie forme, hanno partecipato alle attività svolte durante l'anno appena passato (incontri, *survey*, interviste, verifica di informazioni) e che hanno permesso la costruzione e redazione del presente Report.

Si ringrazia per la collaborazione: l'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** ed in particolare il Settore HTA ed economia del farmaco, l'**Associazione nazionale di Federchimica per lo sviluppo delle biotecnologie (Assobiotec)**, l'**Associazione Lampada di Aladino con la Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)**, la **Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)** e la **Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO)**.

Inoltre, si ringrazia:

| | |
|---------------------------|---|
| Antonio Addis | <i>Responsabile Unità di epidemiologia del farmaco, Servizio sanitario</i> |
| Alessandro Aiuti | <i>Vice-direttore, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET)</i> |
| Eva Alessi | <i>Funzionario statistico, Settore HTA, Area Strategia ed Economia del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco</i> |
| Fabio Amanti | <i>Relazioni istituzionali, Parent Project APS</i> |
| Assia Andrao | <i>Presidente Retina Italia ODV</i> |
| Emanuele Angelucci | <i>Direttore UO Ematologia e terapie cellulari, Direttore Programma Trapianti, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Vice-Presidente Società Italiana di Ematologia (SIE)</i> |
| Simona Barbaglia | <i>Accademia del Paziente Esperto EUPATI Onlus</i> |
| Roberta Battini | <i>Responsabile UO Neuropsichiatria infantile e Coordinatrice del team neuromuscolare, IRCCS Stella Maris, Calambrone (PI)</i> |
| Felice Bombaci | <i>Referente Nazionale ALL pazienti</i> |
| Francesca Bonifazi | <i>Direttore del Programma Dipartimentale Terapie Cellulari Avanzate IRCCS AOU Bologna</i> |
| Anna Borrelli | <i>Direttore Sanitario, AOU Federico II, Napoli</i> |
| Alberto Bortolami | <i>Direzione farmaceutico, protesica, dispositivi medici, Regione Veneto</i> |

| | |
|-------------------------------|--|
| Andrea Caprodossi | <i>Dirigente, Assistenza farmaceutica, protesica, dispositivi medici, Regione Marche</i> |
| Jacopo Casiraghi | <i>Referente Area Psicologia Clinica, Centro Clinico NeMO, UOC Neuroriabilitazione, Università degli Studi di Milano</i> |
| Giancarlo Castaman | <i>Direttore SOD Malattie Emorragiche e della Coagulazione, AOU Careggi, Firenze</i> |
| Arturo Cavaliere | <i>Presidente SIFO</i> |
| Michele Cecchi | <i>Direttore UOC Farmacia Ospedaliera, AOU Careggi, Firenze</i> |
| Tiziana Corsetti | <i>Direttore SC Farmacia Ospedaliera Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma</i> |
| Ilaria Cutini | <i>Dirigente Medico Terapie Cellulari, AOU Careggi, Firenze</i> |
| Raimondo De Cristofaro | <i>Direttore UOSD Malattie emorragiche e trombotiche, Policlinico Universitario Fondazione A. Gemelli, Roma</i> |
| Roberta Di Turi | <i>Direttore UOC Farmacia Ospedaliera e UOCI Assistenza Farmaceutica Territoriale ASL ROMA 3 e membro CT regionale, Regione Lazio</i> |
| Marco Elefanti | <i>Direttore Generale Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS</i> |
| Franca Fagioli | <i>Direttore Rete Oncologica Pediatrica, Direttore Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino Regina Margherita; Direttore S.C. Oncoematologia Pediatrica; Professore Ordinario di Pediatria, Università degli Studi di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita</i> |
| Emanuela Foglia | <i>Ricercatrice, Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, LIUC, Università Carlo Cattaneo, Castellanza (VA)</i> |
| Monica Foniciello | <i>Dirigente Ufficio Programmazione e verifica attività specialistiche, libera professione e governo delle liste di attesa, Area rete ospedaliera specialistica, Direzione regionale salute e integrazione sociosanitaria, Regione Lazio Eenia</i> |
| Michela Franzin | <i>Direttore SC Farmacia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo</i> |
| Giulio Gallera | <i>Componente III Commissione Sanità e Presidente Commissione speciale PNRR, Consiglio Regionale della Lombardia</i> |
| Maria Luisa Gargiulo | <i>Psicologa, psicoterapeuta</i> |
| Gaspare Guglielmi | <i>Direttore UOC Farmacia Ospedaliera, AORN A. Cardarelli, Napoli</i> |
| Claudio Jommi | <i>Professore di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale. Membro del Comitato Direttivo ATMP Forum</i> |
| Vito Ladisa | <i>Direttore Farmacia Ospedaliera, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano</i> |

| | |
|---------------------------------|---|
| Marilena Lastella | <i>Dirigente Sanitario Farmacista, Settore HTA ed Economia del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco</i> |
| Sebastiano Licciardello | <i>Caregiver di un paziente affetto da deficit di AADC</i> |
| Lorella Lombardozi | <i>Dirigente, Area Politiche del farmaco, Regione Lazio</i> |
| Angelo Lupi | <i>Segretario generale FedEmo</i> |
| Anna Lisa Mandorino | <i>Mandorino Segretaria Generale, Cittadinanzattiva APS egt Segretariagraen</i> |
| Domenico Manna | <i>Regional Access Manager, CSL Behring</i> |
| Maria Francesca Mansueto | <i>Psicologa e psicoterapeuta familiare</i> |
| Andrea Marcellusi | <i>Vicepresidente "Accademia del Paziente Esperto" EUPATI</i> |
| Emanuele Monti | <i>Componente III Commissione Sanità, Consiglio Regionale della Lombardia</i> |
| Carlo Nicora | <i>Vice-presidente FIASO e Direttore Generale Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</i> |
| Lisa Noja | <i>Componente III Commissione Sanità, Consiglio Regionale della Lombardia; già membro XII Commissione Affari Sociali, XVIII Legislatura</i> |
| Emanuela Omodeo Salè | <i>Direttore SC Farmacia Ospedaliera, IRCCS Istituto Europeo Oncologico, Milano</i> |
| Anita Pallara | <i>Presidente, Famiglie SMA</i> |
| Marika Pane | <i>Direttore del Centro Clinico NeMO Pediatrico, Policlinico Universitario Fondazione A. Gemelli, Roma</i> |
| Marcello Pani | <i>Direttore Farmacia Ospedaliera, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli e Segretario Nazionale SIFO</i> |
| Massimiliano Petrini | <i>Persona Qualificata ed Assicuratore Qualità, Cell Factor, IRCCS IRST Meldola (FC)</i> |
| Davide Petruzzelli | <i>Presidente, La Lampada di Aladino ETS, Coordinatore Nazionale F.A.V.O. Neoplasie Ematologiche</i> |
| Maria Grazia Proscia | <i>Government Affairs Manager. Federchimica-Assobiotec</i> |
| Franco Rapisarda | <i>Coordinatore dell'Area Scientifico-Culturale Terapie avanzate, Biotecnologie, Farmacogenetica e Farmacogenomica, SIFO</i> |
| Roberto Ravasio | <i>HEOR & RWE Lead, Pharmalex Italy</i> |

| | |
|---------------------------------|--|
| Federica Ricci | <i>Neuropsichiatra Infantile, Ricercatrice, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita</i> |
| Laura Ridolfi | <i>FF SC Oncologia Clinica e sperimentale, immunoterapia e tumori rari, IRCCS IRST Meldola (FC)</i> |
| Franco Ripa | <i>Direttore Programmazione dei servizi sanitari e socio sanitari, Regione Piemonte</i> |
| Pia Rivetti di Val Cervo | <i>PhD, Settore HTA, Area Strategia ed Economia del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco</i> |
| Laura Romano | <i>Referente relazioni con i pazienti e con le Associazioni in Rete, Telethon</i> |
| Paola Rossi | <i>Dirigente, Direzione Centrale Salute, Politiche sociali e Disabilità – Assistenza farmaceutica, Regione Autonoma Friuli Venezia-Giulia</i> |
| Elvio Rossini | <i>MBA Candidate, SDA Bocconi; Già Market Access Analyst, Pharmalex Italy</i> |
| Giulia Sangiorgi Cellini | <i>Farmacista Dirigente, Dip. Farmaceutico Interaziendale AUSL-AOU di Bologna</i> |
| Annalisa Scopinaro | <i>Presidente, UNIAMO</i> |
| Alessandra Stancari | <i>Direttore UOC Farmacia Clinica, IRCCS AOU Bologna</i> |
| Alessandro Stecco | <i>Presidente IV Commissione Sanità; assistenza; servizi sociali; politiche degli anziani, Consiglio Regionale del Piemonte</i> |
| Francesco Trotta | <i>Direttore, Settore HTA, Area Strategia ed Economia del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco</i> |

10. INDICE DELLE FIGURE

| | | |
|--------------------|---|-----------|
| FIGURA 2.1 | Meccanismo d'azione di CRISPR-Cas9 | 21 |
| FIGURA 2.2 | Funzionamento del prime editing | 24 |
| FIGURA 2.3 | Rappresentazione grafica delle differenze tra le 4 generazioni di CAR-T | 30 |
| FIGURA 2.4 | Sperimentazioni autorizzate per anno tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2022: parere unico favorevole rilasciato dal comitato etico del centro coordinatore; a partire dal 2013: autorizzazione rilasciata da AIFA (Fonte: La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia 20° Rapporto Nazionale - Anno 2023) | 35 |
| FIGURA 2.5 | Numero sperimentazioni cliniche autorizzate per ATMP negli anni 2013-2022 | 38 |
| FIGURA 4.1 | <i>Flow chart</i> dei farmaci ATMP con autorizzazione della Commissione Europea inclusi nell'analisi | 66 |
| FIGURA 4.2 | Classificazione per tipologia di terapia avanzata degli 8 ATMP rimborsati in Italia | 70 |
| FIGURA 4.3 | Trend mensile di spesa e consumi totali e suddivisi per terapie CAR-T e non, per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6, anni 2019-2022) | 72 |
| FIGURA 4.4 | Quota di spesa annuale per i farmaci ATMP afferenti o meno al fondo dei farmaci innovativi negli anni 2019-2022 (n=6 ATMP con 7 indicazioni). | 74 |
| FIGURA 4.5 | Correlazione tra la popolazione residente del 2022 (Fonte ISTAT) e il consumo annuale del 2021 e 2022 per regione per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6) | 79 |
| FIGURA 4.6 | Correlazione del costo terapia con il numero di pazienti stimato al secondo anno e l'anno di autorizzazione CE per i 17 farmaci ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo | 79 |
| FIGURA 4.7 | Tempistiche di sviluppo clinico, valutazioni delle agenzie regolatorie e accesso al territorio per i 17 ATMP autorizzati a livello europeo e sottomessi in AIFA per l'ammissione alla rimborsabilità | 80 |
| FIGURA 4.8 | Istogramma per principio attivo delle tempistiche di sviluppo clinico, valutazione delle agenzie regolatorie e accesso al territorio per i 17 ATMP autorizzati a livello europeo e sottomessi in AIFA (ordinate per anno di autorizzazione CE) | 83 |
| FIGURA 4.9 | Curva di Kaplan-Meier del tempo all'accesso al territorio per regione per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6) | 84 |
| FIGURA 4.10 | Tempo medio in giorni dell'accesso al territorio per regione (ordinate per mediana) per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6) | 86 |

| | | |
|-------------------|--|------------|
| FIGURA 5.1 | Responder suddivisi per ruolo professionale (Valore assoluto e Incidenza percentuale) | 94 |
| FIGURA 5.2 | Risposte Domanda 2 (Valore assoluto e Incidenza percentuale) | 94 |
| FIGURA 5.3 | Risposte Domanda 3 (Incidenza percentuale) | 95 |
| FIGURA 5.4 | Risposte Domanda 4 (Incidenza percentuale) | 96 |
| FIGURA 5.5 | Risposte Domanda 5 (Incidenza percentuale) | 97 |
| FIGURA 5.6 | Risposte Domanda 6 (Incidenza percentuale) | 98 |
| FIGURA 5.7 | Risposte Domanda 7 (Incidenza percentuale) | 100 |
| FIGURA 7.1 | Overview del processo di valutazione del CHMP presso EMA | 122 |
| FIGURA 7.2 | Impatto di spesa comprensivo di scenario di base (A) e scenario ridotto (B) | 127 |
| FIGURA 7.3 | Spesa prevista per gli ATMP nel periodo 2024 – 2028 per patologia: scenario ridotto (B) | 130 |
| FIGURA 7.4 | Impatto previsto sul Fondo Farmaci Innovativi - scenario massimo (B.1) scenario minimo (B.2) | 131 |
| FIGURA 8.1 | Le 5 C degli ATMP | 152 |

11. INDICE DELLE TABELLE

| | | |
|--------------------|---|-----------|
| TABELLA 1.1 | Eventi rilevanti nel mondo ATMP in Italia, in Europa e nel mondo (Ottobre 2022 – Settembre 2023) | 16 |
| TABELLA 2.1 | Caratteristiche di adenovirus, virus-adenoassociati, lentivirus ed herpesvirus | 27 |
| TABELLA 2.2 | Sperimentazioni cliniche autorizzate per tipologia di medicinale (anni 2013-2022) | 37 |
| TABELLA 3.1 | Quadro complessivo degli ATMP approvati, in valutazione e ritirati dal mercato in Europa e in Italia | 47 |
| TABELLA 3.2 | Quadro complessivo delle indicazioni relative agli ATMP approvati, in valutazione e ritirati dal mercato in Europa e in Italia | 48 |
| TABELLA 3.3 | ATMP approvati da EMA | 50 |
| TABELLA 3.4 | ATMP ritirati durante la valutazione CAT | 58 |
| TABELLA 3.5 | ATMP in corso di approvazione all'EMA | 59 |
| TABELLA 3.6 | Fonti dalle quali sono state raccolte le informazioni relative allo stato di accesso nei Paesi Europei considerati | 60 |
| TABELLA 3.7 | Lo stato di accesso degli ATMP nei cinque principali Paesi Europei | 62 |
| TABELLA 4.1 | I 17 farmaci ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo | 68 |
| TABELLA 4.2 | Trend annuale di spesa e consumo per gli ATMP rimborsati e commercializzati negli anni 2016-2022 (n=6) | 72 |
| TABELLA 4.3 | Spesa annuale in milioni di euro per tipologia di terapia avanzata per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6) | 73 |
| TABELLA 4.4 | Andamento regionale di spesa osservata e pro-capite per gli ATMP rimborsati e commercializzati dal 2016 al 2022 (n=6) | 75 |
| TABELLA 4.5 | Andamento regionale dei consumi, in termini di numero di confezioni, per gli ATMP rimborsati e commercializzati nel 2022 (n=6) | 76 |
| TABELLA 4.6 | Distribuzione regionale delle strutture sanitarie abilitate e attive in relazione alla popolazione e al numero di confezioni erogate di ATMP rimborsati e commercializzati nel 2022 (n=6) | 77 |
| TABELLA 4.7 | Tempistiche dello sviluppo clinico, delle valutazioni delle agenzie regolatorie e dell'accesso al territorio per i 17 farmaci ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo | 82 |

| | | |
|--------------------|--|------------|
| TABELLA 4.8 | Statistiche descrittive delle tempistiche dell'accesso al territorio per regione per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6) | 85 |
| TABELLA 5.1 | ATMP in Italia nel 2022 | 90 |
| TABELLA 5.2 | Elenco Discussant intervenuti all'evento Regional ATMP Forum | 109 |
| TABELLA 6.1 | Elenco completo dei partecipanti | 118 |
| TABELLA 7.1 | Confronto del prezzo degli ATMP in Italia con il prezzo applicato negli Stati Uniti per gli ATMP rimborsate in Italia e approvate da FDA | 124 |
| TABELLA 7.2 | Sintesi delle assunzioni considerate nel modello | 125 |
| TABELLA 7.3 | Riduzione percentuale tra lo scenario base (A) e lo scenario ridotto (B) | 127 |
| TABELLA 7.4 | Spesa prevista per gli ATMP nel periodo 2024-2028 per patologia: scenario ridotto (B) | 128 |
| TABELLA 7.5 | Impatto previsto sul Fondo Farmaci Innovativi riduzione % scenario massimo (B.1) scenario minimo (B.2) | 132 |
| TABELLA 7.6 | Sintesi degli input del modello di spesa | 142 |

12. BIBLIOGRAFIA

1. 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].
2. Karin Hoogendoorn HM. What are ATMPs? Clarifying misconceptions. In: Sweden A, editor. 2020.
3. European Medicine Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>].
4. Fischer, P., et al., Unlocking the value of innovative medicines: Insights from the advanced therapy medicinal products (ATMP) innovation systems in Germany and Sweden. *Health Policy and Technology*, 2023. 12(2): p. 100744.
5. ATMP Forum. V Report Italiano sulle ATMP. 2022.
6. Hanna, E., et al., Gene therapies development: slow progress and promising prospect. *J Mark Access Health Policy*, 2017. 5(1): p. 1265293.
7. JoVE Science Education Database. Genetics. Genome Editing. 2023, JOVE: Cambridge (MA).
8. Durai, S., et al., Zinc finger nucleases: custom-designed molecular scissors for genome engineering of plant and mammalian cells. *Nucleic Acids Res*, 2005. 33(18): p. 5978-90.
9. Nucci, G. TALEN, le forbici molecolari più efficienti di CRISPR-Cas9. *Science CuE - Close-up Engineering*. 2021.
10. Scapellato, B., CRISPR-Cas9 una storia da Nobel. 2020, IBSE e dintorni.
11. PICTET. 2021. Tecnologia CRISPR: a che punto è l'editing genetico oggi? [cited 2023 15 September]; Available from: [Tecnologia CRISPR: a che punto è l'editing genetico oggi? - Pictet per Te \(am.pictet\)](#).
12. Gallucci, A., Come funziona e quali sono i rischi della tecnica di editing genetico applicata alle gemelle cinesi. 2019.
13. Kingwell, K., Base editors hit the clinic. *Nat Rev Drug Discov*, 2022. 21(8): p. 545-547.
14. Porto, E.M., et al., Base editing: advances and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2020. 19(12): p. 839-859.
15. Intini, E., Prime editing: una nuova rivoluzione nel campo dell'editing genetico. *Focus Salute*, 2019.
16. Anzalone, A.V., et al., Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*, 2019. 576(7785): p. 149-157.
17. Bollini, R. Vettori virali: cosa sono ed il loro ruolo nella terapia genica. *Microbiologia Italia*, 2023.
18. Bouard, D., D. Alazard-Dany, and F.L. Cosset, Viral vectors: from virology to transgene expression. *Br J Pharmacol*, 2009. 157(2): p. 153-65.
19. Bulcha, J.T., et al., Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*, 2021. 6(1): p. 53.
20. Henckaerts, E. and R.M. Linden, Adeno-associated virus: a key to the human genome? *Future Virol*, 2010. 5(5): p. 555-574.
21. Falese, L., et al., Strategy to detect pre-existing immunity to AAV gene therapy. *Gene Ther*, 2017. 24(12): p. 768-778.
22. Ghosh, S., et al., Viral Vector Systems for Gene Therapy: A Comprehensive Literature Review of Progress and Biosafety Challenges. *Appl Biosaf*, 2020. 25(1): p. 7-18.
23. Russell, D.W. and M. Grompe, Adeno-associated virus finds its disease. *Nat Genet*, 2015. 47(10): p. 1104-5.
24. Cao, L., M. During, and W. Xiao, Replication competent helper functions for recombinant AAV vector generation. *Gene Ther*, 2002. 9(18): p. 1199-206.
25. Campos, S.K. and M.A. Barry, Current advances and future challenges in Adenoviral vector biology and targeting. *Curr Gene Ther*, 2007. 7(3): p. 189-204.
26. Lee, C.S., et al., Adenovirus-Mediated Gene Delivery: Potential Applications for Gene and Cell-Based Therapies in the New Era of Personalized Medicine. *Genes Dis*, 2017. 4(2): p. 43-63.
27. Lowenstein, P.R., et al., Immune responses to adenovirus and adeno-associated vectors used for gene therapy of brain diseases: the role of immunological synapses in understanding the cell biology of neuroimmune interactions. *Curr Gene Ther*, 2007. 7(5): p. 347-60.
28. Rosewell, A., F. Vetrini, and P. Ng, Helper-Dependent Adenoviral Vectors. *J Genet Syndr Gene Ther*, 2011. Suppl 5.

29. Tiscornia, G., O. Singer, and I.M. Verma, Production and purification of lentiviral vectors. *Nat Protoc*, 2006. 1(1): p. 241-5.
30. Karayianni, M., et al., Chitosan-Based Nanoparticles for Nucleic Acid Delivery: Technological Aspects, Applications, and Future Perspectives. *Pharmaceutics*, 2023. 15(7).
31. Yan, C., X.J. Quan, and Y.M. Feng, Nanomedicine for Gene Delivery for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Curr Gene Ther*, 2019. 19(1): p. 20-30.
32. Bertoli, S. and M. Rivano CAR-T: trattamenti disponibili e in corso di sperimentazione. 2021.
33. Miliotou, A.N. and L.C. Papadopoulou, CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018. 19(1): p. 5-18.
34. Harrer, D.C., et al., CAR Triggered Release of Type-1 Interferon Limits CAR T-Cell Activities by an Artificial Negative Autocrine Loop. *Cells*, 2022. 11(23).
35. Li, H., et al., Preclinical and clinical studies of CAR-NK-cell therapies for malignancies. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 992232.
36. Muthuvel, M., et al., Engineering off-the-shelf universal CAR T cells: A silver lining in the cloud. *Cytokine*, 2022. 156: p. 155920.
37. Biondi, M., et al., Selective homing of CAR-Clk cells to the bone marrow niche enhances control of the acute myeloid leukemia burden. *Blood*, 2023. 141(21): p. 2587-2598.
38. Perriello, V.M., et al., IL-3-zetakine combined with a CD33 costimulatory receptor as a dual CAR approach for safer and selective targeting of AML. *Blood Adv*, 2023. 7(12): p. 2855-2871.
39. Hombach, A.A., G. Rappl, and H. Abken, Arming cytokine-induced killer cells with chimeric antigen receptors: CD28 outperforms combined CD28-OX40 "super-stimulation". *Mol Ther*, 2013. 21(12): p. 2268-77.
40. Hojjatipour, T., et al., Chimeric antigen receptor-natural killer cells: a promising sword against insidious tumor cells. *Hum Cell*, 2023.
41. Miglierini, G. CAR-NK, la frontiera emergente dell'immunoterapia. *Notiziario Chimico Farmaceutico*, 2018.
42. Zhang, L., et al., CAR-NK cells for cancer immunotherapy: from bench to bedside. *Biomark Res*, 2022. 10(1): p. 12.
43. Pilipov-Vignati, K. I linfociti T infiltranti nel tumore al seno ER-positivi. *Fondazione Veronesi*, 2019.
44. Rosenberg, S.A., et al., Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(13): p. 4550-7.
45. Hong, J.J., et al., Successful treatment of melanoma brain metastases with adoptive cell therapy. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(19): p. 4892-8.
46. Mills, J.K., et al., Generating CAR T cells from tumor-infiltrating lymphocytes. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 2021. 9: p. 25151355211017119.
47. Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" Vaccini contro i tumori: l'IRCCS IRST nuovo centro di riferimento in Italia. 2012.
48. Runwal, P. I vaccini anticancro si mostrano promettenti. Ma come funzionano davvero? *Natural geographic Italia*. 2023.
49. Cavallo M.C., C.M., Jommi C. Valutazione di impatto organizzativo e di costo dei Centri CAR T 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: https://cergas.unibocconi.eu/sites/default/files/media/attach/Report_CAR-T_Final_Sito.pdf?VersionId=E.Wa0hlyg3Cg5dQ14Cuc7r17B56Yq522.
50. Cavazza M., C.F., Jommi C., *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*. 2016, Milano: Egea.
51. Cicchetti A, A.D., Leone FE, Amato A, Angerame L, D'Aversa A, et al. , *Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN*. 2018, Milano: Edra.
52. Gehring M, J.C., Tarricone T, Cirenei M, Ambrosio G. , *Towards a More Competitive Italy in Clinical Research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study TM)*. *Epidemiology, Biostatistics and Public.*, 2015. 12(1):e10246-1/9.
53. R., D.R.M. *Ricerca e sviluppo di farmaci: l'Europa fa passi indietro*. I-Com Istituto per la Competitività, 2022.
54. AIFA. *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 20° Rapporto Nazionale*. 2023.
55. AIFA. *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 13° Rapporto Nazionale*. 2014.
56. AIFA. *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 14° Rapporto Nazionale*. 2015.

57. AIFA. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 19° Rapporto Nazionale. 2020.
58. AIFA. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 15° Rapporto Nazionale. 2016.
59. AIFA. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 16° Rapporto Nazionale. 2017.
60. AIFA. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 17° Rapporto Nazionale. 2018.
61. AIFA. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 18° Rapporto Nazionale. 2019.
62. Kerr WR, N.R., Financing innovation. *Annual Review of Financial Economics*, 2015. 7: p. 445-462.
63. JJ, F., The Decline Of Venture Capital Investment In Early-Stage Life Sciences Poses A Challenge To Continued Innovation. *Health Affairs*, 2015. 34(2): p. 271-276.
64. Nazari-Shafti, T.Z., et al., Toward next-generation advanced therapies: extracellular vesicles and cell therapy - partners or competitors? *Regen Med*, 2021. 16(3): p. 215-218.
65. Restore. Strategy paper on innovative early and late clinical trial design and regulatory rules for Advanced Therapies. 2019 [cited 2023 13 September]; Available from: https://www.restore-horizon.eu/documents/deliverables/D3.4_Strategy_paper_on_innovative_early_and_late_clinical_trial_design_and_regulatory_rules_for_Advanced_Therapies.pdf.
66. O'Donnell, B.T., et al., Beyond the Present Constraints That Prevent a Wide Spread of Tissue Engineering and Regenerative Medicine Approaches. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019. 7: p. 95.
67. Attico, E., V. Sceberras, and G. Pellegrini, Approaches for Effective Clinical Application of Stem Cell Transplantation. *Curr Transplant Rep*, 2018. 5(3): p. 244-250.
68. Goula, A., et al., Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine. *J Clin Med Res*, 2020. 12(12): p. 780-786.
69. Abou-El-Enein, M., A. Elsanhoury, and P. Reinke, Overcoming Challenges Facing Advanced Therapies in the EU Market. *Cell Stem Cell*, 2016. 19(3): p. 293-297.
70. Olry de Labry-Lima, A., et al., Challenges for Economic Evaluations of Advanced Therapy Medicinal Products: A Systematic Review. *Value Health*, 2023. 26(1): p. 138-150.
71. Hampson, G., et al., Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J Comp Eff Res*, 2018. 7(1): p. 15-28.
72. Alliance for Regenerative Medicine. 2020: Growth & Resilience in Regenerative Medicine. 2021 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>.
73. EMA. Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe. Outcome of a multi-stakeholder meeting with experts and regulators held at EMA on Friday 27 May 2016. 2016 [cited 2023 13 September]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/outcomes-workshop-multi-stakeholder-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-expert-meeting_en.pdf.
74. ALTEMS, LS CUBE, and #VITA. La valutazione della spesa per le terapie avanzate, giugno 2023. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://altems.unicatt.it/altems-health-economics-la-valutazione-della-spesa-per-le-terapie-avanzate>
75. Ministero delle Imprese e del Made in Italy. Fondo per la ricerca e lo sviluppo industriale e biomedico. Riconversione industriale nel settore biomedicale. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.mimit.gov.it/it/incentivi/fondo-per-la-ricerca-e-lo-sviluppo-industriale-e-biomedico>
76. Ministero delle Imprese e del Made in Italy. Credito d'imposta ricerca e sviluppo, innovazione tecnologica, design e ideazione estetica Incentivi per spesa privata in R&S e innovazione. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.mimit.gov.it/it/incentivi/credito-d-imposta-r-s>.
77. LEGGE DI BILANCIO 2017. Legge 11 dicembre 2016, n. 232. 2017 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.camera.it/temiap/2016/12/23/OCD177-2628.pdf>
78. Ministero delle Imprese e del Made in Italy. Patent box. Tassazione agevolata sui redditi derivanti dall'utilizzo di beni immateriali. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.mimit.gov.it/it/incentivi/patent-box-tassazione-agevolata-sui-redditi-derivanti-dalle-opere-di-ingegno>.
79. Agenzia per la promozione della Ricerca Europea (APRE). Horizon Europe in breve. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://horizoneurope.apre.it/he-in-breve/>.
80. Innovative Medicines Initiative (IMI). Europe's partnership for health. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.imi.europa.eu/>.
81. EMA. Orphan Incentives. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human->

regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives#:~:text=Authorised%20orphan%20medicines%20benefit%20from,indications%20once%20they%20are%20approved.

82. Learn, E. European Joint Programme on Rare Disease. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.era-learn.eu/network-information/networks/sc1-bhc-04-2018>.
83. Learn, E. TRANSCAN-3 Programme. 2023 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.era-learn.eu/network-information/networks/transcan-3>.
84. Annett, S., Pharmaceutical drug development: high drug prices and the hidden role of public funding. *Biol Futur*, 2021. 72(2): p. 129-138.
85. GenSight Biologics Withdraws its EMA Application for LUMEVOQ®. 2023 15/09/2023; Available from: <https://www.gensight-biologics.com/2023/04/20/gensight-biologics-withdraws-its-ema-application-for-lumevoq/>.
86. Iglesias-Lopez, C., et al., Financing and Reimbursement of Approved Advanced Therapies in Several European Countries. *Value Health*, 2023. 26(6): p. 841-853.
87. Drummond, M., 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): p. 484.
88. Canales Albendea, M., et al., Comparative analysis of CAR T-cell therapy access for DLBCL patients: associated challenges and solutions in the four largest EU countries. *Front Med (Lausanne)*, 2023. 10: p. 1128295.
89. Jommi, C., et al., CAR T-Cell Therapies in Italy: Patient Access Barriers and Recommendations for Health System Solutions. *Front Pharmacol*, 2022. 13: p. 915342.
90. Berlin, J.A. and R.M. Golub, Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *Jama*, 2014. 312(6): p. 603-5.
91. Murad, M.H., et al., New evidence pyramid. *Evid Based Med*, 2016. 21(4): p. 125-7.
92. Foglia, E., et al., Multidimensional Results and Reflections on CAR-T: The Italian Evidence. *Int J Environ Res Public Health*, 2023. 20(5).
93. Pearson, S.D., D. Goulart-Fisher, and T.H. Lee, Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med*, 1995. 123(12): p. 941-8.
94. Panella, M., K. Vanhaecht, and W. Sermeus, Care pathways: from clinical pathways to care innovation. *International Journal of Care Pathways*, 2009. 13(2): p. 49-50.
95. Vanhaecht, K., et al., An overview on the history and concept of care pathways as complex interventions. *International Journal of Care Pathways*, 2010. 14(3): p. 117-123.
96. Jommi, C., et al., Il futuro dei Fondi per Farmaci Innovativi: risultati di uno studio basato su Delphi panel. *Glob Reg Health Technol Assess*, 2021. 8: p. 22-28.
97. Bull, C., et al., A systematic review of the validity and reliability of patient-reported experience measures. *Health Services Research*, 2019. 54(5): p. 1023-1035.
98. Fernandes, S., et al., Measuring the Patient Experience of Mental Health Care: A Systematic and Critical Review of Patient-Reported Experience Measures. *Patient Preference and Adherence*, 2020. 14: p. 2147-2161.
99. Legge 10 novembre 2021, n., art. 4. Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani. 2021 [cited 2023 13 September]; Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/11/27/21G00189/sg#:~:text=4.,e%20della%20gestione%20del%20trattamento>.
100. AIFA, Horizon Scanning. Scenario dei medicinali in arrivo. Rapporto 2023. 2023.
101. European Commission. Regulation on Health Technology Assessment. 2021.
102. AIFA. Per la lotta al cancro non solo farmaci innovativi, ma anche prevenzione, informazione e diagnosi precoce. 2017.
103. AIEOP. Anemia di Fanconi. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.aieop.org/web/famiglie/schede-malattia/anemia-di-fanconi/>.
104. Orphanet. Anemia di Fanconi. [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=84#:~:text=Dati%20epidemiologici,per%20un%20effetto%20del%20fondatore.
105. Humanitas. Tumore della vescica. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-vescica/>.
106. Chandrasekar, T. Carcinoma della vescica - Disturbi genitourinari. *MSD Manuals for professional*. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-genitourinari/neoplasie-del-tratto-genitourinario/carcinoma-della-vescica>.

107. SIU. Cancro alla vescica non muscolo-invasivo. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://siu.it/salute/patologie/neoplastiche/cancro-alla-vescica-non-muscolo-invasivo>.
108. FDA. FDA Approved Drug Products: ADSTILADRIN (nadofaragene firadenovec-vncg) suspension for intravesical use. 2022 [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.ferringusa.com/wp-content/uploads/sites/12/2022/12/ADSTILADRIN_pi.pdf.
109. Pharmaceuticals, F., Ferring Receives Approval from U.S. FDA for Adstiladrin for High-Risk, BCG-Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. 2022.
110. AIOM. Linee Guida Urotelio. 2020 [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/12/2020_LG_AIOM_Urotelio.pdf.
111. ECPC. White Paper Bladder Cancer. 2017 [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://ecpc.org/wp-content/uploads/2019/08/ECPC-White-Paper-Bladder-Cancer-IT-1.pdf>.
112. Ministero della Salute. La Degenerazione Maculare Legata all'Eta'. [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_217_allegato.pdf.
113. 1professional, M.M.f. Degenerazione maculare legata all'età. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-oculari/malattie-retiniche/degenerazione-maculare-legata-all-et%C3%A0>.
114. Colijn, J.M., et al., Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*, 2017. 124(12): p. 1753-1763.
115. EURETINA, Retinal Diseases in Europe: prevalence, incidence and healthcare needs. 2017.
116. Roche. Degenerazione maculare legata all'età (AMD). [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://peripazienti.roche.it/it/trials/eye-disorder/amd.html>.
117. Orphanet. Epidermolisi bollosa distrofica. [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=303.
118. Fine, J.-D., Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatology*, 2016. 152(11): p. 1231-1238.
119. Peraza, D. Epidermolisi bollosa - Disturbi dermatologici. MSD Manuals for professional. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/malattie-bollose/epidermolisi-bollosa>.
120. NICE. Birch bark extract for treating skin wounds associated with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa. 2022 [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10654/documents/scope-consultation-comments-and-responses>.
121. Denyer J, P.E., Clapham J., Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus., W. International, Editor. 2017.
122. Orphanet. Glioblastoma. [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=360.
123. Behling, F., et al., Complete and Incomplete Resection for Progressive Glioblastoma Prolongs Post-Progression Survival. *Front Oncol*, 2022. 12: p. 755430.
124. Chebil, C., et al., Incidence, survival and geoepidemiological analysis of meningiomas and glioblastomas in the province of Catania during the 2003-2016 period. *Environ Res*, 2021. 200: p. 111286.
125. Nassiri, F., Patil, V., Yefet, L.S. et al., Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nature Med* 2023. 29: p. 1370-1378.
126. Telethon. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/immunodeficienza-scid-x1>.
127. Fernandez, J. Immunodeficienza combinata grave (Severe Combined Immunodeficiency, [SCID]). MSD Manuals for professional [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/immunologia-malattie-allergiche/disturbi-da-immunodeficienza/immunodeficienza-combinata-grave-severe-combined-immunodeficiency-scid>.
128. Bio, M., Mustang Bio Announces Updated Interim Data on X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Treatment with Lentiviral Vector Gene Therapy Support Upcoming Multicenter Pivotal Phase 2 Trial for MB-107. 2022.
129. Orphanet. Immunodeficienza combinata grave. [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=183660#:~:text=Dati%20epidemiologici,da%20deficit%20della%20catena%20gamma.

130. Cowan, M.J., et al., Lentiviral Gene Therapy for Artemis-Deficient SCID. *N Engl J Med*, 2022. 387(25): p. 2344-2355.
131. Düver, F., et al., Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A single center 11-year analysis. *PLoS One*, 2020. 15(2): p. e0228451.
132. Benetó, N., et al., Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(21).
133. Zelei, T., et al., Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 2018. 13(1): p. 53.
134. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. DG/277/2021. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». *GU Serie Generale n. 62 del 13 marzo 2021*. 2021. p. 100-105.
135. Telethon. Atrofia muscolare spinale. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/atrofia-muscolare-spinale/>.
136. Expert Opinion.
137. ATMP Forum. III Report Italiano sulle ATMP. 2020.
138. La distrofia muscolare di Duchenne e Becker. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://parentproject.it/la-patologia/>.
139. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina DG/1344/2020. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Luxturna». *GU Serie Generale n. 6 del 09/01/2020*. 2020. p. 52-54.
140. Leber Congenital Amaurosis. 2018 [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/leber-congenital-amaurosis/>.
141. Takeda. Emofilia congenita. [cited 2023 20 Sept]; Available from: <https://www.takeda.com/it-it/la-nostra-esperienza/aree-terapeutiche/ematologia-rara>.
142. Ernesto Munoz, P. Vyjuvek – the First and Only FDA-Topical Gene Therapy. 2023.
143. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Strimvelis». Determina n. 1028/2016. *GU Serie Generale n. 178 del 01/08/2016*. 2016. p. 25-26.
144. Orphanet. ADA-SCID. [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=277#:~:text=La%20SCID%20da%20deficit%20di,sono%20colpiti%20in%20eguale%20misura.
145. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 246/2022. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Libmeldy». *GU Serie Generale n. 82 del 07/04/2022*. 2022. p. 79-81.
146. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 846/2022. Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Kymriah». *Serie Generale n. 289 del 12/12/2022*. 2022. p. 10-12.
147. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 878/2022. Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Yescarta». *GU Serie Generale n. 290 del 13 dicembre 2022*. 2022. p. 22-24.
148. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymriah». *GU Serie Ufficiale n.184 del 08-08-2023*. 2023.
149. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 196/2022. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus». *Serie Generale n. 59 del 11/03/2022*. 2022. p. 74-76.
150. ATMP Forum. IV Report Italiano sulle ATMP. 2021.
151. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 560/2023. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Abecma». *GU Serie Generale n. 193 del 19/08/2023*. 2023. p. 52-53.
152. Orphanet. Miopatia centronucleare legata all'X. [cited 2023 20 Sept]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=it&Expert=596#:~:text=La%20miopatia%20centronucleare%20legata%20all,1%20ogni%2050.000%20nati%20maschi.
153. Cacialli, R., *Sindrome da immunodeficienza piastrinopenia eczema*, C.d.C.R.R.p.l.M.R.-R. Lombardia, Editor. 2021.



Foro Buonaparte 12
20121 Milano
e-mail | info@atmpforum.com

web | www.atmpforum.com