



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

- OTTOBRE 2022 -



Prefazione a cura della Senatrice della
Repubblica Italiana Maria Domenica Castellone

Autori (in ordine alfabetico)

Pier Luigi Canonico
Claudio Jommi
Elena Lanati
Chiara Lucchetti
Fulvio Luccini
Marianna Morani
Francesca Pasinelli
Lorenzo Pierelli

Si ringrazia per il prezioso contributo:

Emanuele Angelucci, Roberta Joppi, Vito Ladisa, Marika Pane,
Maria Susanna Rivetti, Rita Francesca Scarpelli, Marianna Veraldi

PREFAZIONE

Sono onorata di presentare la Quinta Edizione del Report Italiano sulle ATMP, redatto dall'ATMP Forum. In questi anni in parlamento, come membro della Commissione Igiene e Sanità del Senato e poi come capogruppo del mio gruppo parlamentare, mi sono molto impegnata per sensibilizzare le altre forze politiche ad investire in ricerca e sviluppo nella consapevolezza che il nostro Paese debba valorizzare maggiormente i tanti talenti scientifici, di cui è ricco, e che possa ripartire da questa crisi solo mettendo al centro dell'agenda politica la scienza, che in questi anni è stata il nostro faro nei momenti più bui.

Le terapie avanzate rappresentano non solo una speranza di cura per pazienti affetti da patologie gravi e spesso prive di alternative terapeutiche, ma anche un'opportunità per rendere il nostro Paese un punto di riferimento a livello internazionale, grazie all'elevata competenza e al costante impegno dei nostri scienziati e professionisti sanitari.

ATMP Forum, con le sue attività che si completano con l'annuale pubblicazione del Report, si pone l'obiettivo di mettere a confronto i diversi attori del sistema, ricercatori, clinici, farmacisti e professionisti sanitari in generale, società scientifiche, istituzioni, pazienti, con un duplice obiettivo: da una parte, fotografare lo stato dell'arte attuale (rimborsabilità, percorsi di accesso, organizzazione del sistema); dall'altra provare a disegnare lo scenario del prossimo futuro attraverso un'analisi delle sperimentazioni e degli studi clinici in corso, che rappresentano il primo passo verso l'uso clinico delle nuove terapie, e attraverso una valutazione della proiezione della spesa che il sistema sanitario dovrà garantire per far sì che la promessa diventi realmente una possibilità di cura.

L'obiettivo per chi governa la Sanità non deve essere spendere meno per rendere sostenibile il sistema, ma spendere meglio riducendo sprechi ed inefficienze e garantendo ai tanti malati affetti da malattie rare e malattie oncologiche una sempre migliore qualità di vita. Molto ancora c'è da fare per garantire un accesso equo ed unitario a questi farmaci su tutto il territorio nazionale al fine di ridurre al minimo il fenomeno della migrazione sanitaria. Maggiore impegno è necessario per sburocratizzare il sistema e rendere il nostro Paese davvero attrattivo verso aziende italiane ed estere che vogliono decidere di investire in Italia, soprattutto nei campi tecnologicamente più avanzati, in cui spesso il settore pubblico fatica a decollare.

Gli ingenti fondi in arrivo, anche europei, richiedono però una programmazione puntuale e la presentazione di questo report è funzionale proprio a fornire un'attenta fotografia di quali sono le ATMP in studio ed in uso in Italia, ad analizzare i dati degli altri Paesi e a prospettare quali saranno gli scenari del prossimo futuro per programmare gli impegni che le istituzioni e la politica devono assolvere per indirizzare un cambiamento concreto che metta al centro la persona ed il suo benessere.



*Sen. ce Maria Domenica Castellone
Medico, Ricercatrice
Commissione Igiene e Sanità
Senato della Repubblica*

INDICE

ACRONIMI	pag. 5
DEFINIZIONI	8
1. EXECUTIVE SUMMARY	10
2. INTRODUZIONE: 12 MESI DI ATMP	11
3. ATMP E SPERIMENTAZIONI	14
3.1 L'ANALISI DI ATMP FORUM	14
3.1.1 INTRODUZIONE E METODOLOGIA	14
3.1.2 RISULTATI	16
3.1.2.1 Sperimentazioni di ATMP sul totale.....	17
3.1.2.2 Le aree terapeutiche.....	19
3.1.2.3 Sito dello studio.....	19
3.1.2.4 Finanziamento/sponsorizzazione degli studi.....	19
3.1.2.5 Fase dello studio	20
3.1.2.6 Stato dello studio	20
3.1.2.7 Data di avviamento dello studio.....	20
3.1.2.8 Malattie rare	23
3.1.2.9 Outcome.....	24
3.1.3 CONCLUSIONI	24
3.2 RICERCA E SPERIMENTAZIONE: L'EVOLUZIONE ITALIANA	24
3.2.1 L'ISTITUZIONE DEL COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE DI TERAPIE AVANZATE	24
3.2.2 LA NASCITA DEL CENTRO NAZIONALE DI RICERCA E SVILUPPO DI TERAPIA GENICA E FARMACI CON TECNOLOGIA A RNA	25
4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO	27
4.1 I NUMERI DELLE ATMP	27
4.2 ATMP APPROVATE IN EUROPA	29
4.3 ATMP RITIRATE	35
4.4 LE ATMP IN CORSO DI VALUTAZIONE DEL CAT	37
4.5 L'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	37
4.5.1 LE NOVITÀ SULL'ACCESSO DEI FARMACI IN EUROPA.....	37
4.5.2 LO STATUS DI ACCESSO E RIMBORSABILITÀ NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	37
5. L'APPROCCIO DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)	42
5.1 IL FRAMEWORK REGOLATORIO E L'ITER APPROVATIVO	42
5.2 LE TERAPIE APPROVATE NEGLI STATI UNITI E LE DIFFERENZE CON L'EUROPA	45

6. IL CONTESTO ITALIANO	56
6.1 ACCESSO DELLE TERAPIE AVANZATE IN ITALIA	56
6.2 I PREZZI E I MODELLI DI RIMBORSO	58
6.3 TEMPISTICHE DEL PROCESSO DI RIMBORSABILITÀ IN ITALIA	60
6.4 OVERVIEW DELLO SCENARIO REGIONALE	64
7. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) E ATMP a cura di Claudio Jommi	73
7.1 EVIDENZE CLINICHE DELLE ATMP	75
7.2 EVIDENZE ECONOMICHE DELLE ATMP	76
7.3 IMPATTO FINANZIARIO DELLE ATMP	77
7.4 IMPATTO ORGANIZZATIVO DELLE ATMP	78
7.5 RACCOMANDAZIONE PER L'HTA DELLE ATMP	78
8. LA SFIDA DELLA SOSTENIBILITÀ PER LE AZIENDE	81
8.1 IL CASO BLUEBIRD BIO	81
8.2 IL CASO GENENTA	83
8.3 IL CASO STRIMVELIS a cura di Francesca Pasinelli	85
8.3.1 ATMP E MALATTIE RARE: PERCHÉ È NECESSARIO INTERVENIRE	85
9. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2023-2027)	88
9.1 VALIDITÀ DEL MODELLO E ASSUNZIONI	88
9.2 I DATI DI INPUT DEL MODELLO	96
9.2.1 ATMP INCLUSE NEL MODELLO	96
9.2.2 DATE DI COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA	96
9.2.3 POPOLAZIONE TARGET E TASSI DI TRATTAMENTO	94
9.2.4 PREZZO DEL FARMACO	97
9.3 ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA PER ATMP PER IL PERIODO 2023-2027	99
9.4 CONCLUSIONI	107
10. LE PROPOSTE DELL'ATMP FORUM	108
11. INDICE DELLE FIGURE	109
12. INDICE DELLE TABELLE	110
13. BIBLIOGRAFIA	112

ACRONIMI

AADC	<i>Aromatic L-Aminoacid Decarboxylase</i> , Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici
AAP	<i>Autorisation d'Accès Précoce</i> , Autorizzazione all'Accesso Precoce
ADA-SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency due to Adenosine Deaminase Deficiency</i> , Immunodeficienza Grave Combinata da Deficit di Adenosina Deaminasi
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i> , Agenzia Spagnola dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AMM	<i>Autorisation de mise sur le marché</i> , Autorizzazione all'immissione in commercio
AMNOG	<i>Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz</i> , Legge di Riorganizzazione del Mercato Farmaceutico
AO	Azienda Ospedaliera
AO OR	Azienda Ospedaliera Orspedali Riuniti
AON	Azienda Ospedaliera Nazionale
AORN	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale
AOU	Azienda Ospedaliera Universitaria
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i> , Miglioramento del Servizio Medico Reso
ASST	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale
ATMP	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i> , Prodotto Medicinale di Terapia Avanzata
BKT	Tirosin Chinasi di Bruton
BLA	<i>Biologic License Application</i> , Richiesta di licenza biologica
CAA	<i>Commercial Access Agreement</i> , Accordo di Accesso Commerciale
CALD	<i>Cerebral Adrenoleukodystrophy</i> , Adrenoleucodistrofia Cerebrale
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor</i> , Cellule T con Recettore Chimerico dell'Antigene)
CAT	Committee for Advanced Therapies, Comitato per le Terapie Avanzate
CE	Commissione Europea
CE	Comitato Etico
CEESP	<i>Commission d'évaluation économique et de santé publique</i> , Comitato della Commissione per l'Economia e la Salute Pubblica
CEN	Comitato Etico Nazionale
CFR	<i>Code of Federation Regulation</i> , Codice dei Regolamenti Federali
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Comitato per i prodotti medicinali per uso umano
CLL	<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> , Leucemia linfocitica cronica

- CNR** Consiglio Nazionale delle Ricerche
- CPR** Comitato Prezzi e Rimborso
- CTMP** *Cellular Therapy Medicinal Product*, Medicinale per la Terapia Cellulare
- CTS** Commissione Tecnico Scientifica
- DGCCSSN-SYF** *Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia*, Direzione Generale per il Portafoglio Comune dei Servizi Sanitari e della Farmacia
- DLBCL** *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, Linfoma Diffuso A Grandi Cellule B
- EMA** European Medicine Agency, Agenzia Europea dei Medicinale
- EPR** Enti Pubblici di Ricerca
- EUnetHTA** *European Network for Health Technology Assessment*, Rete Europea per la valutazione delle Tecnologie Sanitarie
- 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)
- FDAMA** *Food and Drug Administration Modernization Act*, Legge sulla Modernizzazione della Food and Drug Administration
- FDASIA** *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*, Legge sulla Sicurezza e l'Innovazione della Food and Drug Administration
- FDCA** *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, Legge Federale sugli Alimenti, i Farmaci e i Cosmetici
- GTMP** *Gene Therapy Medicinal Product*, Medicinale per la Terapia Genica
- GU** Gazzetta Ufficiale
- GURI** Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana
- GUUE** Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea
- HAS** *Haute Autorité de Santé*, Alta Autorità della Salute (Ministero della Salute Francese)
- HCT/Ps** *Human Cells, Tissues and cellular and tissue-based products*, Cellule, tessuti e prodotti a base di cellule e tessuti umani
- HPC** *Hematopoietic Progenitor Cells*, Cellule progenitrici ematopoietiche
- HST** *Highly Specialized Technologies*, Tecnologie altamente specializzate
- HTA** Health Technology Assessment, Valutazione delle Tecnologie Sanitarie
- ICER** *Institute for Clinical and Economical Review*, Istituto per la revisione clinica ed economica
- INHL** *Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma*, Linfoma non Hodgkin indolente
- IRCCS** Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
- IRCS** *International Cartilage Repair Society*, Società internazionale di riparazione della cartilagine
- JACIE** *Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT*, Comitato di accreditamento congiunto ISCT-Europe e EBMT
- JCA** *Joint Clinical Assessment*, Valutazione Clinica Congiunta

LHON	<i>Leber hereditary optic neuropathy</i> , Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber
LLA	Leucemia Linfoblastica Acuta
LOPD	<i>Late Onset Pompe Disease</i> , Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo
MA	<i>Marketing Authorization</i> , Autorizzazione all'Immissione in Commercio
MAA	<i>Market Access Agreement</i> , Accordo di Accesso al Mercato
MCL	<i>Mantle Cell Lymphoma</i> , Linfoma a Cellule Mantellari
MEA	<i>Managed Entry Agreement</i> , Accordi di Accesso Condizionato
MLD	<i>Metachromatic leukodystrophy</i> , Leucodistrofia metacromatica
NDA	<i>New Drug Application</i> , Domanda di registrazione di un nuovo farmaco
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , Istituto nazionale per la salute e l'eccellenza dell'assistenza
NIH	<i>National Institutes of Health</i> , Istituti Sanitari Nazionali
NUB	<i>Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden</i> , Nuovo Metodo Diagnostico e Terapeutico
OS	<i>Overall Survival</i> , Sopravvivenza Globale
OTAT	<i>Office of Tissues and Advanced Therapies</i> , Ufficio Tessuti e Terapie Avanzate
P&R	Prezzo e Rimborso
PAS	<i>Patient Access Scheme</i> , Schemi di Accesso per i Pazienti
PDUFA	<i>Prescription Drug User Act</i> , Legge sull'utilizzo dei farmaci su prescrizione
PFS	<i>Progression-Free Survival</i> , Sopravvivenza Libera da Progressione
PHSA	<i>Public Health Services Act</i> , Legge sui servizi sanitari pubblici
PMBCL	<i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i> , Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B
PNRR	Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza
PTDL	<i>Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder</i> , Malattia linfoproliferativa post trapianto
QoL	<i>Quality of Life</i> , Qualità di Vita
RMAT	<i>Regenerative Medicine Advanced Therapy</i> , Terapia Avanzata di Medicina Rigenerativa
RW	Real World
SMA-1	<i>Spinal Muscular Atrophy Type 1</i> , Atrofia Muscolare Spinale di Tipo 1
TEP	<i>Tissue Engineered Product</i> , Prodotto di Ingegneria Tessutale
UE	Unione Europea
WAS	Sindrome di Wiskott-Aldrich

DEFINIZIONI

I medicinali per terapia avanzata (ATMP) costituiscono una classe innovativa ed eterogenea di biofarmaci. Il quadro legale, normativo e regolatorio per le ATMP nell'Unione Europea (UE) è stato stabilito dalla Commissione Europea nel 2007 (Regolamento CE n. 1394/2007)⁽¹⁾. Questa classe di medicinali comprende:

- medicinali per la terapia genica (*Gene Therapy Medicinal Product*, GTMP)
- medicinali per la terapia cellulare (*Cellular Therapy Medicinal Product*, CTMP)
- prodotti di ingegneria tissutale (*Tissue Engineered Product*, TEP)
- prodotti combinati (qualsiasi dispositivo medico combinato con TEP, CTMP o GTMP).

L'organo dell'EMA deputato alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia delle terapie ATMP ed a seguirne gli sviluppi scientifici è il 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 i farmaci ATMP e fornisce raccomandazioni scientifiche per la classificazione dei farmaci ATMP⁽²⁾.

Secondo la classificazione EMA, per essere considerato un **medicinale per terapia genica** (GTMP) un prodotto medicinale deve soddisfare le seguenti condizioni⁽¹⁾:

- contenere 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;
- avere un effetto terapeutico, profilattico o diagnostico, direttamente correlato alla sequenza di acido nucleico ricombinante che contiene, o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza;

I vaccini contro le malattie infettive non sono considerati GTMP.

Per **medicinale per terapia cellulare** (CTMP) si intende un medicinale biologico che presenta le seguenti caratteristiche⁽¹⁾:

- contenere o consistere in cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una **manipolazione sostanziale** 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 essenziali nel ricevente e nel donatore;
- essere 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.

Riguardo al primo punto, è importante sottolineare che le manipolazioni elencate nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1394/2007, **non sono considerate manipolazioni sostanziali**. Si tratta di: taglio, *grinding*, *shaping*, centrifugazione, immersione in soluzioni antibiotiche o antimicrobiche, sterilizzazione, irradiazione, separazione cellulare, concentrazione o purificazione, filtraggio, liofilizzazione, congelamento, crioconservazione, vetrificazione. Sono invece considerate **manipolazioni sostanziali**: espansione delle cellule (in coltura, *ex-vivo*), differenziazione e/o attivazione con fattori di crescita, modifica *ex-vivo* delle cellule (trasduzione di vettori virali; *editing* del genoma)⁽³⁾:

Un prodotto di ingegneria tissutale (TEP)⁽¹⁾:

- contiene o consiste in cellule o tessuti ingegnerizzati;
- è presentato come avente proprietà per (o è usato o somministrato nell'uomo al fine di) rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano.

Un prodotto di ingegneria tissutale può contenere cellule o tessuti di origine umana o animale, o entrambi. Le cellule o i tessuti possono essere vitali o non vitali. Un prodotto di ingegneria tissutale può anche contenere sostanze aggiuntive, come prodotti cellulari, biomolecole, biomateriali, sostanze chimiche, *scaffold* o matrici. I prodotti contenenti o costituiti esclusivamente da cellule e/o tessuti umani o animali non vitali, che non contengono tessuti, che non contengono cellule o tessuti vitali e che non agiscono principalmente con azione farmacologica, immunologica o metabolica, sono esclusi da questa definizione.

Inoltre, le cellule o tessuti sono considerati ingegnerizzati se soddisfano almeno una delle seguenti condizioni:

- essere stati sottoposti a manipolazione sostanziale, in modo che le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali rilevanti ai fini della rigenerazione, riparazione o sostituzione siano soddisfatte;
- non essere destinati all'utilizzo per la stessa/e funzione/i essenziale/i nel ricevente e nel donatore.

1. EXECUTIVE SUMMARY

Il progresso scientifico e la conoscenza sempre più approfondita delle biotecnologie ha permesso lo sviluppo negli ultimi anni di numerosi prodotti di terapia avanzata che offrono nuove ed innovative opportunità di cura ai pazienti.

Il Report di ATMP Forum, giunto alla sua quinta edizione, ha l'obiettivo di fornire una fotografia dello stato regolatorio e di accesso delle terapie avanzate in Italia e nei principali Paesi Europei e del loro utilizzo a livello regionale. Quest'anno si è voluto aprire lo sguardo anche oltreoceano, dove FDA adotta processi e definizioni molto diverse rendendo difficilmente comparabili le terapie disponibili ed il loro impatto economico.

Quest'anno si è voluto inoltre riprendere l'analisi delle sperimentazioni cliniche che vedono le terapie avanzate come protagoniste dello studio. Sono stati tracciati 950 studi distribuiti su 15 aree terapeutiche con netta prevalenza dell'area oncologica e dell'ematologia oncologica. I risultati mostrano un sostanziale incremento delle terapie in sperimentazione rispetto all'analisi condotta nel III Report, soprattutto a favore delle terapie geniche.

L'Agenzia Europea dei Medicinali nel 2022 ha approvato 4 nuove terapie raggiungendo la quota di 23 terapie che hanno raggiunto il mercato europeo, 16 delle quali sono ancora in commercio.

Di queste 16 terapie, l'Italia ad oggi ha concesso la rimborsabilità a 8, di cui 2 nel 2022, e altre 4 sono in fase di valutazione dalla Commissione Tecnico-Scientifica e dal Comitato Prezzi e Rimborso.

Sul fronte europeo, un'importante novità è il Regolamento UE 2021/2282 sull'*Health Technology Assessment* che segna un passo significativo verso la valutazione delle tecnologie sanitarie congiunta per tutti i Paesi membri dell'Unione Europea.

Sul territorio nazionale, risultano 60 Centri corrispondenti a 80 Unità o Dipartimenti, identificati dalle Regioni per la prescrizione di ATMP. Nonostante la numerosità, la distribuzione sul territorio risulta ancora non omogenea in quanto alcune Regioni non hanno selezionato alcun Centro mentre altre Regioni hanno una densità di Centri molto elevata.

Nel Report viene approfondito anche il tema della sostenibilità delle terapie per le aziende, argomento attuale che vede come protagoniste le terapie ad alto costo, spesso destinate al trattamento di patologie rare, per le quali è necessario coniugare il valore clinico alla sostenibilità economica. Nello specifico verranno trattati i casi simbolo della variabilità delle ATMP: il caso Blubird Bio, il caso Genenta ed il caso Strimvelis.

Anche nell'edizione di quest'anno, è stato aggiornato il modello di impatto sulla spesa farmaceutica delle ATMP in Italia per i prossimi 5 anni (2023-2027). Grazie all'esperienza maturata ed al tentativo di cogliere ed assorbire l'estrema variabilità dello scenario sono stati aggiornati i parametri di input sulla base delle nuove informazioni disponibili. Il nuovo modello stima per l'anno 2023 una spesa compresa tra 132 e 264 milioni di euro, fino ad arrivare ad una spesa compresa tra 905 e 1,810 milioni di euro per l'anno 2027.

2. INTRODUZIONE: 12 MESI DI ATMP

Le terapie avanzate costituiscono una nuova e sfidante realtà per tutti gli attori coinvolti nell'ecosistema di riferimento:

- per la comunità scientifica, clinica ed accademica, che deve far progredire sia la ricerca e le sperimentazioni, sia l'esperienza e la pratica clinica una volta introdotta una nuova terapia;
- per il Sistema Sanitario Nazionale ed i diversi Sistemi Sanitari Regionali, che devono sostenere il progresso scientifico con processi regolatori di valutazione-approvazione-rimborso, organizzativi ed economico-finanziari;
- per i pazienti, che devono essere consci di possibilità ma anche limiti delle nuove cure, ed averne un accesso equo qualora eleggibili al trattamento;
- ed infine per le Aziende Farmaceutiche, che devono bilanciare l'investimento in innovazione con la sostenibilità commerciale.

Anno dopo anno quindi emerge l'impegno sempre più concreto di tutti per coniugare eccellenza clinica e sostenibilità, con novità positive, aspetti da attenzionare, ma anche criticità emergenti a cui sarà necessario trovare una soluzione.

Anche questi ultimi 12 mesi sono stati caratterizzati da eventi che vanno in tutte le direzioni descritte, e che fanno emergere quindi una fotografia dinamica sia in Italia che in Europa e nel resto del mondo.

FIGURA 1. Eventi rilevanti Ottobre 2021 – Settembre 2022

	OTTOBRE 2021	NOVEMBRE 2021	DICEMBRE 2021	GENNAIO 2022	FEBBRAIO 2022	MARZO 2022
ITALIA			<p>TERAPIE: AIFA Riapre fondo nazionale del 5% con incremento del 2% per la cura delle malattie rare</p> <p>RICERCA & SPERIMENTAZIONI: il Ministero dell'Università e della Ricerca pubblica il bando per i 5 Centri nazionali dedicati alla ricerca di frontiera relativa ad ambiti tecnologici. Una delle tematiche riguarda lo sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA</p>			<p>RICERCA & PERIMENTAZIONI: il Ministero della Salute decreta l'istituzione presso AIFA del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni relative alle terapie avanzate</p> <p>TERAPIE: AIFA approva la rimborsabilità per Tecartus</p>
EUROPA		<p>TERAPIE: Revoca MA di Skysona (Bluebird Bio) su richiesta dell'Azienda</p>		<p>TERAPIE: CHMP positive opinion per Breyanzi lisocabtagene maraleucel (Bristol-Myers Squibb) Pharma EEIG)</p>	<p>TERAPIE: AEMPS (agenzia regolatoria spagnola) approva la prima CAR-T accademica</p>	<p>GRUPPI E COOPERAZIONE Istituzione Special Interest Group (presso la European Association of Hospital Pharmacists) relativo al grado di preparazione alla gestione delle terapie avanzate</p> <p>TERAPIE: CHMP positive opinion per estensione di indicazione Kymriah (linfoma follicolare recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica)</p> <p>TERAPIE: CHMP positive opinion per Carvykti per il trattamento del mieloma multiplo</p>
MONDO	<p>INDUSTRIA: Atara Biotherapeutics e Pierre Fabre avviano una collaborazione strategica per commercializzare una immunoterapia allogenica a cellule T</p>		<p>INDUSTRIA: Novartis acquisisce Gyroscope per sviluppo di terapie geniche per le malattie oculari</p> <p>INDUSTRIA: Debutto di GENENTA al Nasdaq</p>		<p>INDUSTRIA: Takeda firma un accordo con CodeBio per lo sviluppo di terapie geniche non virali</p>	<p>INDUSTRIA: Novartis firma un accordo con Carisma Therapeutics per lo sviluppo di una terapia cellulare per i tumori solidi</p> <p>TERAPIE: FDA autorizza Carvykti per il trattamento del mieloma multiplo</p>

APRILE 2022	MAGGIO 2022	GIUGNO 2022	LUGLIO 2022	AGOSTO 2022	SETTEMBRE 2022	
<p>POLITICA: Presentato un emendamento alla legge annuale sul mercato e la concorrenza che propone l'istituzione di un Fondo per il rimborso delle Terapie Avanzate (parere contrario ricevuto a maggio)</p>	<p>RICERCA & SPERIMENTAZIONI: Aperto bando all'interno del piano complementare al PNRR per creazione Hub Life Science</p>	<p>POLITICA: nascita di un nuovo Intergruppo parlamentare per l'innovazione ostenibile in sanità</p> <p>TERAPIE: AIFA rinnova l'innovatività di Zolgensma</p> <p>RICERCA & PERIMENTAZIONI: firma atto costitutivo Centro nazionale di ricerca "Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA" all'Università di Padova</p>	<p>INDUSTRIA/ RICERCA/TERAPIE: Telethon dichiara di rilevare Strimvelis da Orchard per continuarne la commercializzazione e salvarla dal ritiro</p>	<p>TERAPIE: Scadenza innovatività Kymriah</p>		ITALIA
<p>APRILE 2022</p> <p>TERAPIE: EC: autorizzazione Breyanzi per il linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario</p>	<p>TERAPIE: EC: autorizzazione Carvykti per il mieloma multiplo</p> <p>TERAPIE: CHMP: positive opinion per Upstaza I</p> <p>INDUSTRIA: Lancio della SPAC EureKING, la prima società europea aperta a capitali privati</p> <p>TERAPIE: EC: estensione di indicazione Kymriah per il trattamento del linfoma follicolare recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica</p>	<p>GIUGNO 2022</p>	<p>LUGLIO 2022</p> <p>TERAPIE: EC: autorizzazione Upstaza per Deficit AADC (PTC Therapeutics International Limited)</p>	<p>AGOSTO 2022</p> <p>TERAPIE: EC: CMA (Conditional Marketing Authorization) di Roctavian, prima terapia genica per l'emofilia A severa negli adulti (valoctocogene roxaparvovec) e con Orphan Drug Designation</p>	<p>SETTEMBRE 2022</p>	
<p>APRILE 2022</p> <p>TERAPIE: FDA autorizza yescarta per il trattamento di pz adulti con Linfoma a grandi cellule B refrattari alla terapia di prima linea</p>	<p>MAGGIO 2022</p> <p>TERAPIE: FDA autorizza l'estensione di indicazione per Kymriah per il trattamento del linfoma follicolare recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica)</p>	<p>GIUGNO 2022</p>	<p>LUGLIO 2022</p> <p>TERAPIE: FDA concede la Orphan Drug Resignation per AVR-RD-05, terapia genica per la Sindrome di Hunter sviluppata da AvroBio</p> <p>INDUSTRIA: Avviata collaborazione Roche a Avista per migliorare i vettori virali per terapie geniche in oftalmologia</p> <p>INDUSTRIA: Vertex acquisisce ViaCyte per accelerare lo sviluppo della terapia cellulare per il Diabete di tipo 1</p>	<p>AGOSTO 2022</p>	<p>SETTEMBRE 2022</p> <p>GRUPPI E COOPERAZIONE Nasce il Consorzio AGORA (Access to Gene therapies for Rare diseases)</p>	MONDO

3. ATMP E SPERIMENTAZIONI

3.1 L'ANALISI DI ATMP FORUM

3.1.1 INTRODUZIONE E METODOLOGIA

Al fine di comprendere i processi e identificare il numero di ATMP in fase di sviluppo, il tipo di sponsor, la natura dei prodotti, le malattie bersaglio, la fase di sviluppo e le sfide poste dalla valutazione di questi prodotti medicinali intrinsecamente complessi, sono state condotte negli anni precedenti analisi sulle ATMP^(4, 5) osservando un rapido e considerevole aumento delle sperimentazioni su queste terapie. Oggetto di particolare sviluppo sono state aree terapeutiche come l'oncologia, l'onco-ematologia e il cardiovascolare⁽⁵⁾. È interessante notare che già da anni molte terapie si rivolgono principalmente a malattie orfane e ad elevate esigenze mediche non soddisfatte. Inoltre, la maggior parte delle terapie ATMP autorizzate si basa su studi pivotali di piccole dimensioni, in aperto, non controllati e a braccio singolo⁽⁶⁾.

Lo scenario ATMP è in forte evoluzione. Di conseguenza, identificarne alcune dimensioni, ed analizzarne alcuni fenomeni si conferma estremamente utile per delineare una panoramica di dove la ricerca ci sta portando, ed una prospettiva – per quanto incompleta ed estremamente dinamica - dell'impatto sul nostro sistema sanitario e sugli aspetti clinici, organizzativi ed economici in funzione dei cambiamenti dei nuovi percorsi di cura. È interessante infine evidenziare l'eccellenza e l'impegno italiano anche nella fase di sperimentazione.

A questo scopo, partendo dalla definizione di ATMP e dai criteri di classificazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)⁽⁷⁾, è stata condotta una selezione ed analisi delle sperimentazioni attivate o attive negli ultimi 3 anni, identificando il numero di ATMP in fase di sperimentazione, il tipo di ATMP, la tipologia di sponsor e la loro collocazione, le patologie target e la fase di sperimentazione al fine di comprendere lo status attuale e gli sviluppi futuri, supportando la valutazione di potenziale impatto sui sistemi sanitari.

LA RICERCA CONDOTTA E L'ANALISI

Per la selezione delle sperimentazioni di interesse, è stato costruito un database selezionando dal sito clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) gli studi clinici interventistici in corso o completati in un orizzonte temporale che abbraccia gli ultimi 3 anni: 01/05/2019 - 01/05/2022 con data di ultimo accesso al database al 3/06/2022.

Su tali studi, è stato eseguito uno *screening* sulla base delle definizioni della classificazione EMA per identificare quelli relativi ad ATMP (*Advanced Therapies Medicinal Products*)⁽¹⁾. Sono stati presi in considerazione solo gli studi che hanno soddisfatto i seguenti criteri:

TABELLA 1. Criteri di estrazione degli studi

	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Tipologia di studio	Interventistico	Non interventistico, osservazionale, registri di pazienti, accesso allargato;
Fase	Fase: II; II/III e III	I precoce, I, IV e non applicabile,
Stato dello studio	<i>Ongoing</i> o completato	sconosciuto, annullato, sospeso, terminato
Finestra temporale	Ultimo aggiornamento: 01/05/2019 - 01/05/2022	
Parole chiave	Da Hanna et al. 2016 ^(4, 5)	

Di seguito, le parole chiave utilizzate e riprese da Hanna et al. 2016^(4, 5):

- ☑ **Per le terapie cellulari e tessutali:** *cell therapy, stem cell, cord blood, umbilical cord, bone marrow, cancer vaccine, tissue engineering, engineered cell, tissue engineered, mesenchymal cell, somatic cell, allogeneic cell, viable cell.*
- ☑ **Per le terapie geniche:** *gene therapy, recombinant nucleic acid, DNA therapy, cDNA, recombinant DNA, nucleic acid therapy, gene transfer, virus delivery, cancer immunotherapy, RNA therapy, tumour vaccine, genetic therapy, plasmid DNA, oligonucleotides, genetically modified microorganisms, genetically modified organisms, genetically modified cells.*

Per ciascun NCT (numero identificativo dello studio) univoco dopo eliminazione dei duplicati, sono state riportate le informazioni chiave disponibili (titolo dello studio, acronimo, stato dello studio, risultati dello studio (disponibili o no), area terapeutica, intervento, outcome, sponsor/collaboratori, sesso dei partecipanti, età dei partecipanti, fase dello studio, numero di pazienti arruolati, finanziamento dello studio, tipologia di studio (interventistico), disegno dello studio, altri identificativi (ID), data di inizio, data di completamento primaria (cioè la data in cui l'ultimo partecipante a uno studio clinico è stato esaminato o ha ricevuto un intervento per raccogliere i dati finali per la misura di esito primaria), data di completamento, data di prima pubblicazione dei risultati, data in cui le informazioni riassuntive sui risultati sono state rese disponibili per la prima volta, ultimo aggiornamento pubblicato, sedi in cui è stato condotto lo studio).

Ne è risultato un database di partenza di 13.903 studi.

Per procedere all'identificazione delle sperimentazioni ATMP sul totale, è stato eseguito uno *screening* su tutti gli studi identificati, applicando i criteri del *Committee for Advanced Therapies* (CAT), in accordo al regolamento (CE) n. 1394/2007⁽¹⁾, che ha portato alla classificazione di **950 studi** come sperimentazioni relative ad ATMP.

Si specifica che sono stati esclusi i trapianti di cellule staminali che consistono di cellule non sottoposte a manipolazione sostanziale, in quanto le cellule staminali non essendo cellule specializzate ma toti o pluripotenti, non hanno funzione specifica e non può essere considerato cambio di funzione il semplice trapianto da un tessuto ad un altro, seppur di sede anatomica e natura istologica differente.

3.1.2 RISULTATI

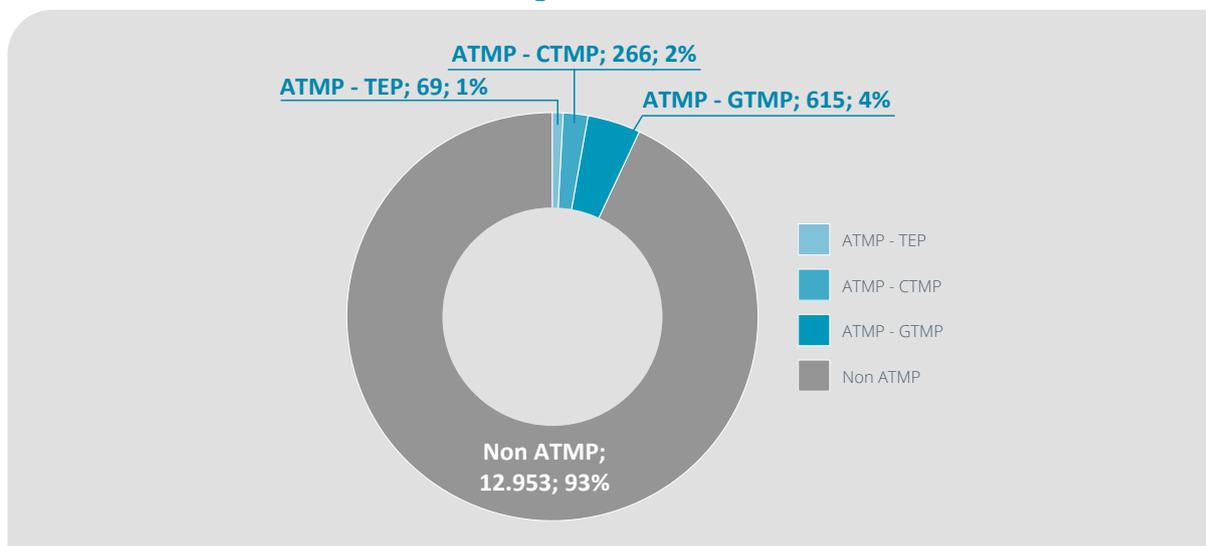
3.1.2.1 SPERIMENTAZIONI DI ATMP SUL TOTALE

Come sopra riportato, utilizzando i criteri del CAT⁽¹⁾, sono state identificate **950** sperimentazioni su terapie classificate come ATMP, cioè **complessivamente il 6,83%** del totale degli studi analizzati.

All'interno dei complessivi 13.903 studi, risultano (**figura 2**):

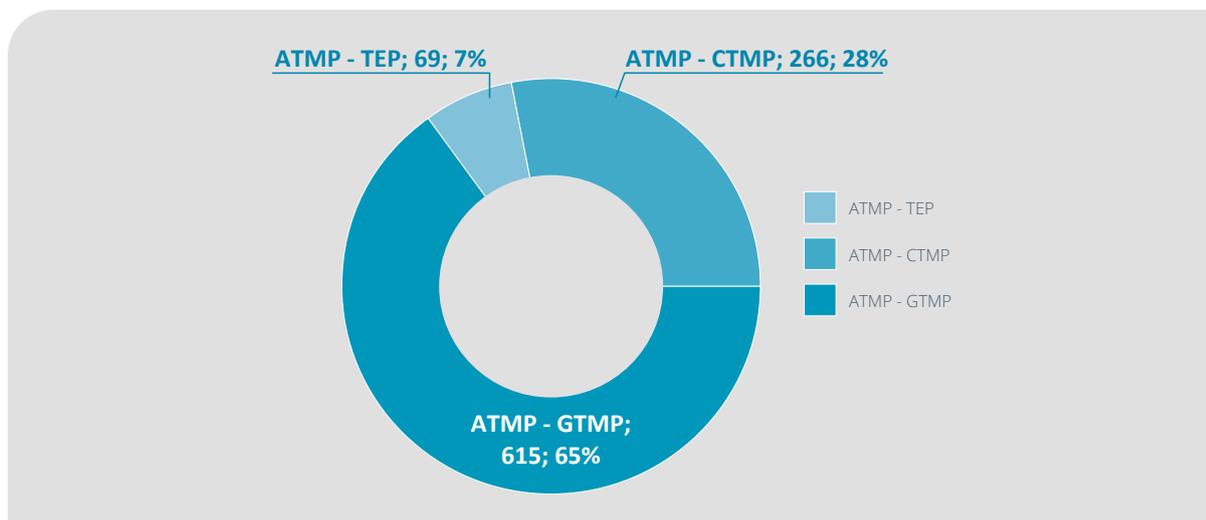
- ✓ **615** *Gene Therapy Medicinal Product* (GTMP), pari a circa 4% del totale
- ✓ **266** *Cell Therapy Medicinal Product* (CTMP), pari a circa il 2% del totale
- ✓ **69** *Tissue Engineered Product* (TEP), 1% del totale

FIGURA 2. Percentuale di ATMP sul totale degli studi analizzati



All'interno delle 950 ATMP identificate, le tipologie di ATMP rappresentano rispettivamente: 65% prodotti di terapia genica, 28% prodotti di terapia cellulare, 69 prodotti di ingegneria tissutale (**figura 3**).

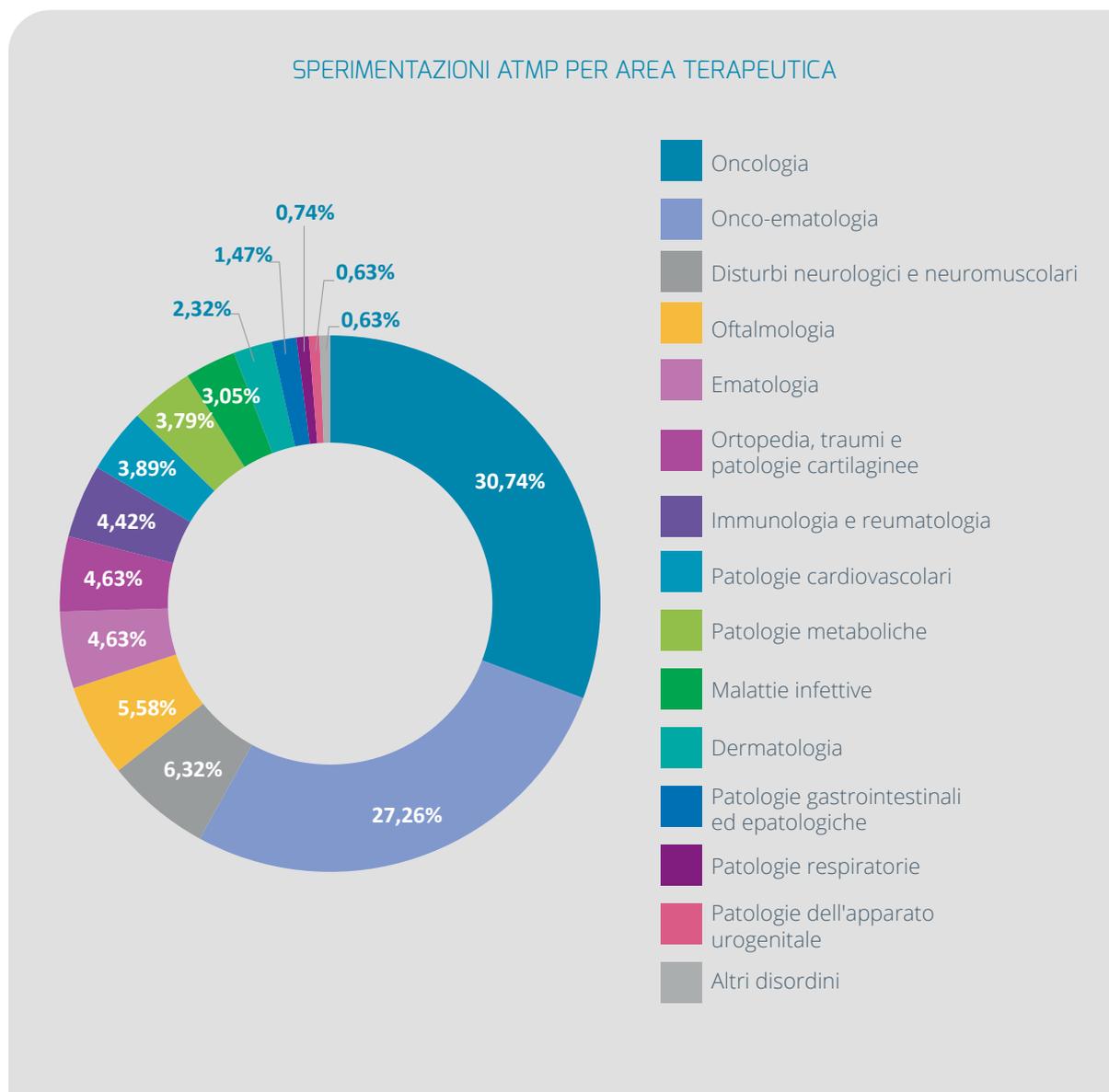
FIGURA 3. Ripartizione percentuale delle ATMP



3.1.2.2 LE AREE TERAPEUTICHE

Le aree terapeutiche maggiormente rappresentate rimangono, come osservato nelle precedenti analisi,^(4, 5) quella oncologica (31%) ed onco-ematologica (27%), seguite dalle terapie in area oftalmologica e neurologica e neuromuscolare (entrambe al 6%), dalle terapie in area ematologica (5%) e dalle terapie in area cardiovascolare, ortopedica e traumatologica, immunologica e metabolica, ognuna al 4% corrispondente sul totale.

FIGURA 4. Aree terapeutiche



È inoltre interessante mappare come le tipologie di ATMP sono diversamente rappresentate nelle aree terapeutiche.

TABELLA 2. Sperimentazioni per area terapeutica per tipologia di ATMP

Area terapeutica	CTMP N, (% su tot)	GTMP N, (% su tot)	TEP N, (% su tot)	TOT
Oncologia	111 (38%)	181 (62%)	0 (0%)	292
Onco-ematologia	57 (22%)	202 (78%)	0 (0%)	259
Disturbi neurologici e neuromuscolari	11 (18%)	45 (75%)	4 (7%)	60
Oftalmologia	3 (6%)	47 (89%)	3 (6%)	53
Ematologia	0 (0%)	44 (100%)	0 (0%)	44
Ortopedia, traumi e disturbi cartilaginei	11 (26%)	2 (5%)	30 (70%)	43
Immunologia e Reumatologia	15 (36%)	25 (60%)	2 (5%)	42
Patologie cardiovascolari	15 (41%)	13 (35%)	9 (24%)	37
Patologie metaboliche	5 (14%)	27 (75%)	4	36
Malattie infettive	19 (66%)	10 (34%)	0 (0%)	29
Dermatologia	0 (0%)	13 (59%)	9 (41%)	22
Patologie gastrointestinali ed epatologiche	11 (79%)	2 (14%)	1 (7%)	14
Patologie respiratorie	3 (43%)	3 (43%)	1 (14%)	7
Patologie dell'apparato urogenitale	1 (17%)		5 (83%)	6
Altri disturbi	4 (67%)	18 (17%)	1 (17%)	6
TOT	266	615	69	950

GTMP: prodotti di terapia genica; **CTMP:** prodotti di terapia cellulare; **TEP:** prodotti di ingegneria tissutale.

3.1.2.3 SITO DELLO STUDIO

Dall'analisi del database estratto, tra le sperimentazioni ATMP risultano 67 studi su 950 condotti in almeno un sito italiano.

TABELLA 3. Studi con almeno un sito italiano coinvolto

Location	N.	%
Totale sperimentazioni ATMP	950	100,00%
Sperimentazioni con almeno un sito italiano coinvolto	67	7,05%
Centro italiano coordinatore / primo centro* su sperimentazioni con almeno un centro italiano coinvolto	17	25,37%
Centro italiano coordinatore / primo centro* sul totale delle sperimentazioni	17	1,79%

*Primo centro in ordine di apparizione per location su <https://clinicaltrials.gov/>.

3.1.2.4 FINANZIAMENTO/SPONSORIZZAZIONE DEGLI STUDI

Quasi la metà delle sperimentazioni ATMP è stata finanziata esclusivamente dall'industria farmaceutica (457, ovvero il 48% su 950 studi), mentre in 150 studi l'industria risulta co-finanziatore. In 12 studi (1,26%) il finanziatore risulta esclusivamente il *National Institutes of Health* (NIH) e in 40 (4%) insieme alla Federazione statunitense e altro ente. Un totale di 291 studi (31%) risulta finanziato da altri soggetti non specificati.

TABELLA 4. Sponsor dello studio

Fonte del finanziamento	CTMP	GTMP	TEP	Totale	% su Tot
Solo industria	111	310	36	457	48%
Industria e altro	45	94	11	150	16%
Solo NIH		12		12	1%
NIH/Federazione statunitense e altro	14	25	1	40	4%
Altro non specificato	96	174	21	291	31%
Totale	266	615	69	950	100%

Degli studi condotti in almeno un sito italiano, il 64% sono sponsorizzati esclusivamente dall'industria ed il 21% esclusivamente da Ospedali, Fondazioni o Istituti di Ricerca.

TABELLA 5. Sponsor degli studi con location italiane

Sponsor	N.	%
Totale sperimentazioni ATMP con almeno un sito italiano coinvolto	67	100,00%
Sponsor solo Industria	43	64,18%
Sponsor solo Ospedali, Fondazioni e Istituti di ricerca	14	20,90%
Sponsor misti	10	14,93%

3.1.2.5 FASE DELLO STUDIO

La maggior parte degli studi clinici presi in esame risulta essere di fase 1/2 (54%) e fase 2 (35%), ovvero la fase utile alla comprensione della dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ai parametri clinici considerati indicatori della salute del paziente. 15 studi sono di fase mista 2/3 (1,58%), mentre le terapie giunte alla sperimentazione in fase 3 risultano 91 (9,58%).

TABELLA 6. Fase dello studio

Fase	N. Sperimentazioni	%
Fase 1 Fase 2	513	54,00%
Fase 2	331	34,84%
Fase 2 Fase 3	15	1,58%
Fase 3	91	9,58%
Totale	950	100,00%

3.1.2.6 STATO DELLO STUDIO

Di seguito, le tipologie di stato dello studio secondo la definizione <https://clinicaltrials.gov/> prese in considerazione nella presente analisi:

- Non ancora in fase di reclutamento:* lo studio non ha iniziato a reclutare partecipanti
- In fase di reclutamento:* lo studio sta attualmente reclutando partecipanti
- Arruolamento su invito:* lo studio seleziona i suoi partecipanti da una popolazione, o gruppo di persone, decisa in anticipo dai ricercatori. Questi studi non sono aperti a tutti coloro che soddisfano i criteri di idoneità, ma solo a persone appartenenti a quella particolare popolazione, che sono specificamente invitate a partecipare
- Attivo, non in reclutamento:* lo studio è in corso, ma i potenziali partecipanti non vengono attualmente reclutati o arruolati

☑ *Completato*: Lo studio si è concluso normalmente e i partecipanti non vengono più esaminati o trattati (ovvero, è stata effettuata l'ultima visita dell'ultimo partecipante)

Si nota come 250 studi su 950 risultano in stato Completato, pari a poco oltre il 26% del totale.

TABELLA 7. Stato dello studio

Status	N. Sperimentazioni	%
Reclutamento	422	44,42%
Completato	250	26,32%
Attivo, non in fase di reclutamento	202	21,26%
Non ancora in fase di reclutamento	70	7,37%
Arruolamento su invito	6	0,63%
Totale complessivo	950	100,00%

3.1.2.7 DATA DI AVVIAMENTO DELLO STUDIO

Dato l'aumento delle sperimentazioni nelle precedenti analisi^(4, 5), è logico supporre un trend crescente nel numero di studi. Per trovare riscontro della tendenza crescente del numero di sperimentazioni di ATMP negli anni più recenti, all'interno della analisi, che ha incluso solo gli studi che hanno avuto almeno un aggiornamento nel range temporale 01/05/2019 - 01/05/2022, sono stati individuati quelli che riportano una *start date* a partire dal 2019.

Da tale analisi, è risultato che 115 studi hanno avuto una *start date* nell'anno 2019, 137 studi sono stati avviati nel 2020, 142 studi sono iniziati nel 2021 e 63 studi sono iniziati nei primi 4 mesi dell'anno corrente (2022). I dati mostrano quindi un importante incremento durante gli anni; considerato che gli studi possono avere una durata di diversi anni e nel database si riscontrano studi avviati dal 1999, emerge come quasi la metà (457, pari al 48%) delle sperimentazioni su ATMP sono state avviate negli ultimi tre anni.

TABELLA 8. Studi avviati dal 2019

	2019	2020	2021	2022 (primi 4 mesi)	Stima 2022*
Totale studi avviati	115	137	142	63	189
Incremento annuo		19%	4%		33%

*Stima basata sull'ipotesi di un numero di studi avviati proporzionale a quello dei primi quattro mesi

Con un focus sulle prime 5 aree terapeutiche per numero di studi avviati sul totale, si osserva che le aree onco-ematologica ed oncologica rimangono le più rappresentate; tuttavia, le aree onco-ematologica e neuro/neuromuscolare hanno visto oltre il 50% delle sperimentazioni avviate negli ultimi 3 anni.

TABELLA 9. Numero studi avviati per anno sulle prime 5 aree terapeutiche

	2019	2020	2021	2022 (primi 4 mesi)	% dal 2019 sul TOT	TOT
Onco-ematologia	35	50	56	14	53%	292
	30%	36%	39%	22%		
Oncologia	32	33	29	21	44%	259
	28%	24%	20%	33%		
Disturbi neurologici e neuromuscolari	6	6	16	5	55%	60
	5%	4%	11%	8%		
Oftalmologia	6	7	9	2	45%	53
	5%	5%	6%	3%		
Ematologia	5	5	4	5	43%	44
	4%	4%	3%	8%		

3.1.2.8 MALATTIE RARE

Restringendo l'analisi sugli studi con stato "completato", pari a 250 su 950 (pari al 26,32%), emergono 125 studi, pari al 50%, con focus su malattie rare. La rarità della patologia è stata ricercata e confermata tramite Orphanet⁽⁸⁾. La più rappresentata è l'area onco-ematologica con 41 terapie avanzate in sperimentazione per malattie rare (100% delle sperimentazioni), seguita dall'oncologia con 26 terapie (31%) e dall'oftalmologia con 17 terapie (94%).

Tra i 125 studi completati e con target una malattia rara, inoltre, si segnala che in 9 sono coinvolti dei centri sperimentatori italiani (tra cui 2 sperimentazioni in ambito oftalmologico sulla neuropatia ottica ereditaria di Leber e 2 in ambito onco-ematologico con focus sulle leucemie).

TABELLA 10. Sperimentazioni su Malattie Rare (sulle sperimentazioni ATMP completate)

Area Terapeutica	Malattia rara	Tot Sperimentazioni completate	%
Ematologia	5	5	100%
Onco-ematologia	41	41	100%
Oftalmologia	17	18	94%
Disturbi neurologici e neuromuscolari	14	16	88%
Immunologia e Reumatologia	8	15	53%
Dermatologia	1	2	50%
Patologie metaboliche	6	12	50%
Patologie respiratorie	1	2	50%
Oncologia	26	85	31%
Patologie cardiovascolari	3	17	18%
Ortopedia, traumi e disturbi cartilaginei	3	19	16%
Patologie gastrointestinali ed epatologiche		3	0%
Malattie infettive		10	0%
Patologie dell'apparato urogenitale		1	0%
Altri disturbi		4	0%
Tot Sperimentazioni completate	125	250	50%

3.1.2.9 OUTCOME

Essendo le ATMP generalmente sviluppate per patologie ad elevato *medical need*, è interessante analizzare quali sono gli esiti clinici valutati come rilevanti dagli sperimentatori e in seguito, dai *payer*. Infine, considerando che dalle terapie avanzate ci si attende un beneficio clinico rilevante su malattie gravi e disabilitanti spesso con esiti infausti, e con scarse o nulle opzioni terapeutiche allo stato attuale, si è voluto ricercare su quali sperimentazioni fossero considerati tra gli outcome, ovvero una misurazione pianificata, descritta nel protocollo, utilizzata per determinare l'effetto di un intervento/trattamento sui partecipanti, la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la qualità della vita (QoL) e gli eventi avversi. Si nota come:

- 306 studi (pari a circa il 32% sui 950 totale studi su ATMP) hanno incluso tra gli esiti valutati sia la sopravvivenza globale (OS) che la sopravvivenza libera da progressione (PFS);
- 110 studi (pari a circa il 12%) hanno valutato tra gli esiti la qualità della vita (QoL);
- 490 studi (pari a circa il 52%) hanno valutato gli eventi avversi.

3.1.3 CONCLUSIONI

Rispetto agli anni precedenti, risulta un sensibile incremento della sponsorizzazione da parte dell'industria, insieme al forte aumento anno per anno, delle terapie in sperimentazione. La maggior parte degli studi risulta in fase 1/2 e fase 2, probabilmente dovuto al fatto che molte sperimentazioni non raggiungono gli *endpoint* prefissati già in fase precoce o perché alcune terapie vengono approvate con iter accelerato. Rispetto alle precedenti analisi^(4, 5), rimane sostanzialmente stabile la percentuale di sperimentazioni ATMP sulle malattie rare (circa il 50% degli studi completati) ma vi è una variazione percentuale nella composizione delle aree terapeutiche target, in quanto sono ad esempio in aumento gli studi su patologie neurologiche, oftalmologiche ed ematologiche e in calo nell'area cardiovascolare. Le terapie geniche hanno subito un forte incremento rispetto agli anni precedenti^(4, 5) aumentando in percentuale rispetto alle terapie cellulari.

3.2 RICERCA E SPERIMENTAZIONE: L'EVOLUZIONE ITALIANA

3.2.1 L'ISTITUZIONE DEL COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE DI TERAPIE AVANZATE

Tra i passi verso la progressiva realizzazione di uno scenario di introduzione nella realtà italiana delle terapie avanzate, vi è anche l'individuazione, con la GU n.63 del 16-3-2022 che pubblica il Decreto del Ministero della Salute del 1° febbraio 2022, sulla base di quanto previsto dalla legge Lorenzin (3/2018), di tre comitati etici di valenza nazionale (CEN):

- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'Agenzia italiana del farmaco;
- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (*Advanced Medicinal Therapeutical Products, ATMPs*), presso l'Agenzia italiana del farmaco;**
- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale, presso l'Istituto superiore di sanità.

I Comitati Etici (CE) sono organismi indipendenti la cui principale funzione è la valutazione degli aspetti etici e scientifici delle sperimentazioni cliniche al fine di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte. La Legge Lorenzin prevede, nello specifico, una riduzione dei CE territoriali a un numero massimo di quaranta più tre comitati etici a valenza nazionale, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico. I comitati etici individuati svolgono le medesime funzioni dei comitati etici territoriali. Sono composti da un numero massimo di quindici membri, di cui un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti e almeno cinque esperti di sperimentazioni cliniche nell'ambito di riferimento.

Membri del CEN per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate ed in carica per 3 anni sono nominati: Prof. Alessandro Aiuti (Primario UO Immunoematologia pediatrica presso IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano), Dott. Mauro Biffoni (Direttore del Dipartimento di oncologia e medicina molecolare dell'Istituto Superiore di Sanità) Prof. Andrea Biondi (Prof. ordinario, Clinica pediatrica Università di Milano, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza), Prof.ssa Cinzia Caporale (Coordinatrice del Centro Interdipartimentale e della Commissione per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca del CNR), Dott. Arturo Cavaliere (Direttore UOC della Farmacia Aziendale dell'ASL di Viterbo, Presidente SIFO), Prof. Paolo Corradini (Direttore Dip. di Ematologia e oncologia pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori), Prof. Vincenzo De Angelis (Direttore del Centro Nazionale Sangue), Prof. Ruggero De Maria Marchiano (Professore Ordinario dell'Università Cattolica del S. Cuore, presidente Alleanza contro il cancro), Prof. Franco Locatelli (Professore Ordinario dell'Università Cattolica del S. Cuore, presidente Alleanza contro il cancro), Dott.ssa Annalisa Mandorino (Rappresentante del volontariato, Segretario Generale di Cittadinanzattiva), Dott.ssa Giuliana Masera (Responsabile formazione e governo rischio assistenziale dell'ASL di Piacenza), Prof. Giorgio Minotti (Responsabile di farmacologia clinica e professore ordinario di farmacologia del Campus Biomedico di Roma), Dott.ssa Oriana Nanni (Direttore di biostatistica e sperimentazioni cliniche, Ist. Romagnolo per lo studio dei tumori "Dino Amadori"), Prof.ssa Concetta Quintarelli (Responsabile lab. di terapia genica dei Tumori OBPG; Prof.ssa di metodologie biochimiche applicate alla terapia cellulare, Dip. medicina clinica e chirurgia, Università "Federico II" di Napoli), Avv. Maria Rosaria Russo Valentini (Avvocato)

3.2.2 LA NASCITA DEL CENTRO NAZIONALE DI RICERCA E SVILUPPO DI TERAPIA GENICA E FARMACI CON TECNOLOGIA A RNA

La Missione 4, Componente 2, Investimento 1.4 del PNRR- ha destinato 1,6 miliardi per la creazione di 5 Centri Nazionali (avviso "Proposte di intervento per il potenziamento di strutture di ricerca e creazione di 'campioni nazionali' di ricerca e sviluppo su alcune key enabling technologies") dedicati alla ricerca di frontiera relativa ad ambiti tecnologici riferibili a:

- Simulazioni, calcolo e analisi dei dati ad alte prestazioni
- Tecnologie dell'Agricoltura (Agritech)
- Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA
- Mobilità sostenibile
- Bio-diversità

I Centri nazionali sono aggregazioni di università, di enti e organismi pubblici e privati di ricerca, di imprese presenti e distribuite sull'intero territorio nazionale e sono organizzati con una struttura di *governance di tipo Hub & Spoke*, con l'Hub che svolgerà attività di gestione e coordinamento e gli Spoke quelle di ricerca.

A dicembre 2021 viene pubblicato il bando e a giugno 2022 viene firmato l'atto costitutivo del Centro Nazionale di Ricerca e sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA. Il Centro Nazionale svolge ricerca in aree di importanza strategica per il Paese per la produzione di terapie o per l'ideazione di procedure per la salute dell'uomo, integrando lo sviluppo delle terapie con la loro somministrazione mirata (*precision delivery*) ed ha come obiettivo la creazione e il rinnovamento di infrastrutture e laboratori di ricerca, la realizzazione e lo sviluppo di programmi e attività di ricerca per favorire la nascita e la crescita di iniziative imprenditoriali a più elevato contenuto tecnologico (*start-up innovative* e *spin off* da ricerca) e volta alla valorizzazione dei risultati della ricerca negli ambiti specificati.

Il Centro Nazionale, di cui l'Università di Padova è soggetto proponente e capofila, coinvolge 49 soggetti, di cui 32 tra atenei, enti ed organismi pubblici di ricerca e 17 enti privati e imprese. Focalizza le sue attività in ambiti ad alto valore innovativo come la terapia genica applicata alla cura del cancro o le malattie ereditarie e le tecnologie basate su RNA, integrando competenze di *biocomputing* avanzato e *nanomateriali intelligenti*. Il Centro quindi ha l'obiettivo di diventare eccellenza e punto di riferimento per l'Europa per rendere competitivo il nostro Paese nello sviluppo di farmaci all'avanguardia.

4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO (aggiornato al 31 agosto 2022)

A distanza di 12 mesi, il presente capitolo è volto a dare un aggiornamento sullo stato approvativo e di accesso delle terapie avanzate in Europa. Dapprima si illustrano le principali novità e in seguito si analizzano nel dettaglio le terapie già presenti sul mercato, quelle che entreranno a breve e quelle che invece sono state ritirate.

4.1 I NUMERI DELLE ATMP

Negli ultimi anni le terapie avanzate si sono sviluppate in modo significativo. In particolare, negli ultimi 18 mesi, come mostrato in **tabella 11**, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha approvato 6 nuove ATMP di cui 4 nel 2022.

Delle 34 domande sottoposte alla valutazione del CAT, il Comitato Terapie Avanzate dell'EMA, 23 ATMP hanno raggiunto il mercato europeo e 16 di queste sono ancora in commercio.

Per quanto riguarda l'Italia, tra le 16 terapie con autorizzazione all'immissione in commercio europea attiva, l'AIFA ha concesso il rimborso per 8 di esse, mentre 3 terapie avanzate sono ancora in fase di valutazione. Inoltre, 2 ATMP in Italia non sono rimborsate o non sono state sottoposte alla valutazione per la determinazione di prezzo e rimborso.

TABELLA 11. Quadro complessivo delle ATMP approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia

ATMPs	<2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	TOTALE
CAT									
inizio valutazione CAT	11	-	5	4	1	9	3	1	34
valutazione CAT in corso	-	-	-	-	-	-	-	3	3
ritirate dalla valutazione CAT	3	-	-	1	1	2	-	1	8
EMA									
approvate EMA	6	2	1	4	1	3	2	4	23
ritirate dal mercato	1	1	1	1	1	-	1	1	7
attive	5	1	-	3	-	3	1	3	16
AIFA									
inizio valutazione AIFA	-	2	1	3	2	2	4	2	16
valutazione AIFA in corso	-	-	-	-	-	-	-	3	3
rimborsate in Italia	-	1	2	-	1	-	2	2	8
non rimborsato (<i>domanda non sottomessa/classe C</i>)	1	-	-	1	-	-	1	-	3
ritirate dalla valutazione	-	-	-	-	-	-	1	1	2

4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO

Per quanto concerne le indicazioni, a fronte delle 40 domande sottoposte al giudizio del CAT, 29 indicazioni sono state approvate da EMA, 22 delle quali sono ancora attive. La differenza con la tabella precedente è data non solo dalle terapie approvate con più di un'indicazione ma anche dalla richiesta di estensione di indicazione delle terapie CAR-T Kymriah, Yescarta e Tecartus per le quali è stata sottomessa la richiesta nel 2021 per Kymriah e Yescarta e a giugno 2022 per Tecartus ed ottenuto l'autorizzazione all'estensione nel corso dell'anno.

TABELLA 12. Quadro complessivo delle indicazioni relative alle ATMP approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia

INDICAZIONI	<2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	TOTALE
CAT									
inizio valutazione CAT	11	-	6	5	1	11	5	2	41
valutazione CAT in corso	-	-	-	-	-	-	-	3	3
ritirate dal CAT	3	-	-	1	1	2	-	1	8
EMA									
approvate EMA	6	2	1	5	1	4	2	9	30
ritirate dal mercato	1	1	1	1	1	-	1	1	7
attive	5	1	-	4	-	4	1	8	23
AIFA									
inizio valutazione AIFA	-	2	1	4	2	3	2	6	20
valutazione AIFA in corso	-	-	-	-	-	-	-	7	7
rimborsate in Italia	-	1	2	-	2	-	3	2	10
non rimborsato (<i>domanda non sottomessa/classe C</i>)	1	-	-	1	-	1	-	-	3
ritirate dalla valutazione	-	-	-	-	-	-	1	1	2

4.2 ATMP APPROVATE IN EUROPA

La **tabella 13** riporta l'elenco delle 23 terapie avanzate approvate dall'Agenzia Europea dei medicinali fino ad ora. Rispetto alla Quarta edizione del Report ATMP, sono state approvate 4 nuove terapie, tutte nella prima metà del 2022. Si tratta di:

- Breyanzi, autorizzato per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B, del linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B e del linfoma follicolare di grado 3B;
- Carvykti, per il trattamento del mieloma multiplo;
- Upstaza, indicato per deficit di L-aminoacido decarbossilasi aromatica;
- Roctavian, per il trattamento dell'emofilia A.

Un'ulteriore novità è rappresentata dalle estensioni di indicazione: come riportato nel paragrafo precedente, le CAR-T Kymriah e Yescarta hanno ricevuto l'autorizzazione all'estensione di indicazione relativa al trattamento del linfoma follicolare. Al momento, quindi, contano 3 indicazioni ciascuna. Inoltre, anche la CAR-T Tecartus ha ricevuto un'estensione di indicazione aggiungendo a quella già approvata l'approvazione al trattamento di pazienti adulti, di età uguale o maggiore di 26 anni, affetti da leucemia linfoblastica acuta recidivante o refrattaria. Con questa seconda indicazione Tecartus è la prima e unica CAR-T.

TABELLA 13. Terapie avanzate approvate da EMA

ATMP	MA EU	Azienda	Indicazione	Stato (attivo/ritirato)
Chondrolect <i>cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espresse ex vivo che esprimono specifiche proteine marker</i>	05/10/2009	TiGenix NV	Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio (grado III o IV, International Cartilage Repair Society [ICRS]) negli adulti	ritirato
Glybera <i>allipogene tiparvovec</i>	25/10/2012	uniQure biopharma B.V.	Pazienti adulti con diagnosi di deficit familiare di lipasi lipoproteica (Lipoprotein lipase deficiency, LPLD) e con gravi o ripetuti attacchi di pancreatite nonostante la dieta a ridotto contenuto di grassi. La diagnosi di LPLD deve essere confermata da test genetici. L'indicazione è limitata a pazienti con livelli dosabili di proteina LPL	ritirato
Maci <i>condrociti autologhi coltivati</i>	27/06/2013	Vericel Den- mark ApS	Riparazione di difetti sintomatici a tutto spessore della cartilagine del ginocchio (grado III e IV della scala Outerbridge modificata) di 3-20 cm ² in pazienti adulti con scheletro maturo.	ritirato
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>	06/09/2013	Dendreon UK Ltd	Trattamento del carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico (non viscerale) della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata	ritirato
Holoclar <i>Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali</i>	17/02/2015	Holostem Terapie Avanzate s.r.l.	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	attivo

4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO

ATMP	MA EU	Azienda	Indicazione	Stato (attivo/ritirato)
Imlygic <i>talimogene laherparepvec</i>	16/12/2015	Amgen Europe B.V.	Trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale	attivo
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>	26/05/2016	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Trattamento di pazienti con Immunodeficienza Grave Combinata da Deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili	attivo
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 (ΔLNGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex 1 (HSV-TK Mut2)</i>	18/08/2016	MolMed SpA	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio	Ritirato
Spherox <i>sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice</i>	10/07/2017	CO.DON AG	Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni [ICRS]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm ² negli adulti	Attivo
Alofisel <i>darvadstrocel</i>	23/03/2018	Takeda Pharma A/S	Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole	Attivo

4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO

ATMP	MA EU	Azienda	Indicazione	Stato (attivo/ritirato)
Kymriah <i>tisagenlecleucel</i>	22/08/2018	Novartis Europharm Limited	<p>Kymriah è indicato per il trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • pazienti adulti con linfoma follicolare recidivante o refrattario in seguito a due o più linee di terapia sistemica (ottenuta il 29/04/2022) 	Attivo
Yescarta <i>axicabtagene ciloleucel</i>	23/08/2018	Kite Pharma EU B.V./Gilead	<p>Yescarta è indicato per il trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) refrattario o recidivante dopo tre o più linee di terapia sistemica (ottenuta il 28/06/2022) 	Attivo
Luxturna <i>voretigene neparvovec</i>	22/11/2018	Novartis Euro- pharm Limited	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali	Attivo
Zynteglo <i>betibeglogene autotemcel</i>	29/05/2019	Bluebird Bio (Netherlands) B.V.	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da β -Talassemia Trasfusione-Dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (HLA)-compatibile	Ritirato

ATMP	MA EU	Azienda	Indicazione	Stato (attivo/ritirato)
Zolgensma <i>onsemnogene abepaevovec</i>	18/05/2020	Novartis Gene Therapies EU Limited	Trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene <i>SMN1</i> e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, <i>oppure</i> • pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene <i>SMN1</i> e fino a 3 copie del gene <i>SMN2</i> 	Attivo
Tecartus <i>brexucabtagene autoleucl</i>	14/12/2020	Kite Pharma EU B.V./Gilead	Trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> • pazienti adulti con Linfoma a Cellule Mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della Tirosin Chinasi di Bruton (BTK) • pazienti adulti di età uguale o maggiore ai 26 anni affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria (ottenuta il 06/09/2022) 	Attivo
Libmeldy <i>cellule CD34+ autologhe trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA)</i>	17/12/2020	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Trattamento della Leucodistrofia Metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	attivo
Skysona <i>elivaldogene autotemcel</i>	16/07/2021	Bluebird Bio (Netherlands) B.V.	Trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD) precoce in pazienti <18 anni di età, con una mutazione genetica ABCD1 e per i quali non è disponibile un donatore consanguineo di cellule staminali ematopoietiche (HSC) compatibile per l'antigene leucocitario umano (HLA)	Ritirato
Abecma <i>idecabtagene vicleucl (ide-cel)</i>	18/08/2021	Bristol Myers Squibb	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	Attivo

4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO

ATMP	MA EU	Azienda	Indicazione	Stato (attivo/ritirato)
Breyanzi <i>lisocabtagene maraleucel (liso-cel)</i>	04/04/2022	Bristol Myers Squibb	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	Attivo
Carvykti <i>ciltacabtagene autoleucel (cilita-cel)</i>	25/05/2022	Janssen-Cilag International NV	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante refrattario precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, che hanno dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia	Attivo
Upstaza <i>eladocagene exuparvovec</i>	20/07/2022	PTC Therapeutics International Limited	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	Attivo
Roctavian <i>valoctocogene roxaparvovec</i>	24/08/2022	Biomarin	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)	Attivo

Legenda: in verde le ATMP con Marketing Authorization attiva; in rosso le ATMP ritirate dal commercio europeo

4.3 ATMP RITIRATE

Negli ultimi 12 mesi si sono registrate delle novità anche sul fronte del ritiro dal commercio delle ATMP. La **tabella 14** rappresenta un aggiornamento rispetto a quanto pubblicato nel Report 2021, con l'aggiunta di due terapie: Skysona e Zynteglo. Si tratta di terapie lanciate sul mercato da Bluebird Bio che, a causa del mancato accordo sul prezzo con i principali pagatori dei Paesi Europei, ha deciso di ritirare i suoi prodotti dal mercato europeo per concentrarsi su quello statunitense.

TABELLA 14. ATMP ritirate dal commercio in seguito ad approvazione

ATMP	INDICAZIONE	DATA EU MA	DATA RITIRO
Chondrocelect	Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio	05/10/2009	30/11/2016
Glybera	Deficit familiare di lipasi lipoproteica e attacchi severi o multipli di pancreatite	25/10/2012	28/10/2017
Maci	Riparazione dei difetti asintomatici a tutto spessore del ginocchio	27/06/2013	01/07/2018
Provenge	Carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico della prostata	06/09/2013	06/05/2015
Zalmoxis	Trapianto aploidentico di HSCT in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio	18/08/2016	09/10/2019
Skysona	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	16/07/2021	26/11/2021
Zynteglo	β -Talassemia Trasfusione-Dipendente (TDT)	29/05/2019	24/03/2022

Rispetto all'ultimo report, alle ATMP ritirate dalla valutazione del CAT prima di ricevere l'esito si è aggiunta Sitoiganap (conosciuta anche come Gliovac). Dopo oltre un anno e mezzo di valutazione, l'azienda Epitep Research Corporation-Belgium ha ritirato tale terapia in relazione, come riportato nella lettera presentata al CHMP, alla necessità di raccogliere ulteriori dati clinici poiché quelli presentati sono stati giudicati poco convincenti in termini di efficacia⁽⁹⁾.

TABELLA 15. ATMP ritirate durante la valutazione CAT

ATMP	AZIENDA	INDICAZIONE	DATA INIZIO VALUTAZIONE CAT	DATA RITIRO
Advexin contusugene ladenovec	Introgen Therapeutics	Sindrome di Li-Fraumeni	06/09/2007*	17/12/2008
CLG (contusugene ladenovec Gendux) contusugene ladenovec	Introgen Therapeutics	Neoplasie della testa e del collo	02/07/2008*	12/06/2009
Cerepro sitimagene ceradenovec	Ark Therapeutics	Glioma operabile	04/10/2005*	08/03/2010
Raligize axalimogene filolisbac	Advaxis	Neoplasie della cervice uterina	18/04/2018	10/07/2018
Luxceptar Cellule T vitali modificate	Kiadis Pharma	Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) in caso di HSCT per neoplasie ematologiche maligne ad alto rischio	23/05/2018	06/11/2019
Roctavian[^] valoctocogene roxaparovec	BioMarin International Limited	Emofilia A	22/01/2020	04/11/2020
Artobend Condrociti umani autologhi espansi in vitro	Tetec Tissue Engineering Technologies AG	Riparazione dei difetti della cartilagine del ginocchio	09/09/2020	18/11/2020
Sitoiganap Cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogeneico e lisato di cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogeneico	Epitopoietic Research Corporation-Belgium (E.R.C.)	Glioma	07/10/2020	11/05/2022

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

[^]Roctavian ha sottomesso una nuova richiesta di approvazione in data 14/07/2021 ed ha ottenuto la Marketing Authorization.

4.4 LE ATMP IN CORSO DI VALUTAZIONE DEL CAT

A fronte delle ultime approvazioni avvenute in pochi mesi, al 31 agosto 2022 risultano in esame al CAT tre terapie:

- ✓ **Lumevoq**, la terapia per il trattamento della neuropatia ottica ereditaria di Leber, in valutazione dal dicembre del 2020;
- ✓ **Tab-cel** per il trattamento della malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr;
- ✓ **EtranaDez**, terapia per l'emofilia A, entrata in valutazione nel giugno di quest'anno.

TABELLA 16. ATMP in corso di approvazione all'EMA

ATMP	Tipologia	Azienda	Indicazione	Data prima riunione CAT
Lumevoq lenadogene nolparvovec	Terapia genica	GenSight Biologics S.A.	Trattamento della Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON)	02/12/2020
Tab-cel tabelecleucel	Terapia cellulare	Atara Biotherapeutics	Trattamento della malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr	08/12/2021
EtranaDez etranacogene ezaparvovec	Terapia genica	CSL Behring GmbH	Trattamento dell'emofilia B	11/04/2022

4.5 L'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

4.5.1 LE NOVITÀ SULL'ACCESSO DEI FARMACI IN EUROPA

In riferimento alle valutazioni comparative dei farmaci ai fini della successiva negoziazione di prezzo e rimborso, a fine 2021 è stato approvato il **Regolamento UE 2021/2282 sull'Health Technology Assessment** (HTA). Ciò segna un'importante passo verso una valutazione delle tecnologie sanitarie congiunta per tutti i Paesi membri dell'Unione Europea^(10, 11).

Tale regolamento sostituisce di fatto la rete volontaria di EUnetHTA ed ha l'obiettivo di migliorare ed armonizzare la disponibilità di tecnologie sanitarie innovative per i pazienti ed assicurare un uso efficiente delle risorse, evitando la moltiplicazione delle valutazioni a livello UE⁽¹⁰⁾.

Punto focale del regolamento è la *Joint Clinical Assessment* (JCA, valutazione clinica congiunta). Essa fornisce un *framework* inclusivo istituendo un Gruppo di Coordinamento costituito da rappresentanti delle autorità HTA nazionali di tutti i Paesi membri dell'Unione Europea che, analogamente alla valutazione scientifica delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA, effettuerà valutazioni condotte da un *assessor* e un *co-assessor* provenienti da diversi Stati membri. Questi valutatori effettueranno una valutazione clinica, prepareranno una bozza di relazione e consulteranno le parti interessate. La relazione finale verrà poi approvata dal Gruppo di Coordinamento e pubblicata

dalla Commissione Europea. Il processo della JCA andrà di pari passo con la valutazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata effettuata dall'EMA in modo da garantire supporto agli Stati Membri al momento del lancio nazionale⁽¹²⁾.

Il JCA è progettato per tenere conto dei requisiti specifici dei diversi Stati membri, in particolare la definizione dello *standard of care* rispetto al quale devono essere fornite le evidenze e le priorità e le preferenze relative agli esiti clinici. Sarà quindi molto probabilmente necessario fornire ulteriori prove e dati clinici specifici per ogni Paese⁽¹¹⁾.

Per l'adozione del Regolamento HTA, la Commissione Europea ha istituito un *rolling plan* che elenca le azioni e relative tempistiche necessarie per l'implementazione fino alla completa applicabilità prevista per gennaio 2025 quando i medicinali oncologici ed i prodotti di terapia avanzata saranno obbligatoriamente oggetto del JCA. L'obiettivo è estendere il JCA a tutti i medicinali che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata entro il 2030⁽¹³⁾.

Uno dei punti chiave è quanto gli Stati Membri saranno vincolati dal JCA. Il Regolamento, nella sua versione definitivamente approvata, prevede che il JCA non sia vincolante, essendo una valutazione scientifica, ma i Paesi Membri dovranno tenerne debitamente in conto e dovranno allegare la documentazione prodotta a livello europeo alle proprie valutazioni nazionali. Rimangono di competenza degli Stati Membri la traduzione della valutazione in *appraisal* (ad esempio, classificazione del valore terapeutico aggiunto) e le decisioni di prezzo e rimborsabilità.

Un'altra importante novità riguarda la valutazione dell'organismo francese di HTA, l'*Haute Autorité de Santé* (HAS). La HAS, infatti, ha modificati i criteri che determinano la valutazione del rapporto costo-efficacia dei prodotti che rivendicano i livelli ASMR I, II o III, che entreranno in vigore dal 1° gennaio 2023⁽¹⁴⁾.

Le modifiche sono state apportate agli articoli 1-4 dei criteri attuali definiti dal consiglio dell'HAS nel 2013⁽¹⁵⁾ e nel complesso ampliano l'orizzonte dell'utilizzo dei modelli di impatto sul *budget* e il numero di farmaci da sottoporre alla valutazione del rapporto di costo-efficacia.

Alcune delle modifiche apportate coinvolgono in primo luogo i prodotti di terapia avanzata: nello specifico, le modifiche relative all'articolo 3 stabiliscono le condizioni per le quali la valutazione economico-sanitaria è mandatoria ed una di queste condizioni è l'identificazione di un medicinale di terapia avanzata. Rispetto al regolamento precedentemente in vigore, con questa modifica l'HAS ha ampliato il numero di farmaci per i quali sarà obbligatorio presentare una valutazione di costo-efficacia andando ad includere i farmaci ad alto impatto non solo economico ma anche organizzativo, come le ATMP⁽¹⁶⁾.

Le valutazioni ASMR (*Amélioration du Service Médical Rendu*, benefici clinici aggiunti) costituiscono il fattore decisivo dei risultati HTA in Francia. Tuttavia, il Comitato della Commissione per l'Economia e la Salute Pubblica (*Commission d'évaluation économique et de santé publique*, CEESP) è responsabile delle valutazioni di costo-efficacia e può influenzare le decisioni sui prezzi, e quindi il potenziale di prezzo degli ATMP. Con l'introduzione delle nuove clausole, le aziende farmaceutiche dovranno presentare obbligatoriamente un modello di costo-efficacia per i farmaci ATMP ad alto impatto sul bilancio che non presentano un beneficio clinico aggiunto.

4.5.2 LO STATUS DI ACCESSO E RIMBORSABILITÀ NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Come riportato nei paragrafi precedenti, al momento della redazione del presente rapporto, sono state approvate 23 terapie avanzate, di cui 7 ritirate dal commercio.

Delle 16 terapie con *marketing authorization* europea attiva:

- ☑ 8 terapie sono attualmente rimborsate in Italia;
- ☑ nel Regno Unito, 10 terapie hanno ricevuto una raccomandazione per l'utilizzo;
- ☑ in Francia sono rimborsate 8 terapie, una in più (Tecartus) rispetto al precedente report;
- ☑ in Germania, la principale novità è rappresentata dalla sospensione della valutazione del beneficio clinico di Zolgensma, in attesa di ulteriori dati a supporto;
- ☑ in Spagna, si segnala un aggiornamento rispetto al report 2021: Tecartus, rimborsato in tutti gli altri paesi, non è stato approvato per il rimborso dalla Direzione generale per il portafoglio comune dei servizi sanitari e della farmacia (*Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia*, DGCCSSNSYF).

4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO

TABELLA 17. L'accesso delle ATMP nei principali Paesi Europei

ATMP					
Holoclax	MEA (Payment by result)	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	ASMR IV	Procedura medica NUB 4	Non rimborsato
Imlygic	Richiesta di rimborso non sottomessa	MEA (PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valore aggiunto NUB 1	Non rimborsato
Strimvelis	Innovatività piena (scaduta) MEA (Payment by result)	HST	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valutazione AMNOG (prezzo non definito)	Richiesta di rimborso non sottomessa
Spherox	Classe C	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	Procedura medica	Richiesta di rimborso non sottomessa
Alofisel	Classe C	Non raccomandato	ASMR IV	Beneficio non quantificabile NUB 1	Rimborsato (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico)
Kymriah	Innovatività piena, confermata a rivalutazione a un anno. Sconto per DLBCL. MEA (Payment at result) per entrambe le indicazioni	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ASMR IV per DLBCL ASMR III per ALL	Beneficio non quantificabile. Outcome-based MEA con alcune assicurazioni. NUB 1	MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni)
Yescarta	Innovatività piena, confermata a rivalutazione a un anno. Sconto e MEA (Payment at result) per entrambe le indicazioni	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ASMR III	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 3 anni). Outcome-based MEA con alcune assicurazioni. NUB 1	MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni)
Luxturna	Innovatività piena. Sconto e MEA (tetto di prodotto)	HST CAA (sconto)	ASMR II	Valore aggiunto importante NUB 1	Tetto di spesa biennale

4. LE ATMP IN EUROPA: UN UPDATE DELLO STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO

ATMP					
Zolgenma	Innovatività piena (a rivalutazione annuale). Rimborso su indicazione ristretta. Sconto e MEA (payment at result). Pagamenti annuali (prima tranche + 4 anni)	MAA	AAP post AMM ASMR III/V	Valutazione del beneficio sospesa in attesa di nuovi dati NUB 1	Accordo di prezzo (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico)
Tecartus	Innovatività piena. Sconto	Cancer Drugs Funds (MAA, sconto)	AAP ASMR III	In fase AMNOG	Non rimborsato
Libmeldy	Innovatività piena. Sconto	MEA (PAS e sconto)	ASMR III Prezzo in negoziazione	In fase AMNOG NUB 1	In valutazione AEMPS
Abecma	In valutazione (CPR)	In valutazione (NICE)	ATU ASMR V	Beneficio non quantificabile	In valutazione AEMPS
Breyanzi	In valutazione (CTS)	Valutazione sospesa	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	In fase AMNOG	In valutazione AEMPS
Carvykti	In valutazione (CTS)	Valutazione sospesa	AAP Prezzo in negoziazione	Richiesta di avvio procedura AMNOG non ancora sottomessa	In valutazione AEMPS
Upstaza	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	In valutazione (HST)	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	In fase AMNOG NUB 1	In valutazione AEMPS
Roctavian	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	In valutazione (NICE)	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa	Richiesta di avvio procedura AMNOG non ancora sottomessa	In valutazione AEMPS

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

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

5. L'APPROCCIO DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (aggiornato al 31 agosto 2022)

5.1 IL FRAMEWORK REGOLATORIO E L'ITER APPROVATIVO

Negli Stati Uniti i medicinali sono regolamentati da due principali statuti: il **Public Health Services Act** (PHSA) ed il **Federal Food, Drug and Cosmetic Act** (FDCA) che designa la *Food and Drug Administration* (FDA) come l'autorità atta a normare i prodotti medicinali per uso umano, compresi i farmaci, i prodotti biologici ed i dispositivi medici. Nello specifico, i prodotti biologici, nei quali sono comprese le terapie avanzate, sono regolati dalla sezione 351 del PHSA e dal FDCA⁽¹⁷⁾.

L'FDA attua le attività descritte nel PHSA e nel FDCA secondo i regolamenti contenuti del **Code of Federation Regulation** (CFR, Codice dei Regolamenti Federali) che fornisce informazioni dettagliate su come operare⁽¹⁷⁾.

Quando un'azienda farmaceutica termina gli studi pre-clinici e clinici ed intende commercializzare il prodotto, deve effettuare una domanda formale per l'immissione sul mercato, sottoponendo una richiesta di NDA (*New Drug Application*) o BLA (*Biologic License Application*) alla *Food and Drug Administration* (FDA). Come suggerisce il nome, la BLA è riservata ai medicinali di origine biologica mentre la NDA è per i farmaci tradizionali⁽¹⁸⁾.

Le terapie avanzate, essendo prodotti biologici basati su materiale genetico, cellule o tessuti, per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio dovranno essere sottoposte alla valutazione mediante una BLA. Il contenuto di un BLA deve stabilire che il prodotto biologico è sicuro e potente; tuttavia, poiché i prodotti biologici sono elaborati a partire da materiale vivente, il contenuto del BLA deve anche dimostrare la purezza, in particolare deve dimostrare che il prodotto finale non contenga materiale estraneo⁽¹⁸⁾.

L'approvazione di un nuovo prodotto medicinale segue un percorso ben strutturato che consente all'autorità regolatoria di valutare i benefici ed i rischi relativi al prodotto in valutazione ed analizzare il contesto in cui si va ad inserire approfondendo la condizione target e le alternative terapeutiche già disponibili.

Una volta che l'azienda titolare sottometta una richiesta di approvazione, FDA decide entro 60 giorni se depositarla o meno per poterla esaminare. FDA, infatti, può rifiutare il deposito se ritiene che le prove presentate siano insufficienti o se la documentazione richiesta sia incompleta.

In linea di massima, per accedere alla valutazione è necessario presentare i risultati di due studi clinici ben disegnati, per essere certi che i risultati del primo studio non siano frutto del caso o di pregiudizi; in alcuni casi, come in quello di malattie ultra-rare, può essere sufficiente presentare i dati di un solo studio purché vi sia la prova che i benefici per la popolazione target siano superiori ai rischi.

Quando la richiesta è depositata, FDA si impegna ad esprimere un giudizio entro 10 mesi, assegna ad un team il compito di valutare i risultati degli studi presentati circa efficacia e sicurezza, revisiona le informazioni contenute nell'etichetta del prodotto ed ispeziona i siti di produzione.

Al termine del processo di valutazione, FDA pubblica una lettera con il responso esprimendo l'approvazione o il diniego alla commercializzazione^(19, 20).

La procedura per la valutazione di una terapia da parte di FDA può seguire il percorso standard appena descritto o, se nelle condizioni, appellarsi ad uno dei quattro approcci che FDA ha messo a punto per accelerare la disponibilità di farmaci per il trattamento di malattie gravi o di pubblico interesse^(21, 22):

- ☑ **Priority Review:** introdotta nel 1992 con l'emanazione del *Prescription Drug User Act* (PDUFA), rappresenta l'evoluzione del precedente sistema di prioritizzazione. La *Priority Review* consente un'approvazione più rapida di soli 6 mesi rispetto alla procedura standard che prevede l'*assessment* in 10 mesi ed è prevista per quei medicinali che apportano un miglioramento significativo nel trattamento, nella diagnosi o nella prevenzione di patologie gravi rispetto alle alternative disponibili.
- ☑ **Accelerated Approval:** introdotto sempre nel 1992, l'*Accelerated Approval* è concesso solo per medicinali destinati a colmare un *unmet medical need* e si basa sulla valutazione di endpoint surrogati. Le aziende farmaceutiche sono comunque tenute a condurre studi, noti come studi di conferma di fase 4, per confermare il beneficio clinico previsto. Se lo studio di conferma dimostra che il farmaco fornisce effettivamente un beneficio clinico, la FDA concede l'approvazione tradizionale del farmaco. Al contrario, se lo studio di conferma non dimostra che l'effettivo beneficio clinico del farmaco, la FDA dispone di procedure normative che potrebbero portare al ritiro del farmaco dal mercato⁽²³⁾.
- ☑ **Fast Track:** introdotto nel 1997 con il *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA), il *Fast Track* è un processo progettato per facilitare lo sviluppo ed accelerare la revisione di farmaci per il trattamento di patologie gravi e per colmare un bisogno medico non soddisfatto. La designazione di *Fast Track* rende la terapia eleggibile anche per la *rolling review*, la procedura di valutazione che permette all'azienda richiedente di presentare singole sezioni complete della BLA o NDA per la revisione da parte dell'FDA, piuttosto che aspettare che ogni sezione della domanda sia completa prima che l'intero dossier possa essere esaminato.
- ☑ **Breakthrough Therapy:** introdotto nel 2012 con il *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA), è stato progettato per accelerare lo sviluppo e la revisione di farmaci che dimostrano un miglioramento sostanziale rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

Oltre ai regolamenti precedentemente citati, nel 2016 è stata firmata la Legge sulle Cure del 21esimo secolo (*Cures Act*) con lo scopo di accelerare lo sviluppo di nuovi prodotti ed incrementarne le tempistiche di accesso. Nello specifico, questa legge ha istituito la Designazione di *Regenerative Medicine Advanced Therapy* (RMAT) che prevede l'accesso ad un nuovo programma di sviluppo accelerato per prodotti di medicina rigenerativa (tra i quali rientrano le ATMP) che sono destinate al trattamento, alla modifica, alla cura di patologie gravi o potenzialmente letali⁽¹⁷⁾.

La designazione RMAT consente alle aziende che sviluppano prodotti di medicina rigenerativa e trattamenti combinati di avere interazioni più precoci e frequenti con l'agenzia regolatoria e di beneficiare di un coinvolgimento proattivo e collaborativo da parte di dirigenti dell'FDA e di personale esperto nella revisione e nella gestione di progetti sanitari regolatori⁽²⁴⁾.

Sia EMA che FDA sono provviste di una commissione ad hoc che valuta le terapie avanzate: EMA ha il CAT (*Committee for Advanced Therapies*) mentre FDA ha l'OTAT (*Office of Tissues and Advanced Therapies*) che fa parte del *Centre for Biologics Evaluation and Research* (CBER), uno degli 8 centri di FDA responsabili di farmaci, prodotti biologici e dispositivi medici⁽¹⁷⁾.

Nello specifico, per la valutazione delle terapie avanzate, l'OTAT, il cui compito è quello di regolare terapie cellulari, tissutali e geniche, nonché vaccini terapeutici per varie indicazioni patologiche⁽²⁵⁾, si avvale del **Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee** che ha il compito di esaminare e valutare i dati disponibili relativi alla sicurezza, all'efficacia e all'uso appropriato di cellule umane, tessuti umani, terapie di trasferimento genico e prodotti di xenotrapianto destinati al trapianto, all'impianto, all'infusione e al trasferimento per la prevenzione e il trattamento di un ampio spettro di malattie umane e per la ricostruzione, la riparazione o la sostituzione di tessuti in varie condizioni⁽¹⁸⁾.

Il Comitato ha una durata biennale ed è composto da un nucleo di tredici membri votanti, compreso il presidente. I membri e il presidente sono selezionati da un Commissario o da chi ne fa le veci tra le autorità competenti nel campo delle terapie cellulari, terapie basate sul trasferimento genico, trapianto di tessuti e xenotrapianti⁽¹⁸⁾.

A differenza dell'Europa che suddivide le ATMP in 4 specifiche categorie (GTMP, SCTMP, TEP, cATMP), la classificazione statunitense prevede solamente due categorie più ampie: le terapie cellulari e le terapie geniche. In particolare, per essere definito una terapia genica, un prodotto deve rispondere alle seguenti caratteristiche:

1. rientra nella definizione di prodotto biologico riportata nella sezione 351 del PHSA;
2. è destinato al trattamento, alla prevenzione o alla cura di una condizione/malattia della specie umana;
3. agisce attraverso meccanismi di trascrizione o traslazione di materiale genico o alterando le sequenze geniche del ricevente;
4. agisce secondo uno dei seguenti meccanismi: sostituzione del gene difettoso con un gene funzionante, inattiva il gene difettoso, introduce un nuovo gene o un gene modificato.

Sono esclusi dalla classificazione di terapia genica i prodotti genetici sintetizzati chimicamente ed i prodotti destinati al trattamento o alla profilassi di patologie infettive.

Un prodotto di terapia cellulare è considerato tale quando:

1. consiste nella somministrazione di cellule viventi autologhe, allogeniche e xenogeniche;
2. la produzione comprende una propagazione, una espansione o una selezione *ex vivo* oppure un trattamento farmacologico delle cellule o ancora altre alterazioni delle caratteristiche biologiche per le quali si considerano "più che minimamente manipolate";
3. lo scopo della terapia è terapeutico, diagnostico o preventivo.

Non sono considerate terapie cellulari i prodotti costituiti da cellule e tessuti umani né i prodotti basati su cellule e tessuti umani (HCT/PTs, *Human Cells, Tissues and cellular and tissue-based products*).

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

Sebbene entrambe le autorità abbiano identificato uno specifico quadro normativo volto ad accelerare lo sviluppo e l'accesso relativo ai prodotti di terapia avanzata, esistono delle differenze nella classificazione degli stessi. La principale differenza è che la *Food and Drug Administration* americana considera le Cellule Progenitrici Ematopoietiche (HPC, *Hematopoietic Progenitor Cells*) dei prodotti di terapia avanzata mentre EMA non considera questi prodotti come ATMP non includendole nelle definizioni riportate nel regolamento CE 1394/2007 poiché non sono soggette a manipolazioni sostanziali ed inoltre mantengono la loro funzione originaria anche nella destinazione finale.

La tabella seguente mostra le terapie avanzate approvate dall'agenzia regolatoria statunitense.

TABELLA 18. Terapie avanzate approvate dalla Food and Drug Administration secondo i riferimenti normativi statunitensi

Terapia	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
Provenge <i>sipuleucel-T</i>	Terapia Cellulare	29/04/2010	Dendreon Corporation	Per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (refrattario agli ormoni) asintomatico o minimamente sintomatico.
Laviv <i>azficel-T</i>	Terapia Cellulare	20/06/2011	Fibrocell Technologies, Inc.	Per migliorare l'aspetto delle rughe nasolabiali da moderate a gravi negli adulti.
Gintuit <i>Cheratinociti e fibroblasti in coltura allogenica in collagene bovino</i>	Terapia Cellulare*	09/03/2012	Organogenesis Inc.	Per l'applicazione topica su un letto di ferita vascolare creato chirurgicamente nel trattamento delle condizioni mucogengivali negli adulti. Gintuit non è destinato a fornire una copertura radicolare.
N/D <i>HPC cord blood</i>	HPC	24/05/2012	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
Ducord <i>HPC cord blood</i>	HPC	03/10/2012	Duke University School of Medicine	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.

5. L'APPROCCIO DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Terapia	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
Hemacord <i>HPC cord blood</i>	HPC	10/11/2012	New York Blood Center, Inc	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
Allocord <i>HPC cord blood</i>	HPC	30/05/2013	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
N/D <i>HPC cord blood</i>	HPC	13/06/2013	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
Imlygic <i>talimogene laherparepvec</i>	Terapia Genica	27/10/2015	Amgen Inc.	Per il trattamento locale di lesioni cutanee, sottocutanee e linfonodali non reseccabili in pazienti con melanoma recidivo dopo un primo intervento chirurgico.
N/D <i>HPC cord blood</i>	HPC	28/01/2016	Bloodworks	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
Clevecord <i>HPC cord blood</i>	HPC	01/09/2016	Cleveland Cord Blood Center	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
Maci <i>Condrociti autologhi coltivati su una membrana di collagene suino</i>	Terapia Cellulare*	13/12/2016	Vericel Corporation	Per la riparazione di lesioni cartilaginee sintomatiche singole o multiple a tutto spessore del ginocchio con o senza coinvolgimento osseo negli adulti. MACI è un prodotto di impalcatura cellulare autologa.

5. L'APPROCCIO DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Terapia	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
Kymriah <i>tisagenlecleucel</i>	Terapia genica (CAR-T)	30/08/2017	Novartis Pharmaceuticals Corporation	<ul style="list-style-type: none"> Per il trattamento di pazienti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta (ALL) da precursori delle cellule B, refrattaria o in seconda o successiva recidiva Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario (r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica, compresi il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato, il linfoma a cellule B di alto grado e il DLBCL derivante da linfoma follicolare. (01/05/2018) Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario (r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica (27/05/2022)
Yescarta <i>axicabtagene ciloleucel</i>	Terapia genica (CAR-T)	18/10/2017	Kite Pharma Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, compresi il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato, il linfoma primario mediastinico a grandi cellule B, il linfoma a cellule B di alto grado e il DLBCL derivante da linfoma follicolare. Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o che recidiva entro 12 mesi dalla chemioimmunoterapia di prima linea.
Luxturna <i>voretigene neparvovec</i>	Terapia genica	18/12/2017	Spark Therapeutics Inc.	Trattamento di pazienti affetti da distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali
N/D <i>HPC cord blood</i>	HPC	21/06/2018	MD Anderson Cord Blood Bank	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
Zolgensma <i>onasemnogene abeparvovec</i>	Terapia genica	24/05/2019	Novartis Gene Therapies Inc.	Per il trattamento di pazienti pediatriche di età inferiore ai 2 anni con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1 con mutazioni bi-alleliche nel gene del motoneurone 1 (SMN1).
Tecartus <i>brexucabtagene autoleucel</i>	Terapia genica (CAR-T)	23/07/2020	Kite Pharma, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti adulti con Linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario. Pazienti adulti con Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria. (ALL) (01/10/2021)

5. L'APPROCCIO DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Terapia	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
Breyanzi <i>lisocabtagene maraleucel</i> (liso-cel)	Terapia genica (CAR-T)	05/02/2021	Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company	Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, incluso il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato (compreso il DLBCL derivante da un linfoma indolente), il linfoma a cellule B di alto grado, il linfoma primario mediastinico a grandi cellule B e il linfoma follicolare di grado 3B.
Abecma <i>idecabtagene vicleucel</i> (ide-cel)	Terapia genica (CAR-T)	26/03/2021	Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante refrattario precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immunomodulatorio, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38.
Stratagraft <i>cheratinociti e fibroblasti cutanei in coltura allogeneica in collagene murino</i>	Terapia Cellulare*	15/06/2021	Stratatech Corporation	Per il trattamento di adulti con ustioni termiche contenenti elementi dermici intatti per i quali è clinicamente indicato un intervento chirurgico (ustioni profonde a spessore parziale).
Rethymic <i>Tessuto allogeneico di timo trasformato</i>	Terapia Cellulare*	08/10/2021	Enzyvant Therapeutics GmbH	Per la ricostituzione immunitaria in pazienti pediatrici con atimia congenita.
Carvykti <i>ciltacabtagene autoleucel</i> (cilta-cel)	Terapia genica (CAR-T)	28/02/2022	Janssen Biotech, Inc.	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.
Zynteglo <i>betibeglogene autotemcel</i>	Terapia genica	17/08/2022	Bluebird Bio, Inc.	Pazienti adulti e pediatrici affetti da β -talassemia che necessitano di trasfusioni regolari di globuli rossi.

*I prodotti Gintuit, Maci, Stratagraft e Rethymic sono classificati da FDA come terapie cellulari. Nell'Unione Europea invece, rientrano nella definizione di prodotto di ingegneria tissutale

Acronimi: N/D= Non Disponibile; HPC=Haematopoietic Progenitor Cells (Cellule Progenitrici Ematopoietiche);

L'FDA ha approvato finora un totale di 24 terapie che rientrano nella definizione statunitense di terapia avanzata mentre l'Agenzia Europea dei Medicinali ha approvato 23 ATMP (vedi capitolo 2.2). Nonostante il numero delle terapie approvate dalle due agenzie sia molto simile, si può facilmente notare che esistono delle differenze sostanziali che verranno di seguito descritte.

Le 24 terapie approvate da FDA si suddividono come segue:

- 10 terapie geniche, di cui 6 CAR-T;
- 6 terapie cellulari, di cui 4 rientrerebbero nella definizione dell'EMA di prodotto di ingegneria tissutale
- 8 HPC

I prodotti costituiti da cellule progenitrici ematopoietiche hanno tutti la medesima indicazione, cioè sono utilizzate per il trapianto delle stesse da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di carattere ereditario oppure acquisiti o ancora conseguenti a trattamenti mieloablativi. Tutti questi prodotti, come già specificato, non sono considerati prodotti di terapia avanzata dall'EMA e quindi non rientrano nei 21 prodotti approvati a livello europeo.

Oltre ai prodotti di HPC, ci sono altri 4 prodotti approvati da FDA che non sono disponibili a livello europeo. Si tratta di:

- Laviv, indicato per migliorare l'aspetto delle rughe nasolabiali;
- Gintuit, destinato al trattamento di ferite create chirurgicamente nel trattamento di condizioni mucogengivali;
- Stratagraft, per il trattamento di ustioni termiche;
- Rethymic, per la ricostituzione immunitaria nei casi di atimia congenita.

Ad eccezione dell'atimia congenita, le altre indicazioni sopracitate non sono condizioni rare e tantomeno orfane, peculiarità che invece caratterizza le indicazioni delle terapie approvate a livello europeo, sebbene l'indicazione di malattia rara e/o la designazione orfana non costituiscano un prerequisito per la definizione di terapia avanzata.

Per quanto concerne le terapie geniche, tutte le terapie approvate da FDA sono disponibili a livello europeo ma possiamo notare delle piccole differenze nelle indicazioni per le quali è avvenuta l'approvazione relative a Imlygic, Luxturna, Tecartus e Zolgensma.

Nel caso di Imlygic, le indicazioni approvate dalle due agenzie sono leggermente diverse, senza necessariamente essere una più restrittiva dell'altra: per quanto riguarda FDA, la terapia è approvata per il trattamento di lesioni in pazienti con melanoma recidivo in seguito ad un primo intervento chirurgico; EMA invece ha approvato l'indicazione per il trattamento di lesioni in pazienti con melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza senza coinvolgimento di ossa, cervello, polmone o altre viscere.

Nel caso di Luxturna, FDA ha approvato la terapia per un'indicazione più ampia rispetto a quella approvata da EMA: nell'UE, infatti, si può ricorrere all'utilizzo di Luxturna solamente alla perdita della vista del paziente affetto da Distrofia Retinica Ereditaria con mutazione biallelica di RPE65; l'indicazione di FDA invece non pone la condizione di ipovisione come necessaria per l'inizio del trattamento; pertanto, apre la possibilità di utilizzo del farmaco in una fase più precoce della malattia.

Tecartus, è stato approvato da EMA per il trattamento del Linfoma a Cellule Mantellari (MCL) recidivante o refrattario in seguito a due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della Tirosin Chinasi di Bruton (BTK); l'indicazione approvata da FDA invece risulta più ampia: la terapia è sempre indicata per il trattamento della forma refrattaria o recidivante del MCL senza però l'obbligatorietà di aver effettuato delle linee di terapia sistemica né dell'utilizzo precedente dell'inibitore della BKT. Inoltre, FDA ha approvato nell'ottobre 2021 un'estensione di indicazione per Tecartus che ne prevede l'utilizzo anche per il trattamento della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria.

5. L'APPROCCIO DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Infine, per quanto riguarda Zolgensma, EMA pone una condizione aggiuntiva allargando l'utilizzo non solo ai bambini con diagnosi di Atrofia Muscolare Spinale 5q con mutazione biallelica del gene SMN1 – indicazione condivisa anche da FDA – ma anche a pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.

TABELLA 19. Confronto tra le indicazioni approvate da FDA e da EMA

ATMP	Indicazione FDA	Indicazione EMA
Imlygic	Trattamento locale di lesioni cutanee, sottocutanee e linfonodali non resecabili in pazienti con melanoma recidivo dopo un primo intervento chirurgico.	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.
Luxturna	Trattamento di pazienti affetti da distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali	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.
Tecartus	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti adulti con Linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario. Pazienti adulti con Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria (ALL). 	Trattamento di pazienti adulti con Linfoma a Cellule Mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della Tirosin Chinasi di Bruton (BTK).
Zolgensma	Trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1 con mutazioni bi alleliche nel gene del motoneurone 1 (SMN1).	Trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> 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>

Come già evidenziato nei capitoli precedenti, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha approvato 14 terapie geniche, 4 in più di FDA: Glybera, Strimvelis, Skysona e Libmeldy.

Gybera non è stata approvata da FDA poiché i dati presentati dall'azienda non avevano convinto la commissione; Strimvelis non è stata mai presentata per la valutazione FDA; Skysona e Libmeldy sono attualmente in valutazione: gli esiti sono attesi per settembre 2022 e per l'inizio del 2023 rispettivamente.

Anche nel caso delle terapie cellulari, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha approvato più terapie rispetto a FDA. Solo una, Provenge, è stata approvata da entrambe le agenzie ma l'azienda titolare ha deciso di ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio sul territorio europeo e pertanto è attualmente disponibile solo negli Stati Uniti.

Oltre a Provenge, FDA ha approvato un'altra terapia cellulare, Laviv - indicata per migliorare l'aspetto delle rughe nasolabiali – che invece non è disponibile in Europa.

Le restanti 4 terapie cellulari approvate da FDA (Gintuit, Maci, Stratagraft e Rethymic), nell'Unione Europea rientrano nella definizione di prodotto di ingegneria tissutale. Di questi, Maci è l'unico ad essere stato approvato per la commercializzazione europea ma, a cinque anni dall'approvazione, l'azienda titolare ha deciso di ritirare il prodotto dal commercio.

Le terapie cellulari che invece sono state approvate da EMA ma non da FDA sono Chondrocelect, Zalmoxis ed Alofisel: le prime due non sono comunque disponibili in Europa poiché già ritirate dal commercio.

Da questo confronto è possibile, inoltre, individuare le terapie approvate da entrambe le agenzie regolatorie che però sono attualmente commercializzate solo negli Stati Uniti poiché le aziende titolari hanno rinunciato all'autorizzazione all'immissione in commercio europea. Oltre alle sopracitate Provenge e Maci, rientra in questa casistica anche Zynteglo, ritirata nel 2021 in Europa e recentemente approvata e commercializzata negli Stati Uniti.

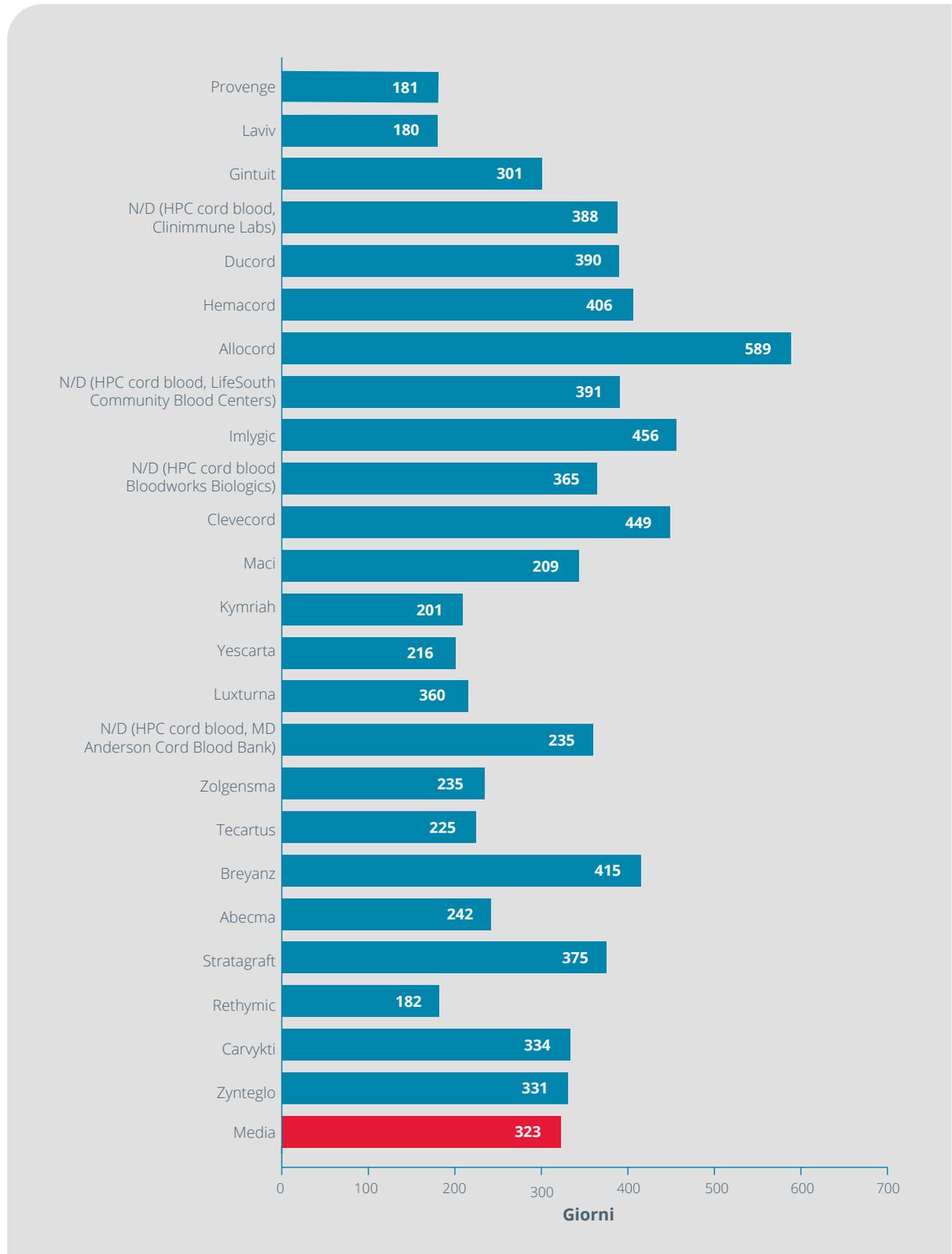
Un'altra importante differenza tra FDA ed EMA riguarda gli enti titolari delle terapie approvate. La maggioranza delle terapie a base di Cellule Progenitrici Ematopoietiche approvate da FDA sono prodotte da enti no profit, banche di sangue cordonale e strutture ospedaliere o universitarie. Le terapie presentate per la valutazione all'Agenzia Europea dei Medicinali invece appartengono tutte solamente ad aziende farmaceutiche.

Un'ultima peculiarità che caratterizza l'agenzia regolatoria statunitense è la tempistica di approvazione. Una volta eseguita la sottomissione da parte dell'ente richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, FDA, secondo la norma PDUFA (Prescription Drug User Fee Act, introdotta nel 1992), pre-fissa una data obiettivo – solitamente un anno esatto dalla sottomissione – entro la quale si impegna a emanare una approvazione o un diniego di introduzione del farmaco in domanda. In questo modo le tempistiche di approvazione, escluse poche eccezioni, sono generalmente uniformi e si attestano attorno ad una media di 323 giorni.

TABELLA 20. Tempistiche approvative di tutte le terapie avanzate approvate da FDA

ATMP	Sottomissione	Approvazione FDA	Giorni
Provenge	30/10/2009	29/04/2010	181
Laviv	22/12/2010	20/06/2011	180
Gintuit	13/05/2011	09/03/2012	301
N/D (HPC cord blood, Clinimmune Labs)	02/05/2011	24/05/2012	388
Ducord	09/09/2011	03/10/2012	390
Hemacord	01/10/2011	10/11/2012	406
Allocord	19/10/2011	30/05/2013	589
N/D (HPC cord blood, LifeSouth Community Blood Centers)	18/05/2012	13/06/2013	391
Imlygic	28/07/2014	27/10/2015	456
N/D (HPC cord blood, Bloodworks Biologics)	28/01/2015	28/01/2016	365
Clevecord	10/06/2015	01/09/2016	449
Maci	04/01/2016	13/12/2016	344
Kymriah	02/02/2017	30/08/2017	209
Yescarta	31/03/2017	18/10/2017	201
Luxturna	16/05/2017	18/12/2017	216
N/D (HPC cord blood, MD Anderson Cord Blood Bank)	26/06/2017	21/06/2018	360
Zolgensma	01/10/2018	24/05/2019	235
Tecartus	11/12/2019	23/07/2020	225
Breyanzi	18/12/2019	05/02/2021	415
Abecma	27/07/2020	26/03/2021	242
Stratagraft	05/06/2020	15/06/2021	375
Rethymic	09/04/2021	08/10/2021	182
Carvykti	31/03/2021	28/02/2022	334
Zynteglo	20/09/2021	17/08/2022	331

FIGURA 5. Tempistiche approvative di tutte le terapie avanzate approvate da FDA



Confrontando questi dati con i tempi di approvazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali, riportati nella tabella sottostante, è possibile ottenere un'analisi comparativa delle tempistiche approvative delle due agenzie regolatorie relative ai prodotti che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da entrambi gli enti regolatori.

TABELLA 21. Tempistiche approvative europee delle terapie avanzate approvate sia da FDA che da EMA

ATMP	Prima riunione CAT*	Autorizzazione Europea	Giorni
Provenge	Dato non disponibile	06/09/2013	N/D
Imlygic	28/08/2014**	16/12/2015	475
Maci	Dato non disponibile	27/06/2013	N/D
Kymriah	04/10/2017	22/08/2018	322
Yescarta	15/06/2017	23/08/2018	434
Luxturna	06/09/2017	22/11/2018	442
Zolgensma	18/07/2018	18/05/2020	670
Tecartus	19/02/2020	14/12/2020	299
Breyanzi	09/09/2020	04/04/2022	572
Abecma	17/06/2020	18/08/2021	427
Carvykti	16/06/2021	25/05/2022	343
Zynteglo	18/07/2018	29/05/2019	315

*Si è utilizzata la data della prima riunione del CAT poiché la data di sottomissione del dossier non è reperibile per tutti i prodotti. **Data sottomissione del Dossier (data prima riunione CAT non disponibile)

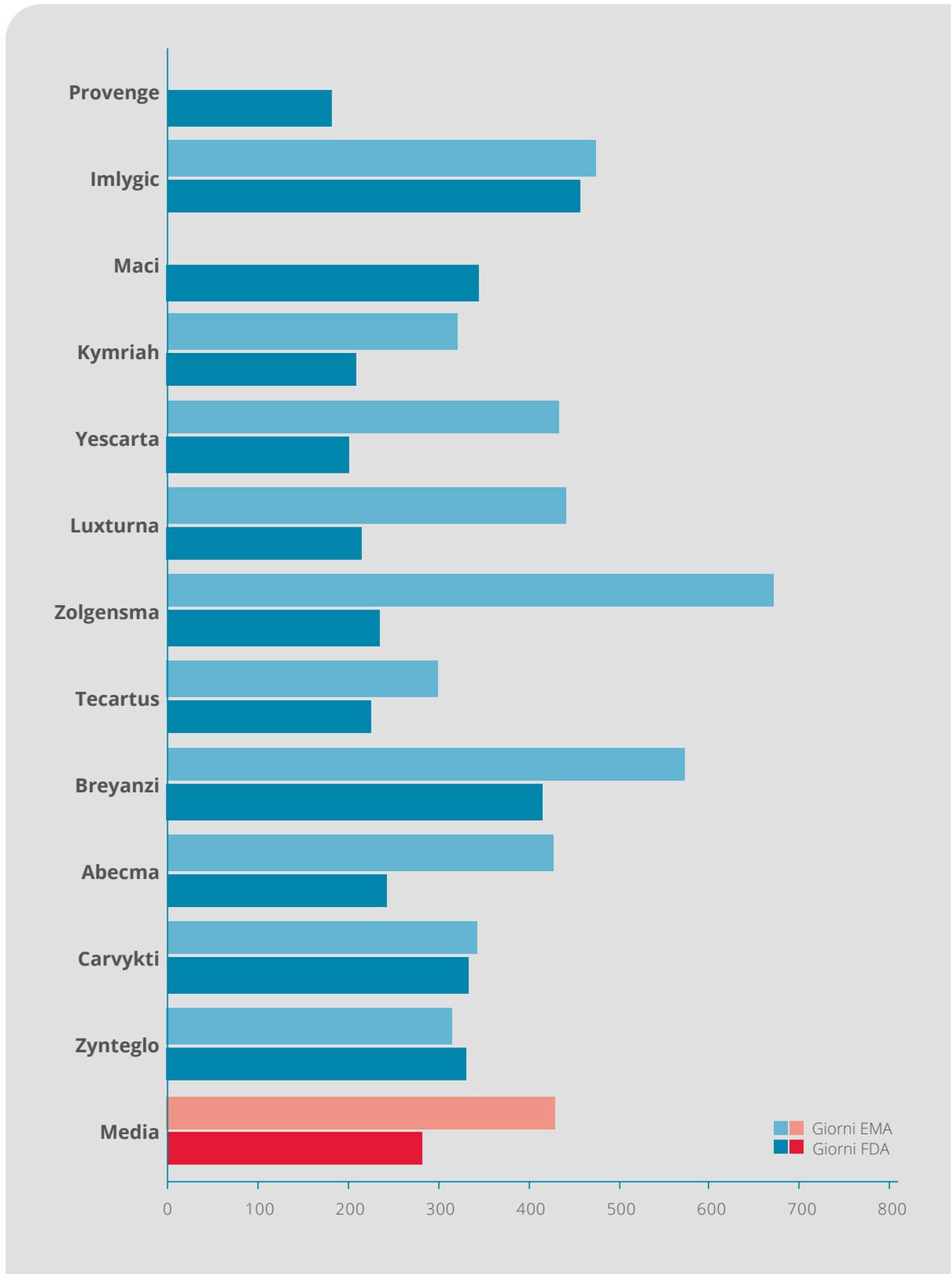
Nella figura seguente è riportata la rappresentazione grafica delle tempistiche approvative di EMA ed FDA relativa ai prodotti di terapia avanzata che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da entrambe le agenzie.

Dal grafico si evince che l'Agenzia Europea dei Medicinali ha dei tempi approvativi più lunghi registrando, per i farmaci considerati, una media di 430 giorni contro i 278 di FDA. Se negli Stati Uniti una terapia avanzata, una volta iniziata la valutazione da parte dell'FDA, raggiunge il mercato in meno di un anno nella grande maggioranza dei casi, in Europa il tempo di valutazione si assesta oltre i 12 mesi, salvo poche eccezioni.

Particolarmente rilevante è il caso di Zolgensma che ha ottenuto un'approvazione per la commercializzazione sul mercato statunitense in 235 giorni (circa 8 mesi) e l'autorizzazione all'immissione in commercio europea in 670 giorni (poco meno di 2 anni).

Infine, è necessario considerare che, in seguito all'approvazione della Commissione Europea, il farmaco deve seguire le procedure nazionali per ottenere rimborsabilità e prezzo in ciascun Paese membro. Pertanto, la commercializzazione potrebbe ulteriormente tardare, salvo opportunità di *early access*.

FIGURA 6. Tempistiche approvative delle terapie avanzate: FDA vs EMA



6. IL CONTESTO ITALIANO

Il presente capitolo illustra lo stato dell'accesso delle terapie avanzate in Italia. Nello specifico nella prima parte si analizza la rimborsabilità e le condizioni negoziali contrattate con l'AIFA; nella seconda parte si riporta un'analisi sulle tempistiche di accesso dalla valutazione europea all'arrivo sul mercato italiano. Infine, il capitolo fornisce una panoramica dell'accesso regionale con un focus su centri e dipartimenti selezionati per la prescrizione di ATMP.

6.1 ACCESSO DELLE TERAPIE AVANZATE IN ITALIA (AGGIORNATO AL 31 AGOSTO 2022)

Dei 16 prodotti di terapia avanzata con *marketing authorization* attiva sul territorio europeo, in Italia (**tabella 22**):

- 8 ATMP sono rimborsate
- 3 ATMP sono in corso di valutazione
- a 2 ATMP AIFA non ha concesso la rimborsabilità
- per 3 ATMP la domanda di P&R non è stata (o non risulta ancora) sottomessa

TABELLA 22. L'accesso delle ATMP approvate in Italia

ATMP	PRINCIPIO ATTIVO		RIMBORSATO
Holoclair	cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali		CLASSE H
Imlygic	talimogene laherparepvec		DOMANDA P&R NON SOTTOMESSA
Strimvelis	frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana		CLASSE H
Spherox	sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice		CLASSE C
Alofisel	darvadstrocel		CLASSE C
Kymriah	tisagenlecleucel		CLASSE H
Yescarta	axicabtagene ciloleucel		CLASSE H
Luxturna	voretigene neparvovec		CLASSE H

ATMP	PRINCIPIO ATTIVO		RIMBORSATO
Zolgensma	onsemnogene abepaeovec		CLASSE H
Tecartus	brexucabtagene autoleucl		CLASSE H
Libmeldy	cellule CD34+ autologhe trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA)		CLASSE H
Abecma	idecabtagene vicleucl (ide-cel)		IN VALUTAZIONE
Breyanzi	lisocabtagene maraleucl (liso-cel)		IN VALUTAZIONE
Carvykti	ciltacabtagene autoleucl (cilta-cel)		IN VALUTAZIONE
Upstaza	eladocagene exuparovec		DOMANDA P&R NON ANCORA SOTTOMESSA
Roctavian	valoctocogene roxaparovec		DOMANDA P&R NON ANCORA SOTTOMESSA

Con riferimento alle 6 terapie che ai tempi di redazione del precedente report ATMP risultavano in corso di valutazione da parte dell'AIFA:

- 2 terapie hanno ottenuto il rimborso (Tecartus e Libmeldy);
- 1 terapia non ha ottenuto il rimborso e al momento è stata assegnata la classe C (Spherox);
- 2 terapie sono state ritirate dal commercio europeo e pertanto la valutazione AIFA non è stata terminata (Zynteglo e Skysona – non in tabella 22);
- per 3 terapie è corso la valutazione da parte delle Commissioni AIFA: nello specifico 2 terapie (Breyanzi e Carvykti) sono in corso di valutazione da parte della CTS, 1 terapia (Abecma) è in fase di istruttoria CPR.

Nella prima metà del 2022, Alofisel, terapia alla quale AIFA non aveva concesso la rimborsabilità già nel 2018, è stata oggetto di rinegoziazione ma la terapia non è ancora risultata idonea al rimborso.

Nella **tabella 23** viene illustrato lo status di rimborsabilità delle terapie avanzate in Italia.

TABELLA 23. Overview dello status di rimborsabilità delle ATMP in Italia

RIMBORSABILITÀ	N°	ATMP
Classe H	8	HOLOCLAR, STRIMVELIS, KYMRIAH, YESCARTA, LUXTURNA, ZOLGENSMA, TECARTUS, LIBMELDY
Classe C	2	ALOFISEL, SPHEROX
Domanda non sottomessa o non ancora sottomessa	3	IMLYGIC, UPSTAZA, ROCTAVIAN
In valutazione AIFA	3	ABECMA, BREYANZI, CARVYKTI

6.2 I PREZZI E I MODELLI DI RIMBORSO

L'introduzione continua di terapie innovative come le ATMP, che sono caratterizzate oltre che da un potenziale elevato valore clinico anche da un importante impegno economico, pone le autorità regolatorie e gli organismi di HTA in una continua sfida da affrontare: garantire ai pazienti un rapido accesso ai nuovi farmaci assicurando allo stesso tempo la coerenza tra costo e beneficio e la sostenibilità economica del sistema.

Approcci flessibili e diversificati possono supportare l'ingresso nel mercato di nuove tecnologie sanitarie ad alto costo per garantire la sostenibilità del sistema e la competitività delle aziende farmaceutiche.

I meccanismi di rimborso innovativi quale il *payment at result* introdotti da AIFA con le CAR-T Kymriah e Yescarta e rinnovato con Zolgensma, per i quali la *tranche* di pagamento è associata alla valutazione dell'esito clinico, sono stati considerati come potenziali strumenti di gestione dell'incertezza dei dati associati alle terapie geniche caratterizzate a un potenziale terapeutico a lungo termine ma evidenze limitate al momento del lancio, e potrebbero in futuro contribuire anche a diluire l'impatto di spesa per ATMP con popolazioni target di pazienti più ampie.

L'applicazione di schemi di rimborso dilazionati tuttavia, come evidenziato anche nel IV Report ATMP, comporta delle difficoltà di applicazione sia nella scelta di *outcome* clinici universalmente misurabili e che siano effettivi indicatori predittivi di efficacia, sia nella messa a disposizione di risorse dedicate alla rilevazione dei dati, sia sotto il profilo contabile, essendo le spese correnti non ammortizzabili.

Questo ha portato ad una maggiore prudenza nella stipulazione di contratti che prevedano in contemporanea una rivalutazione basata sull'esito e l'applicazione di diverse tranche di pagamento. Nel 2022, AIFA non ha adottato schemi di rimborso condizionato per le 2 nuove ATMP approvate.

Nella **tabella 24**, vengono illustrati gli schemi di rimborso condizionato applicati per ATMP.

TABELLA 24. Le ATMP rimborsate in Italia e relative modalità di rimborso

ATMP	Classificazione	Prezzo al Pubblico	Prezzo Ex Factory	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso
Strimvelis	Terapia genica	980.337,60 €	594.000,00 €	536.085,00 €	01/08/2016	✓ 36 mesi	Payment by Result
Holoclair	Prodotto di ingegneria tessutale	156.788,00 €	95.000,00 €	85.737,50 €	24/02/2017	✗	Payment by Result
Kymriah	Terapia genica (CAR-T)	528.128,00 €	320.000,00 €	-	12/08/2019	✓ 36 mesi	Sconto obbligatorio solo per DLBCL Payment at Result per entrambe le indicazioni (3 tranches: all'infusione, a 6 e a 12 mesi)
Yescarta	Terapia genica (CAR-T)	539.680,80 €	327.000,00 €	-	11/11/2019	✓ 36 mesi	Sconto obbligatorio Payment at Result per entrambe le indicazioni (3 tranches: a 180, 270 e 365 giorni)
Luxturna	Terapia genica	594.144,00 €	360.000,00 €	-	09/01/2021	✓ 36 mesi	Sconto obbligatorio Budget cap (21,6 mln €/24 mesi)
Zolgensma	Terapia genica	3.556.817,72 €	2.155.124,65 €	1.945.000,00 €	13/03/2021	✓ 12 mesi + 12 mesi	Sconto obbligatorio Payment at Result (5 tranches: alla consegna, a 12, 24, 36 e 48 mesi)
Tecartus	Terapia genica (CAR-T)	594.144,00 €	360.000,00 €	-	11/03/2022	✓ 36 mesi	Sconto obbligatorio
Libmeldy	Terapia genica	4.744.936,23 €	2.875.000,00 €	2.594.687,50 €	07/04/2022	✓ 36 mesi	Sconto obbligatorio

6.3 TEMPISTICHE DEL PROCESSO DI RIMBORSABILITÀ IN ITALIA

Il presente paragrafo fornisce un aggiornamento sulle tempistiche relative alla durata della valutazione delle ATMP per il loro ingresso sul mercato ed al processo di prezzo e rimborso in Italia.

I dati raccolti tracciano il percorso a partire dalla prima riunione del Comitato Terapie Avanzate dell'EMA (CAT, *Committee for Advanced Therapy*) fino alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana che sancisce la disponibilità del prodotto sul territorio nazionale.

Nello specifico, sono stati identificati i seguenti step:

- Prima riunione del CAT
- Opinione del CAT
- Opinione del CHMP
- Decisione della Commissione Europea che sancisce la *Marketing Authorization* (MA) europea
- Gazzetta Ufficiale europea che definisce l'entrata in vigore della MA europea concessa
- Apertura della Procedura CTS
- Prima riunione CPR
- Data del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA che ratifica la decisione del CPR
- Determina AIFA contenente i termini della negoziazione
- Pubblicazione della Determina sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Nell'analisi, riportata in **figura 7** e **tabella 8**, sono state prese in considerazione le ATMP con *Marketing Authorization* europea ancora attiva e alle quali l'AIFA ha concesso la rimborsabilità.

Le terapie Alofisel e Spherox, nonostante siano disponibili sul territorio italiano, sono state escluse dall'analisi in quanto, al momento, non hanno ricevuto la rimborsabilità e si trovano in classe C.

È necessario specificare che per le terapie Holoclax e Strimvelis, non essendo disponibile la data della prima riunione della valutazione del CAT, si è utilizzata la data della sottomissione all'EMA.

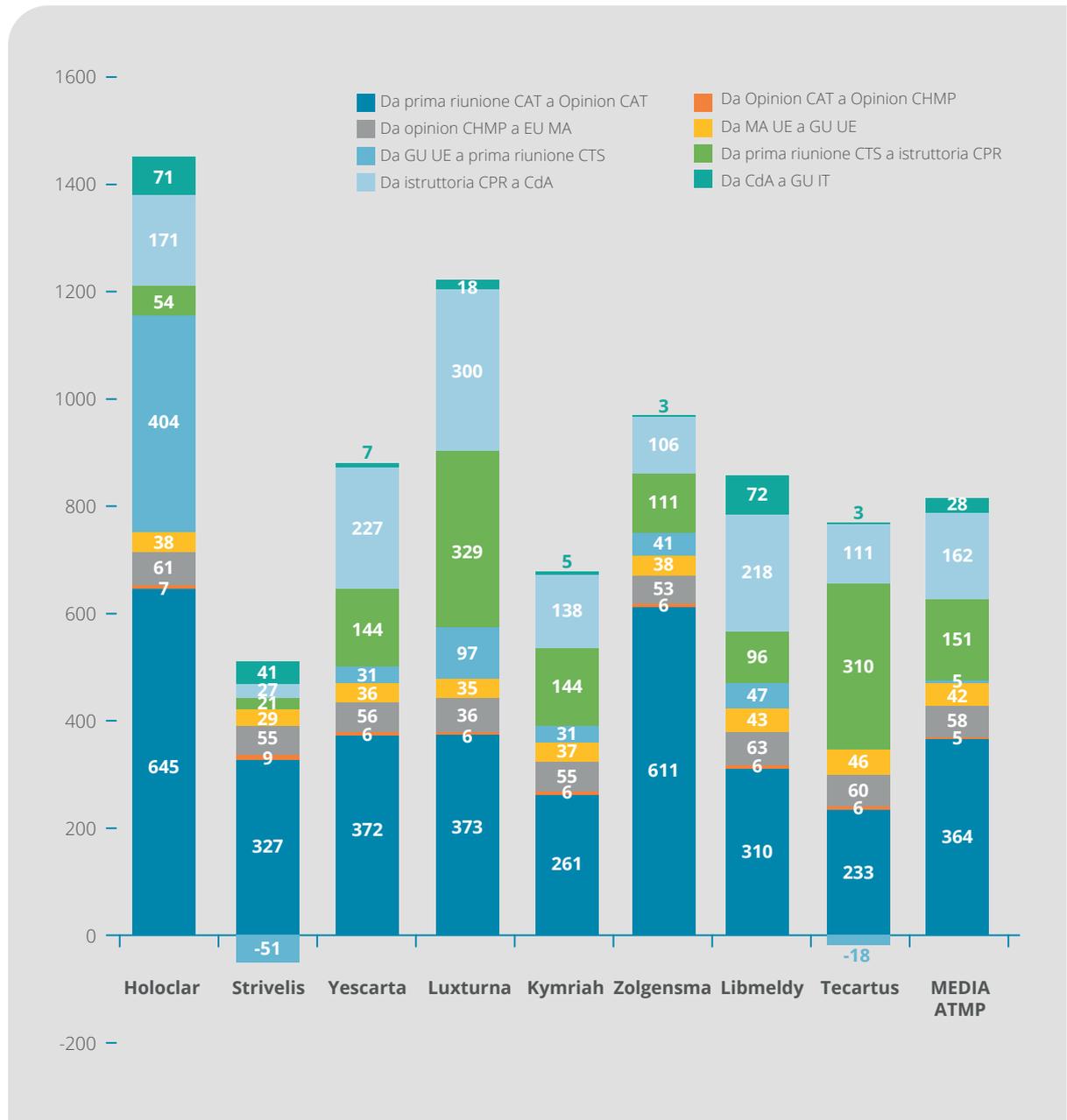
Il tempo che intercorre tra l'inizio della valutazione europea e la disponibilità del prodotto sul mercato è pari in media a 815 giorni (circa 2 anni e 2 mesi), ma con una importante variabilità tra le diverse terapie.

Si può notare come, nella maggior parte dei casi, sia la valutazione del CAT ad occupare gran parte del percorso partendo da un minimo di 233 giorni per la valutazione di Tecartus fino ai picchi di 645 e 611 giorni per Holoclax e Zolgensma rispettivamente.

Per le terapie Strimvelis e Tecartus, si può notare come il tempo trascorso tra la Gazzetta Ufficiale europea e la prima riunione della CTS sia negativo: avendo le due terapie la designazione di farmaco orfano, l'azienda titolare può decidere di sottomettere il dossier di P&R subito dopo aver ricevuto l'opinione positiva del CHMP.

La fase che intercorre tra la Gazzetta Ufficiale europea, che sancisce l'effettività dell'autorizzazione all'immissione in commercio sul territorio europeo, e l'avvio della procedura CTS non segue un iter pre-determinato ed è influenzata dalle decisioni delle imprese su se e quando avviare il processo di P&R.

FIGURA 7. Overview del percorso di accesso delle ATMP: dalla valutazione europea al rimborso italiano



La **figura 7** mostra il dettaglio dell'iter negoziale nazionale. Le due nuove terapie rimborsate nell'ultimo anno (Tecartus e Libmeldy), che rappresentano l'aggiornamento rispetto al report 2021, registrano dei tempi di negoziazione di 424 e 368 giorni rispettivamente. Pur avendo tempistiche simili, è evidente la differenza dei due percorsi di valutazione: Tecartus registra una valutazione CTS più prolungata ed una negoziazione CPR rapida; al contrario, Libmeldy, ha affrontato una valutazione CTS molto rapida ed inferiore ai tempi medi ed una negoziazione con il CPR molto lunga, chiudendo al prezzo *ex-factory* di € 2.875.000. La somma delle tempistiche è superiore per entrambe le nuove terapie avanzate, alla media per ATMP che si assesta a 341 giorni totali

FIGURA 8. Durata dell'iter negoziale delle ATMP rimborsate in Italia

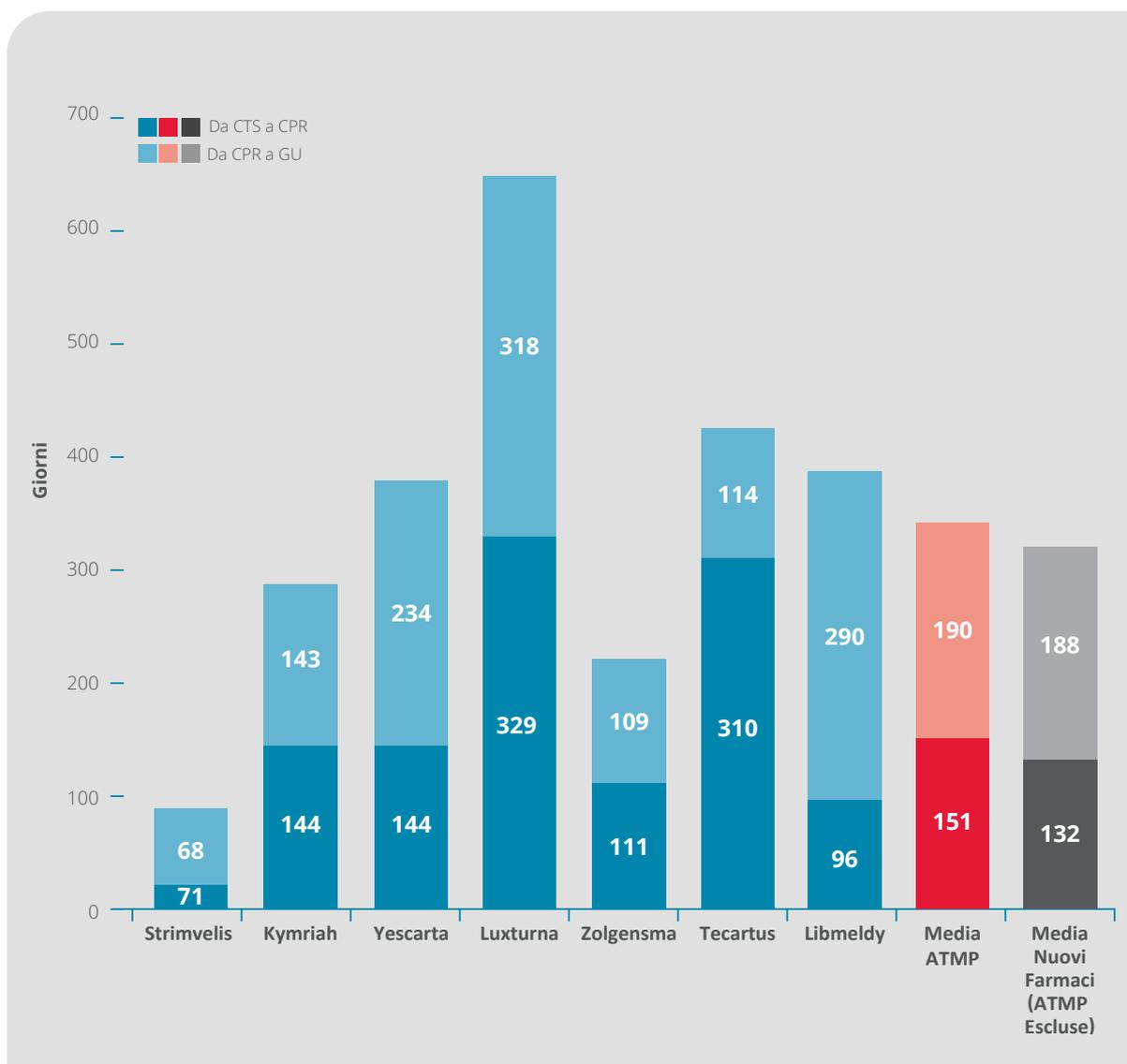


TABELLA 27. Date tracciate per l'accesso delle ATMP rimborsate in Italia: dalla valutazione europea all'esito nazionale

ATMP	Tipologia	Prima riunione CAT	Data opinion CAT	Data CHMP	Data MA	GU UE	Apertura procedura CTS	Istruttoria CPR	CdA	GU IT
Holoclar	Ingegneria tessutale	06/03/2013	11/12/2014	18/12/2014	17/02/2015	27/03/2015	04/05/2016	27/06/2016	15/12/2016	24/02/2017
Strimvelis	Terapia genica	01/05/2015	23/03/2016	01/04/2016	26/05/2016	24/06/2016	04/05/2016	25/05/2016	21/06/2016	01/08/2016
Yescarta	Terapia genica (CAR-T)	15/06/2017	22/06/2018	28/06/2018	23/08/2018	28/09/2018	29/10/2018	22/03/2019	04/11/2019	11/11/2019
Luxturna	Terapia genica	06/09/2017	14/09/2018	20/09/2018	22/11/2018	27/12/2018	03/04/2019	26/02/2020	22/12/2020	09/01/2021
Kymriah	Terapia genica (CAR-T)	04/10/2017	22/06/2018	28/06/2018	22/08/2018	28/09/2018	29/10/2018	22/03/2019	07/08/2019	12/08/2019
Zolgensma	Terapia genica	18/07/2018	20/03/2020	26/03/2020	18/05/2020	25/06/2020	05/08/2020	24/11/2020	10/03/2021	13/03/2021
Libmeldy	Terapia genica	04/12/2019	09/10/2020	15/10/2020	17/12/2020	29/01/2021	17/03/2021	21/06/2021	25/01/2022	07/04/2022
Tecartus	Terapia genica (CAR-T)	19/02/2020	09/10/2020	15/10/2020	14/12/2020	29/01/2021	11/01/2021	17/11/2021	08/03/2022	11/03/2022

6.4 OVERVIEW DELLO SCENARIO REGIONALE

Data la complessità delle terapie avanzate, la loro somministrazione spesso richiede speciali requisiti strutturali e solide competenze professionali. Per questo motivo, a seguito della definizione di P&R, le Regioni sono responsabili della selezione dei Centri prescrittori seguendo eventuali criteri AIFA stabiliti in sede di negoziazione e pubblicati in Gazzetta Ufficiale. Successivamente, tra i Centri selezionati, le Aziende hanno il compito di qualificare quelli che saranno in grado di fornire le terapie in base alle loro specifiche caratteristiche.

FIGURA 9. Iter dalla negoziazione AIFA alla qualificazione dei Centri



Nel caso delle prime terapie CAR-T approvate (Kymriah, Yescarta), per esempio, la CTS ha individuato i requisiti minimi obbligatori per l'erogazione nella seduta del 3-5 aprile 2019. Tali requisiti, riportati nella determinazione AIFA che sancisce il regime di rimborsabilità e prezzo dei medicinali, prevedono (AIFA 2019):

- la certificazione del Centro Nazionale Trapianti in accordo con le direttive europee;
- accreditamento JACIE (*Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT*) per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione;
- disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione;
- presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

Gli stessi criteri sono stati adottati per la CAR-T Tecartus approvata successivamente.

Per l'erogazione delle altre terapie avanzate rimborsate in Italia, i criteri per la qualificazione dei Centri non sono univoci bensì vengono valutati caso per caso in base alle caratteristiche della terapia.

Un dato molto interessante è rappresentato dai centri selezionati dalle regioni per la prescrizione delle terapie avanzate approvate e commercializzate in Italia ed i centri attivi, ovvero i centri che hanno ricevuto la qualificazione all'erogazione da parte dell'azienda ed hanno somministrato la terapia (o una delle terapie nel caso delle CAR-T) ad almeno un paziente. Tale dato è stato ricostruito attraverso dati pubblici e con la collaborazione di referenti regionali e ospedalieri.

Nella **tabella 28** sono riportati i Centri selezionati dalle Regioni per l'erogazione delle terapie avanzate approvate e rimborsate.

TABELLA 28. Centri selezionati e centri attivi per le ATMP rimborsate in Italia (al 31.8.22)

Regione	Terapie	Centri selezionati dalla regione	Centri attivi	
ABRUZZO 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	Ospedale Civile dello Santo Spirito, Pescara – U.O.C. di Ematologia Clinica	✓	
CALABRIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AO Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria	✓	
		Luxturna	AO Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria	✗
			AO Cosenza	✗
			AO Pugliese Ciaccio, Catanzaro	✗
	AOU Mater Domini, Catanzaro		✗	
	Zolgensma	AO Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria	✗	
		AO Cosenza	✗	
		AO Pugliese Ciaccio, Catanzaro	✗	
		AOU Mater Domini, Catanzaro	✗	
	CAMPANIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	Istituto nazionale tumori IRCCS Fondazione Giovanni Pascale, Napoli	✗
AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno			✗	
AOU Federico II, Napoli			✓	
AORN Santobono-Pausilipon, Napoli			✗	
AORN Cardarelli, Napoli			✗	
AORN S.G. Moscati, Avellino			✗	
Luxturna		Azienda Ospedaliera Universitaria “Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli”, Napoli	✓	
Zolgensma		Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon, Napoli	✓	

Regione	Terapie	Centri selezionati dalla regione	Centri attivi
EMILIA-ROMAGNA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AOU Bologna - Policlinico Sant'Orsola	✓
	Zolgensma	Ospedale Bellaria, Bologna	✓
FRIULI VENEZIA-GIULIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, Udine	✓
		IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste	✗
	Zolgensma	IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste	✗
LAZIO 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	Policlinico Umberto I, Roma	✓
		Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS	✓
		Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	✓
	Luxturna	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS	✓
	Zolgensma	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS	✓
		Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	✗
LIGURIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova	✗
		IRCCS Policlinico San Martino, Genova	✓
	Zolgensma	IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova	✓

Regione	Terapie	Centri selezionati dalla regione	Centri attivi
LOMBARDIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	X
		Istituto Europeo di Oncologia, Milano	X
		Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano	✓
		ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano	✓
		IRCCS Humanitas, Rozzano	✓
		IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano	✓
		ASST Spedali Civili di Brescia (ospedale + Clinica Pediatrica)	✓
		ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo	✓
		Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia (Ematologia + Oncoematologia pediatrica)	✓
		ASST Monza - Ospedale San Gerardo di Monza - Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma	X
	Libmeldy	IRCCS Ospedale Vita-Salute San Raffaele, Milano	✓
	Luxturna	ASST Santi Paolo e Carlo	✓
		ASST Fatebenefratelli, Ospedale Luigi Sacco	✓
	Strimvelis	IRCCS Ospedale Vita-Salute San Raffaele, Milano	✓
	Zolgensma	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	✓
		Ospedale Niguarda- Centro NEMO, Milano	✓
		Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano	✓
		ASST Fatebenefratelli, Ospedale Vittore Buzzi, Milano	X
		Fondazione Mondino - Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico IRCCS, Pavia	X

Regione	Terapie	Centri selezionati dalla regione	Centri attivi
MARCHE 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AOU Ospedali Riuniti, Ancona	✓
		Ospedale C. e G. Mazzoni, Ascoli Piceno	✗
PIEMONTE 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AON SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria	✓
		AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino	✓
		AOU Città della Salute e della Scienza PO Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino	✓
		AO Santa Croce e Carle, SC Ematologia, Cuneo	✗
Zolgensma	Ospedale Infantile Regina Margherita/Ospedale Molinette, Torino	✗	
PUGLIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	Ospedale SS. Annunziata-Moscati, Taranto	✗
		Luxturna	Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari
	Zolgensma	Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari	✓
		Istituto Scientifico Eugenio Medea, Brindisi	✗
SARDEGNA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AO Brotzu - Ospedale Oncologico A. Businco, Cagliari	✗
		Zolgensma	AO Brotzu - Microcitemico, Cagliari

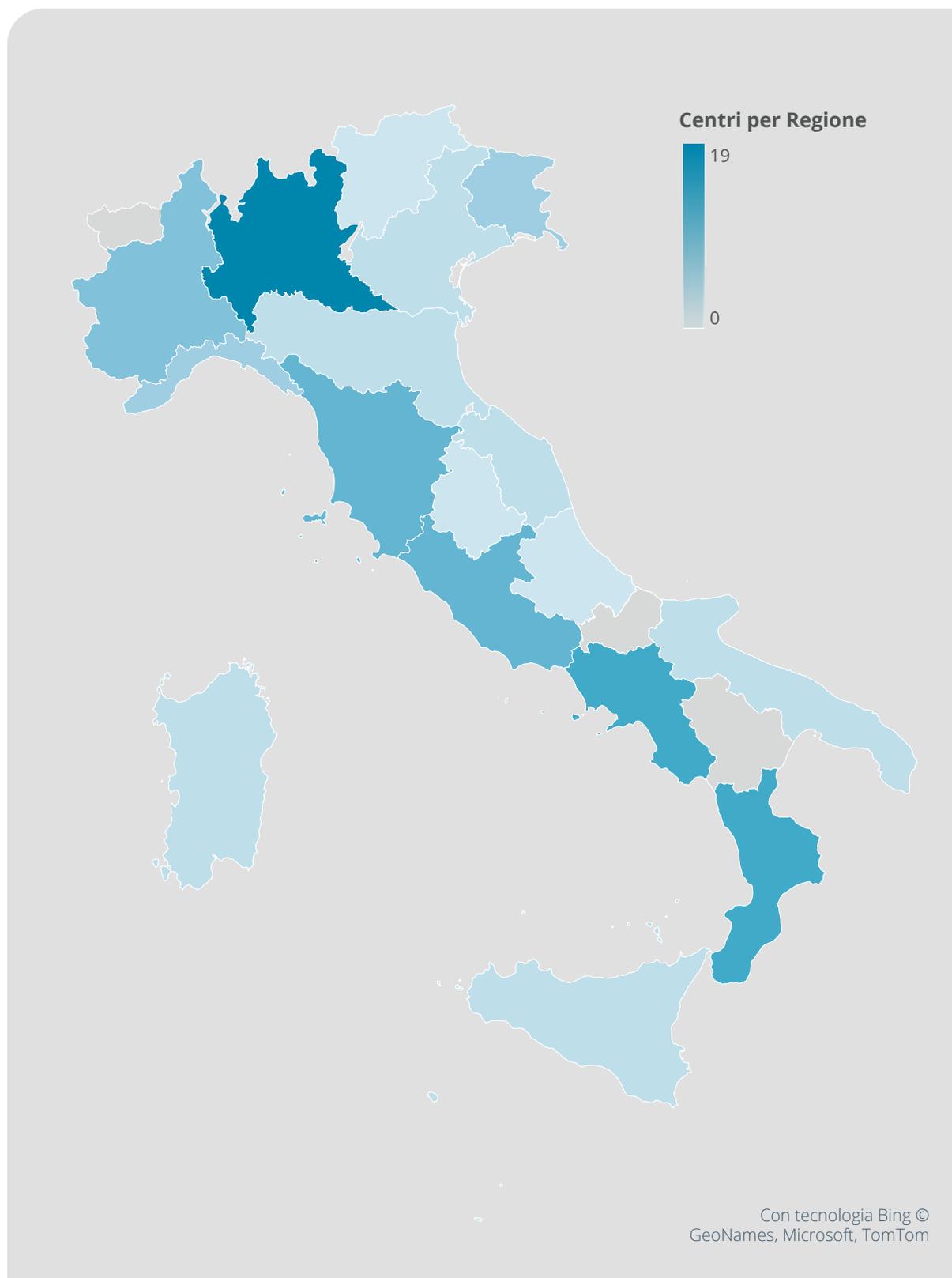
Regione	Terapie	Centri selezionati dalla regione	Centri attivi
SICILIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo	X
		Istituto oncologico "La Maddalena", Palermo	✓
		AOU "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania	X
	Zolgensma	AOU Gaetano Martino, Messina	X
TOSCANA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AOU Careggi di Firenze	✓
		AOU Meyer di Firenze	✓
		AOU Pisana	✓
		AOU di Siena	X
	Luxturna	Azienda Ospedaliera Universitaria "Careggi" (in consorzio con AOU Meyer), Firenze	✓
	Zolgensma	AOU Meyer di Firenze	✓
TRENTINO-ALTO ADIGE 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus) -	AO dell'Alto Adige - Ospedale di Bolzano	X
UMBRIA 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AO di Perugia - Ospedale Santa Maria della Misericordia	✓
VENETO 	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	AOUI Verona	✓
		Ospedale San Bortolo di Vicenza, Azienda ULSS 8 Berica	✓
		AOU Padova	✓
	Zolgensma	AOU Padova	✓

TABELLA 29. Numero dei dipartimenti selezionati dalle regioni per la somministrazione delle ATMP

Regione	CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus)	Libmeldy	Luxturna	Strimvelis	Zolgensma	Totale per Regione
Abruzzo	1	-	-	-	-	1
Basilicata	-	-	-	-	-	0
Calabria	1	-	4	-	4	9
Campania	6	-	1	-	1	8
Emilia-Romagna	1	-	-	-	1	2
Friuli-Venezia Giulia	2	-	-	-	1	3
Lazio	3	-	1	-	2	6
Liguria	2	-	-	-	1	3
Lombardia	10	1	2	1	5	19
Marche	2	-	-	-	-	2
Molise	-	-	-	-	-	0
Piemonte	4	-	-	-	1	5
Puglia	1	-	1	-	2	4
Sardegna	1	-	-	-	1	2
Sicilia	3	-	-	-	1	4
Toscana	4	-	1	-	1	6
Trentino-Alto Adige	1	-	-	-	-	1
Umbria	1	-	-	-	-	1
Veneto	3	-	-	-	1	4
Totale	46	1	10	1	22	80

La **tabella 29** mostra il quadro regionale complessivo dei Centri selezionati dalle Regioni. Il totale dei dipartimenti selezionati per la prescrizione di ATMP ammonta a 80 unità ripartite in 60 Centri distribuiti sul territorio nazionale. La distribuzione, mostrata in **figura 8**, non risulta omogenea per tutte le Regioni: le Regioni Basilicata, Molise e Valle d'Aosta non hanno selezionato alcun Centro; la Lombardia invece è la regione che risulta più densa di Centri prescrittori contando 15 Centri e 19 dipartimenti.

Per le terapie Libmeldy e Strimvelis, dato il numero esiguo di pazienti ai quali sono destinate, l'unica struttura autorizzata per la prescrizione e la somministrazione è l'Ospedale Vita-Salute San Raffele di Milano.

FIGURA 10. Distribuzione Regionale dei dipartimenti selezionati per la prescrizione di ATMP

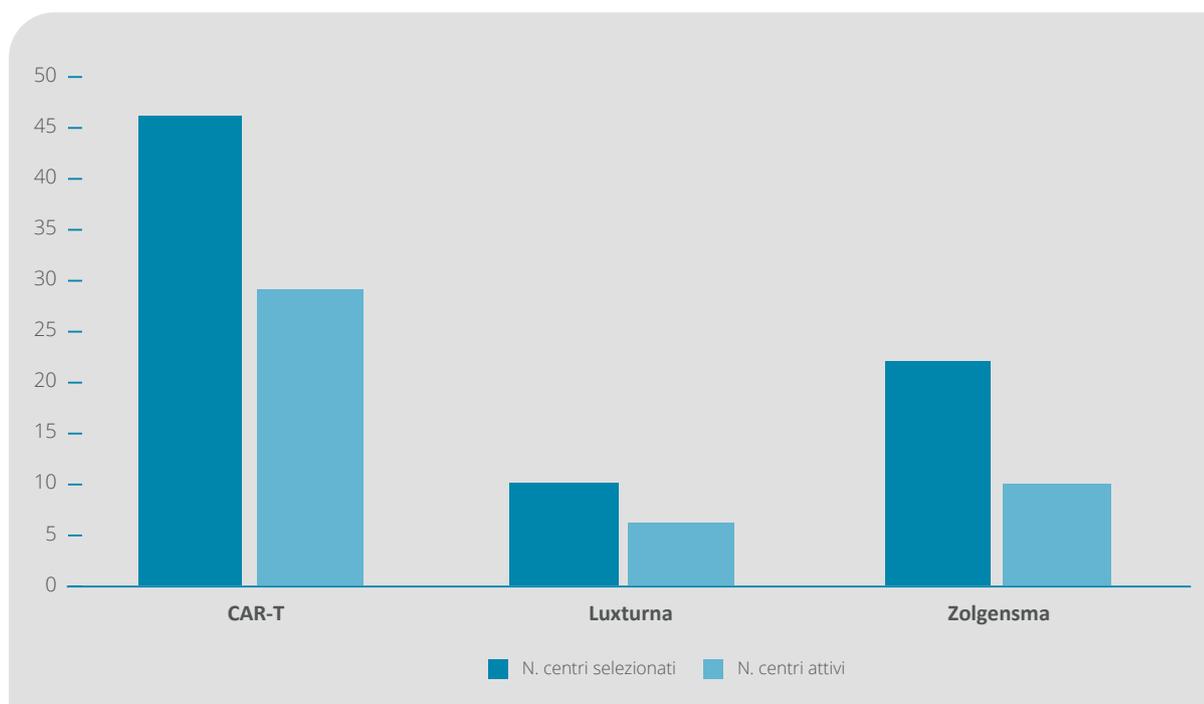
Si osserva come il numero di dipartimenti attivi costituisce ancora poco più della metà (58%) dei centri selezionati (**tabella 30**).

TABELLA 30. Analisi aggregata: numero di dipartimenti selezionati ed attivi

ATMP	N. Centri selezionati	N. Centri attivi	%
CAR-T	46	29	63%
Luxturna	10	6	60%
Zolgensma	22	10	45%
Totale	78	45	58%

Come mostrato anche dalla **figura 11**, il maggior numero di dipartimenti selezionati ed attivi (e quota sul totale dei dipartimenti accreditati) si osserva per le CAR-T (Kymriah, Yescarta e Tecartus). La maggiore quota di centri attivi rispetto a quella di Zolgensma è dovuto presumibilmente al fatto che le CAR-T hanno ottenuto il rimborso in Italia in anni meno recenti, con la conseguente presenza di diversi centri attivi.

FIGURA 11. Dipartimenti selezionati vs centri attivi per tipo di ATMP



7. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) E ATMP a cura di Claudio Jommi

(Professor of Practice di Healthy Policy, SDA Bocconi School of Management,
Università Bocconi; Membro del Comitato Direttivo ATMP Forum)

Il presente capitolo discute il tema dell'HTA applicata alle ATMP nella prospettiva del "pagatore", inteso in questa sede come soggetto che effettua valutazioni comparative tra alternative terapeutiche per lo stesso problema di salute (*assessment*), ai fini delle decisioni delle condizioni di accesso (*appraisal*), rappresentate dal rimborso, prezzo (e sconti), eventuali accordi di rimborso condizionato (MEA – *Managed Entry Agreement*) ed altre condizioni d'uso (centri e specialisti di riferimento, sistemi di tracciatura delle scelte prescrittive e del *follow-up* dei pazienti trattati, quali i registri farmaci).

Si tratta di un aggiornamento e completamento di un'analisi già realizzata per ATMP Forum e pubblicata nel Terzo Report Italiano sulle ATMP⁽³³⁾.

Il capitolo è suddiviso in cinque sezioni. La prima è dedicata alle evidenze cliniche su ATMP al momento del loro lancio sul mercato. La seconda sezione discute la complessità delle valutazioni di impatto economico delle ATMP, mentre la terza è dedicata alla valutazione e gestione del loro impatto finanziario. La quarta affronta le criticità generate dall'elevato costo del trattamento ed alle criticità ed opportunità della natura *one-shot* (una sola somministrazione) di tali terapie. L'ultima sezione sintetizza le raccomandazioni provenienti dalla letteratura su HTA ed accesso a ATMP.

L'analisi si basa su una revisione non sistematica della letteratura rintracciata su *Pubmed* e *Google Scholar* e riferita a HTA / valutazioni economiche (*economic evaluation*) / accesso (*access*) a ATMP (identificate attraverso l'acronimo stesso e i termini "*advanced therapy(ies)*" e "*gene therapy(ies)*").

La **tabella 31** illustra una sintesi delle criticità dell'HTA applicata a ATMP, delle possibili soluzioni e degli ostacoli all'implementazione di tali soluzioni.

TABELLA 31. Criticità e soluzioni per HTA applicata a ATMP

Caratteristiche / Problemi	Possibili soluzioni ai problemi	Criticità / Ostacoli
Studi a braccio singolo	<ul style="list-style-type: none"> • Confronti indiretti • Analisi comparativa su controllo storico / sintetico 	<ul style="list-style-type: none"> • Controllo <i>bias</i> • Controllo storico e sintetico poco accettato da pagatori
Endpoint surrogati non validati	<ul style="list-style-type: none"> • Uso di <i>endpoint</i> con valore prognostico per esiti rilevanti 	<ul style="list-style-type: none"> • Soluzione difficilmente accettata da pagatori, che richiedono criteri rigorosi di misurazione della <i>surrogacy</i>
Incertezza su dimensione e durabilità effetti	<ul style="list-style-type: none"> • Interazione precoce tra imprese e pagatori per valutare aree di maggiore incertezza • Modelli di estrapolazione degli effetti di lungo periodo specifici (approcci alternativi ai modelli parametrici nel caso di aspettativa di cura per i pazienti) • Analisi di sensibilità probabilistica • Raccolta dati post-marketing (a seguito di analisi di <i>value of information</i>) ed eventuali <i>MEA outcome-based</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Burden</i> amministrativo di iniziative di interazione precoce • Modelli complessi per pagatori • Riduzione popolarità dei <i>MEA outcome-based</i>
Forte disallineamento temporale tra costi e benefici	<ul style="list-style-type: none"> • Tasso di attualizzazione (sconto) minore per i benefici futuri 	<ul style="list-style-type: none"> • Soluzione non accettata ad oggi dai pagatori
Patologie target: gravi e con elevato unmet need	<ul style="list-style-type: none"> • Prospettiva sociale nella valutazione di impatto / utilizzo di doppio <i>reference case</i> (prospettiva sociale e sistema sanitario) • Domini peculiari: benefici intangibili, valore etico ed equitativo della disponibilità delle terapie, valore assicurativo, <i>option value</i> • Correttivi alle valutazioni standard: maggiore peso al valore terapeutico aggiunto / valori soglia ICER più elevati 	<ul style="list-style-type: none"> • Preferenza dei pagatori per prospettiva del sistema sanitario • Evidenze non sufficientemente robuste sul contributo dei domini sul valore effettivo delle ATMP • Valori-soglia ad ICER differenziati già presenti (esempio, su <i>end of life treatment</i>)
Costo elevato / Terapia one-shot	<ul style="list-style-type: none"> • Valore psicologico per il paziente (rispetto a terapia prolungata) • Budget impact con prospettiva temporale più lunga (5 anni massimi previsti da Raccomandazioni Ispor) • Valore soglia ad impatto sul <i>budget</i> • Sconti / accordi finanziari • Pagamenti rateizzati 	<ul style="list-style-type: none"> • Valore psicologico difficile da misurare • Orizzonte temporale limitato dei pagatori • Rateizzazione complessa per rigidità dei sistemi contabili e di programmazione delle spesa
Impatto organizzativo e sui pazienti (mobilità)	<ul style="list-style-type: none"> • Finanziamenti dedicati per avvio e gestione ATMP • Definizione di meccanismi compensativi dei costi associati alla mobilità dei pazienti 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione / programmazione di risorse in anticipo

Acronimi: ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio; MEA – Managed Entry Agreement

7.1 EVIDENZE CLINICHE DELLE ATMP

Con riferimento alle evidenze cliniche, le ATMP condividono le problematiche degli studi registrativi dei farmaci per malattie rare e, in particolare, dei farmaci a designazione orfana. La approvazione delle ATMP avviene nella maggior parte dei casi in tempi rapidi, sulla base di studi registrativi con evidenze su *endpoint* surrogati non sempre validati, a braccio singolo e su una popolazione limitata^(4, 34-37).

La difficoltà di realizzare studi clinici controllati e randomizzati e la prevalenza di studi a braccio singolo è motivata sia dalla dimensione modesta della popolazione *target* sia da problematiche etiche che rendono non percorribile il reclutamento randomizzato di pazienti in braccio di controllo: le ATMP vengono spesso lanciate sul mercato per indicazioni gravi per le quali non sono disponibili valide alternative terapeutiche. L'assenza di studi comparativi richiede l'utilizzo di confronti indiretti e/o l'uso di bracci di controllo storici o sintetici^(37, 38- cfr infra).

Un secondo problema è la natura degli *endpoint* utilizzati negli studi clinici per ATMP. Il *follow-up* limitato in tali studi non consente di valutare in fase sperimentale l'effetto delle ATMP su *endpoint* finali. Di conseguenza si ricorre spesso all'uso di *endpoint* surrogati. Inoltre, la validazione degli *endpoint* surrogati, ovvero la dimostrazione della correlazione tra questi ed *endpoint* finali è molto complessa quando le indicazioni *target* sono rare. Questo porta ad aumentare i margini di tolleranza rispetto al processo di validazione, nonché ad utilizzare *endpoint* la cui *surrogacy* non è validata, ma che possono avere valore prognostico per esiti rilevanti per pagatori e/o pazienti e *caregiver*⁽³⁵⁾.

Un terzo elemento critico è la dimensione della popolazione reclutata negli studi clinici. La revisione effettuata da Hanna e colleghi⁽⁴⁾ mostra come quasi il 50% degli studi clinici per terapie geniche ha previsto il reclutamento di meno di 20 pazienti. Una dimensione campionaria modesta aumenta l'incertezza sulla dimensione degli effetti, anche se è giustificata dal *target* rappresentato da una patologia rara o ultra-rara⁽³⁷⁾.

L'incertezza sulla dimensione degli effetti è accompagnata da quella sulla loro durabilità, che dipende dal *follow-up* limitato degli studi clinici. Questo richiede non solo un'estrapolazione degli effetti nel lungo periodo, ma genera anche incertezza sui modelli da utilizzare per tale estrapolazione. Ciò, unitamente alle criticità relative alla *surrogacy* degli *endpoint*, rende le valutazioni di impatto delle ATMP sulla sopravvivenza dei pazienti molto complesse.

Alla limitatezza delle evidenze si aggiunge l'aspettativa che le terapie avanzate (e, in particolare quelle geniche) abbiano effetti curativi e non di semplice rallentamento della progressione della malattia. Questo deve comunque essere verificato nel lungo periodo per le terapie già lanciate sul mercato. Per alcune di quelle che saranno disponibili nel prossimo futuro, la risposta del paziente non comporterà necessariamente la guarigione, ma il semplice rallentamento della progressione della patologia.

7.2 EVIDENZE ECONOMICHE DELLE ATMP

Le evidenze di impatto economico sono riconducibili alla valutazione comparativa tra due terapie in termini di costo (differenziale) ed efficacia (differenziale) (analisi di costo-efficacia) e di impatto complessivo sulla spesa generato dal lancio di una nuova terapia (analisi di impatto sul *budget*).

Le caratteristiche degli studi clinici sopra evidenziate hanno due effetti sulle valutazioni di costo-efficacia: (i) sono molto complesse le estrapolazioni di lungo periodo della sopravvivenza a partire dagli studi clinici. L'opportunità di ricorrere ai tradizionali modelli parametrici per simulare le curve di sopravvivenza dei pazienti nel lungo periodo è dubbia e sono stati proposti modelli alternativi (ad esempio, modelli *cure-mixture* che simulano e combinano gli effetti su pazienti "guariti" e non)⁽³⁹⁾; (ii) sono molto importanti le analisi di sensibilità / scenario del rapporto incrementale di costo-efficacia a variazioni dei parametri dei modelli sottostanti a tali analisi^(38, 40-42). I modelli di estrapolazione degli effetti nel lungo periodo, insieme alla scelta dei comparatori, sono il fattore che più impatta sulle analisi di costo-efficacia realizzate su ATMP^(43, 44).

Un secondo elemento di complessità delle ATMP è il disallineamento temporale tra costi, sostenuti tipicamente nel breve periodo data la natura *one-shot* di tali terapie, ed efficacia, con conseguenti costi evitati, che si generano nel lungo periodo. Nelle valutazioni economiche, i costi ed i benefici futuri vengono scontati, in quanto il tempo ha un impatto sul valore delle grandezze economiche e non: il futuro porta incertezza, una riduzione del potere di acquisto della stessa somma di danaro, e la possibilità di investire con rendimenti immediati quanto si spende in prestazioni sanitarie, che rendono solo nel lungo periodo. Dato l'importante disallineamento temporale tra costi emergenti e benefici / costi cessanti, il tasso di sconto può avere un importante impatto sul valore attuale di costi e benefici. La letteratura ha suggerito, in presenza di tale disallineamento, di utilizzare un tasso di sconto minore per i benefici ed i costi evitati⁽⁴¹⁾.

Un terzo elemento di riflessione riguarda le patologie *target* delle ATMP. In termini generali si tratta di patologie gravi con prognosi infausta e/o effetti importanti sulla qualità di vita dei pazienti. Questo richiama in generale l'uso della prospettiva sociale nelle valutazioni di impatto economico o, per lo meno, che alla prospettiva del pagatore di prestazioni sanitarie venga associata quella della società nel suo complesso.

Esistono poi aspetti che richiedono un'attenzione specifica:

- le ATMP sono indicate, più degli altri farmaci, per patologie gravi ereditarie che si manifestano in età pediatrica, se non fin dalla nascita. Oltre a catturare l'impatto sociale attraverso una prospettiva allargata nelle valutazioni economiche, viene sottolineata (i) la presenza di benefici intangibili, quali l'impatto emotivo di dover assistere un bambino con patologie gravi, (ii) l'opportunità di considerare metodi alternativi ai *Quality Adjusted Life Years saved* (QALYs) per la valutazione dello stato di salute della popolazione, quali i *Saved Young Life Equivalents* (SAVE)⁽³⁸⁾;
- ci sono evidenze che il valore attribuito ad un miglioramento dello stato di salute sia maggiore quando lo stato di salute è molto compromesso⁽⁴⁵⁾. Questo dovrebbe comportare, ad esempio, che nelle realtà dove vengono utilizzate sistematicamente le analisi di costo-efficacia, si dia un maggiore peso agli incrementi di efficacia o si conceda un più elevato valore-soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia in caso di patologie gravi^(46, 47);

- ✓ una simile riflessione è stata effettuata in presenza di elevato bisogno insoddisfatto. Attribuire un valore maggiore alla terapia ha, in questo caso, motivazioni di natura etica / di equità nell'accesso: se la terapia non venisse rimborsata, non esisterebbero soluzioni terapeutiche alternative^(48, 49);
- ✓ la disponibilità di una terapia può avere un valore indipendente dalla presenza del bisogno reale di curarsi (cosiddetto 'valore assicurativo'). Tale valore è tanto più alto quanto maggiore è la gravità della malattia e sono stati proposti metodi esplorativi per la stima di tale valore⁽⁵⁰⁾. Non esiste però al momento alcuno studio specifico sul valore assicurativo delle ATMP;
- ✓ la natura *one-shot* delle ATMP rispetto a trattamenti prolungati o destinati a durare tutta la vita avrebbe un vantaggio in termini non solo di impatto organizzativo, ma anche psicologico, in quanto eviterebbe al paziente un continuo richiamo alla presenza di un problema di salute, impatto che va oltre la qualità di vita generata dallo stato di salute⁽⁵¹⁾. Non esistono però ad oggi stime del valore "economico" di tale effetto psicologico;
- ✓ la disponibilità di una terapia con effetti di lungo periodo, anche se non necessariamente curativa, consentirebbe al paziente di poter usufruire di nuove terapie in lancio in sequenza successiva alle ATMP (cosiddetto "*option value*"). Una recente revisione sistematica di letteratura ha evidenziato la disponibilità di stime dell'*option value* in ambito oncologico, anche se non per ATMP⁽⁵²⁾;
- ✓ infine, diversi studi hanno evidenziato l'importanza di effetti di *spillover* scientifico (nuovi farmaci simili, nuove indicazioni coperte da farmaci esistenti generati da innovazioni in campo farmaceutico)⁽⁵³⁾. Alcune istituzioni hanno formalmente riconosciuto l'importanza di *spillover* scientifici⁽⁵⁴⁾. Per quanto però le ATMP abbiano potenzialità di effetti di *spillover* essendo nella fase iniziale di sviluppo, non esistono evidenze in tal senso⁽³⁵⁾.

7.3 IMPATTO FINANZIARIO DELLE ATMP

Alcune ATMP, e in particolare le terapie geniche, sono state lanciate con prezzi (e costi unitari) molto elevati. Tali prezzi vengono giustificati dalle imprese:

- ✓ per il valore intrinseco delle terapie in lancio (cfr. *supra*), in particolare, l'elevato livello di bisogno insoddisfatto e le prospettive di effetto importante sulla malattia;
- ✓ per la bassa numerosità della popolazione e la conseguente necessità di compensare volumi limitati di vendita con prezzi elevati, per poter coprire i costi fissi di ricerca e sviluppo, in gran parte sommersi, attraverso marginalità elevate;
- ✓ per gli elevati costi di produzione, sui quali però le evidenze sono ancora piuttosto scarse e limitate a due studi specifici su CAR-T^(55, 66).

La rilevanza del prezzo richiesto si associa alla natura *one-shot* di tali costi per la maggior parte delle terapie, con le conseguenze già citate di:

- ✓ costi molto rilevanti nel breve periodo;
- ✓ benefici (e costi evitati) nel lungo periodo, qualora il paziente risponda alle terapie stesse.

- ✓ disallineamento temporale tra costi e benefici, più significativo rispetto a terapie croniche, ma anche a farmaci che prevedono cicli di trattamento e che comunque non producono una remissione della patologia; tale aspetto rappresenta un fattore di complessità non solo tecnica per le valutazioni economiche (cfr. *supra*) ma anche operativa, dovendo i pagatori esborsare una somma rilevante di denaro e vederne gli effetti in termini di risparmio nel lungo periodo, e politica, in quanto il lancio di un farmaco a prezzo molto elevato ha un effetto più forte sull'opinione pubblica rispetto a terapie a basso prezzo (e costo) e a *target* ampio di popolazione. Alti costi unitari per paziente trattato possono produrre, soprattutto in presenza di incertezza degli effetti, dubbi sull'opportunità di usare tante risorse per pochi pazienti, minando i principi della solidarietà redistributiva, essendo per i cittadini più accettabile investire soldi per malattie diffuse che spendere tanto per pochi pazienti.

7.4 IMPATTO ORGANIZZATIVO DELLE ATMP

Un ulteriore elemento distintivo rilevante per l'accesso delle ATMP è che tali terapie sono spesso complesse da gestire e richiedono un investimento importante nei centri di erogazione, nonché un *expertise* specifico, rendendole di fatto un farmaco sotto il profilo regolatorio, ma con elementi tipici delle procedure mediche / chirurgiche e dei dispositivi medici.

Questo richiede^(42, 55, 57):

- ✓ la definizione *ex ante* di centri accreditati ed una valutazione di impatto organizzativo per l'avvio o l'espansione di prestazioni che prevedono l'uso di terapie avanzate;
- ✓ sistema adeguati (i) di rendicontazione della spesa per il farmaco, che dovrebbe essere scorporata dal costo della/e prestazione/i collegata/e; (ii) di finanziamento del percorso del paziente generato dalle terapie avanzate (trattamento e *follow-up*);
- ✓ un disegno *ex ante* della gestione della mobilità dei pazienti, considerando anche le eventuali spese extra sostenute dal paziente e dalla sua famiglia o di altri *caregiver*, per evitare che si verifichino dei problemi di equità nell'accesso.

7.5 RACCOMANDAZIONE PER L'HTA DELLE ATMP

La contemporanea presenza di diverse peculiarità rende quindi piuttosto complessa la valutazione del valore delle ATMP. Questo si traduce in un'altrettanta elevata variabilità in tali valutazioni e complessità delle decisioni di accesso^(58, 59).

In termini generali, la conclusione di gran parte dei contributi, è che le ATMP non abbiano però peculiarità tali da giustificare un processo di valutazione specifico^(35, 42, 60). Questo è il motivo per cui sia la letteratura sia i soggetti che svolgono attività di HTA, sia la stessa industria⁽⁶¹⁾ hanno suggerito che per le ATMP non debbano essere applicati metodologie / modelli di analisi *ad hoc* (*reference case*). Peraltro, all'interno delle ATMP esistono differenze sostanziali, che renderebbero comunque complessa l'applicazione di un *reference case* generalizzato⁽⁶²⁾.

Nonostante ciò, vi è un'ampia convergenza sulla necessità di una grande attenzione alla valutazione delle ATMP, al lancio e in *real world*, alle decisioni di prezzo e rimborso ed alle altre condizioni di accesso. Di fatto, gli stessi soggetti che svolgono attività di HTA considerano le ATMP insieme alle terapie agnostiche, le tecnologie più complesse da valutare⁽⁶³⁾. La difficoltà e complessità della valutazione ed accesso di tali terapie si riflette nella presenza di diffuse restrizioni / condizionamenti all'accesso⁽⁵⁹⁾.

Sono diversi i suggerimenti forniti dagli esperti su questo tema.

In primo luogo, le imprese vengono invitate a produrre evidenze il più possibile robuste e a favorire tutte le iniziative finalizzate ad aumentare la conoscenza (e superare pregiudizi o eccessi di ottimismo non giustificati) di tali terapie.

In assenza di studi comparativi, randomizzati e controllati, vengono suggeriti, a complemento di evidenze generate da studi a braccio singolo, confronti con braccio di controllo storico o sintetico, con l'accortezza di ridurre al massimo gli effetti di eventuali fattori confondenti generati da tali studi complementari. L'accettabilità per i pagatori dell'uso di coorti storiche / sintetiche non è comunque elevata⁽³⁷⁾. Sono state indicate alcune condizioni, oltre al controllo dei fattori confondenti, che potrebbero aumentare l'accettabilità da parte dei pagatori di controlli storici / sintetici, ovvero che⁽³⁸⁾:

- esista un rationale chiaro della mancata realizzazione di uno studio comparativo;
- i dati preliminari suggeriscano un importante valore aggiunto rispetto a controllo storico / sintetico;
- l'*endpoint* primario sia oggettivo, riproducibile e durevole;
- la generalizzabilità e trasferibilità dei dati dello studio clinico su braccio di controllo sia proattivamente valutata.

Il secondo suggerimento è di prevedere sistemi di dialogo precoce tra soggetti regolatori e pagatori e tra questi ed imprese, che vedano anche un coinvolgimento di diversi *stakeholder* (inclusi clinici e rappresentanti dei pazienti), in modo da ottimizzare il più possibile la raccolta di evidenze^(5, 37, 61).

Con riferimento al tema dell'incertezza, gli esperti evidenziano l'opportunità di affrontare in modo sistematico l'accettabilità di evidenze meno rigorose (ad esempio, confronto con dati storici in presenza di studi a braccio singolo – cfr. *supra*) e di utilizzare, qualora utili, valutazioni *post-marketing* per consolidare le evidenze sul profilo di efficacia e di rischio delle ATMP⁽⁶⁴⁾. Sulla raccolta di dati *real world*, data la loro complessità e la natura informativa per diversi paesi, viene sottolineata l'utilità di uno sforzo congiunto e coordinato tra paesi⁽³⁷⁾ e l'uso preliminare di analisi di "*value of information*", per valutare l'effettiva utilità di raccogliere tali dati⁽⁶⁸⁾. A queste valutazioni possono essere agganciati accordi di rimborso totalmente o parzialmente condizionato agli effetti del farmaco sulla salute dei pazienti (MEA *outcome-based*), effetti misurati sulla risposta individuale del paziente (valutata attraverso i registri farmaco – *performance-linked reimbursement*) o sulla risposta complessiva della popolazione trattata (studi *post-marketing* – *coverage with evidence development*)^(37, 66, 67). Si osserva, tuttavia, un generale ripensamento critico su tali accordi che nasce:

- dal presunto *burden* amministrativo⁽⁶⁸⁾;
- dalla percezione che tali accordi vengano stipulati più per obiettivi di sostenibilità che per effettiva volontà di raccogliere dati *real-life* finalizzati a ridurre l'incertezza sul profilo di efficacia al lancio del nuovo prodotto / della nuova indicazione⁽⁶⁸⁾;

☑ per i *coverage with evidence development*, dalla difficoltà di ridurre i prezzi e/o escludere dalla rimborsabilità i farmaci con evidenze *post marketing* non soddisfacenti (problemi di “*enforcement*”)⁽⁷⁰⁾.

Tali elementi critici sono stati oggetto di due recenti analisi che hanno formulato delle proposte per una gestione ottimale dei MEA^(71, 72).

La presenza di incertezza su esiti e le informazioni spesso limitate sulle patologie *target*, comportano spesso la necessità di interfacciarsi con *panel* di esperti ai fini dell'acquisizione della loro opinione. A questo proposito viene richiamata la necessità di ricorrere a metodi rigorosi nell'acquisizione di tale opinione⁽³⁸⁾.

Rispetto alla rilevanza sociale delle patologie *target* ed agli effetti non pienamente catturati da analisi tradizionali di costo-efficacia e di impatto sulla spesa (effetti di *spillover*, benefici intangibili, valore assicurativo, ecc.), l'approccio dei soggetti pagatori è molto più conservativo. L'indicazione che viene genericamente data dagli esperti è di realizzare tali studi nella prospettiva della società, almeno a fianco di quella del pagatore di prestazioni sanitarie^(37, 61). Tutti gli altri aspetti non hanno evidenze sufficienti per poter essere incorporati nel processo di regolazione / negoziazione delle condizioni di accesso⁽³⁷⁾.

Dati i costi molto elevati e gli effetti importanti sulla spesa, la letteratura suggerisce di introdurre dei valori-soglia all'impatto sul *budget* (o tetti di spesa), modulati per fasce di popolazione *target*, con sconti ulteriori, rispetto a quelli negoziati per rendere il costo unitario coerente con il valore dei farmaci, qualora tali valori soglia vengano superati⁽⁴⁰⁾.

In alternativa (o in aggiunta) possono essere stipulati MEA finanziari o sistemi di pagamento rateizzato, eventualmente agganciati agli effetti del farmaco, ovvero modelli misti, finanziari e di esito^(5, 73). La rateizzazione dei costi pone però problemi sotto il profilo (i) contabile, in quanto le ATMP sono spese correnti e non di investimento e (ii) di coerenza con la programmazione ed allocazione delle risorse per la sanità pubblica, che tipicamente si basa su un orizzonte temporale limitato, da annuale a massimo triennale (con rimodulazione annuale delle risorse). Per poter superare queste due problematiche può essere utile classificare le ATMP come beni di investimento (che consentirebbe l'applicazione di piani di ammortamento) e prevedere dei fondi *ad hoc* per tale investimento nel tempo⁽⁷⁴⁾. Il rischio di fondi specifici è però di aumentare ulteriormente la filosofia di assegnazione a *silos* delle risorse per la sanità, che rappresenta un ostacolo importante alla efficiente allocazione ed utilizzo delle stesse⁽⁶¹⁾. Tale modalità di finanziamento troverebbe una sua giustificazione se tali fondi fossero vincolati per un investimento e non per la gestione corrente.

8. LA SFIDA DELLA SOSTEBINILITÀ PER LE AZIENDE

I prodotti di terapia avanzata rappresentano l'ultima frontiera della medicina destinata a rivoluzionare il paradigma terapeutico di molte patologie: spesso sono terapie con effetto atteso di lungo periodo, se non potenzialmente curative e sovente sono destinate al trattamento di condizioni con elevato bisogno terapeutico.

La grande sfida che riguarda queste terapie caratterizzate da un alto valore clinico consiste nel conciliare l'accesso equo alle cure da parte dei pazienti con la sostenibilità del sistema. Se da un lato, per merito dell'esperienza accumulata e del progresso della biotecnologia, i costi di ricerca e produzione sono destinati a ridursi, dall'altro lato ci sarà un numero sempre maggiore di terapie in arrivo destinate al trattamento di sempre più numerose condizioni, talvolta molto diffuse, e per un numero sempre maggiore di pazienti con conseguente aumento della spesa.

Nel corso dell'ultimo anno, come mostrato anche dall'analisi sulle sperimentazioni al capitolo 3, si può osservare una tendenza da parte delle aziende di investire maggiormente nel campo oncologico dove il target di pazienti è più ampio. I piccoli numeri delle malattie rare, ambito estremamente bisognoso di nuove terapie, mettono invece a rischio la sostenibilità delle Aziende.

Negli ultimi 12 mesi si sono osservati tre diversi casi che hanno acceso una luce sul tema della sostenibilità per le aziende e non solo per il Sistema Sanitario. Il primo caso, simbolo della difficoltà economica nel mantenere una terapia avanzata sul mercato da parte delle aziende, riguarda l'azienda Bluebird Bio, che ha deciso di ritirare le proprie terapie dal mercato europeo per il mancato accordo sul prezzo con gli enti pagatori. Più recentemente, l'azienda Orchard Therapeutics ha annunciato l'intenzione di disinvestire nell'ambito della terapia genica Strimvelis. In quest'ultimo caso peculiare è l'intervento di Fondazione Telethon che, opponendosi al ritiro della terapia, ha annunciato di volerla rilevare facendosi carico dei costi relativi alla gestione e al mantenimento sul mercato in modo che i pazienti possano continuare ad usufruirne.

A confermare d'altro canto l'incremento degli investimenti anche in Italia, è il caso virtuoso di Genenta, la scale-up biotecnologica focalizzata sullo sviluppo di terapie avanzate antitumorali a base di cellule staminali, che nel dicembre 2021 è stata la prima azienda italiana ad essere quotata al Nasdaq.

8.1 IL CASO BLUEBIRD BIO

Bluebird Bio, Inc. con sede a Cambridge, Massachusetts, è un'azienda biotecnologica che sviluppa terapie geniche per gravi malattie genetiche⁽⁷⁵⁾.

Fondata da Philippe Leboulch⁽⁷⁶⁾, attuale co-presidente del comitato consultivo scientifico insieme a Irving Londony, ematologo e genetista nonché professore associato di medicina presso il Columbia University College, Bluebird Bio si è quotata in borsa nel 2013 raccogliendo circa 116 Milioni di dollari e, dopodiché, nel giugno 2014, ha acquisito la società Precision Genome Engineering Inc⁽⁷⁷⁾, leader nello sviluppo di tecnologie di editing genico e di signaling cellulare.

A favorire lo sviluppo ed affermare l'*expertise* nell'utilizzo della piattaforma per vettori lentivirali (LVV) è stata la partnership con la fondazione Bill & Melinda Gates⁽⁷⁸⁾ che, nell'ottobre 2020, ha investito in Bluebird Bio al fine di supportare la ricerca e lo sviluppo di nuovi LVV mirati alle cellule staminali ematopoietiche da somministrare *in vivo* per il trattamento dell'anemia falciforme.

Attualmente la società possiede tre focus terapeutici⁽⁷⁹⁾:

✓ **Adrenoleucodistrofia Cerebrale (CALD)**: è una malattia genetica neurologica rara che comporta una demielinizzazione cerebrale e una disfunzione assonale nel midollo spinale; entro 5 anni dalla comparsa dei sintomi, la metà dei pazienti che non ricevono un trattamento vanno incontro a decesso. La patologia è causata da una mutazione del gene ABCD1 che impedisce la produzione dell'enzima ALDP (proteina dell'adrenoleucodistrofia) che è responsabile dello smaltimento degli acidi grassi a catena lunga (VLCFA). L'assenza dell'enzima provoca un accumulo tossico di VLCFA nel cervello e nel midollo spinale con conseguente infiammazione e distruzione della mielina⁽⁸⁰⁾.

Per il trattamento di questa patologia, l'azienda ha sviluppato **Skysona**, terapia genica costituita da cellule staminali, derivate dal midollo osseo o dal sangue del paziente stesso, che sono state modificate in modo da contenere una copia funzionante del gene ABCD1 per la produzione di ALDP.

✓ **Anemia Falciforme**: è una patologia causata da una singola mutazione nel gene della β -globina (HBB) che determina la produzione di emoglobina anomala (HbS). L'HbS fa sì che i globuli rossi diventino fragili, rigidi e a forma di falce, rendendo il movimento attraverso i vasi sanguigni difficoltoso e doloroso. Ciò può provocare una grave anemia, l'ostruzione dei vasi sanguigni e il progressivo danneggiamento delle pareti dei vasi sanguigni (chiamata vasculopatia). Per il trattamento dell'anemia falciforme, Bluebird Bio sta sviluppando **lovotibeglogene autotemcel** (conosciuta anche come Lovo-cel o Lenti-Globin), progettata per veicolare una forma modificata del gene della β -globina. Attualmente si trova nella fase III dello studio clinico che l'azienda prevede di terminare nel primo semestre del 2025⁽⁸¹⁾.

✓ **β -talassemia**: è una malattia genetica caratterizzata dal deficit o dall'assenza delle catene della β -globina che, insieme alle catene dell' α -globina, costituiscono l'emoglobina A. La ridotta produzione di HbA causa gravi anemie che, soprattutto nelle forme gravi, costringe il paziente ad effettuare trasfusioni regolari (talassemia trasfusione-dipendente)⁽⁸²⁾. Per tale patologia, Bluebird Bio ha sviluppato Zynteglo, terapia genica costituita da cellule staminali ematopoietiche autologhe trasdotte con un vettore lentivirale (LVV) che codifica la β^{A-T87Q} -globina. La β^{A-T87Q} -globina si lega alla catena α -globinica che nei pazienti con β -talassemia risulta non appaiata, ricostituendo così l'emopoiesi di globuli rossi sani.

Sia Zynteglo che Skysona hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA rispettivamente nel 2019 e nel 2021.

Nello specifico Zynteglo, in seguito all'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, è stata oggetto di numerose discussioni: l'azienda, infatti, ha proposto un costo di 1,575 milioni di euro proponendo uno schema di pagamento a cinque anni con il pagamento anticipato della prima rata di € 315.000 e delle restanti rate da saldare annualmente all'esito positivo della terapia⁽⁸³⁾. Questa cifra, indubbiamente molto elevata, potrebbe riflettere il valore intrinseco della terapia, soprattutto se i benefici del trattamento venissero confermati anche a lungo termine. Anche l'ICER (*Institute for Clinical and Economical Review*) conferma la coerenza del prezzo proposto con il valore del-

la terapia dichiarando che “Zynteglo fornisce benefici netti per la salute ai pazienti con TDT e, dati gli elevati costi annuali degli attuali *standard of care*, gli attuali risultati dell’analisi costo-efficacia mostrano che questo nuovo trattamento rispetta le soglie solitamente accettate”⁽⁸⁴⁾. Secondo ICER, questi risultati sono sostenibili a patto che il trattamento venga finanziato attraverso un contratto *outcome based*.

Nonostante i presupposti, nel marzo del 2022, Bluebird Bio decide di sospendere definitivamente la commercializzazione di Zynteglo in Europa, poiché non è stato possibile trovare un accordo economico che sostenesse i costi di ricerca, sviluppo e produzione della terapia. Per far fronte a questa problematica il CEO Andrew Obenshain⁽⁸⁵⁾, ha affermato che l’azienda procederà con l’iniziale vendita del farmaco negli Stati Uniti in modo da aver tempo per procedere con uno scale-up della terapia e con un abbattimento dei costi di produzione, prima di poter rientrare nel mercato europeo.

Poco dopo il ritiro dal mercato, EMA revoca anche l’*orphan market exclusivity*, originariamente ottenuta nel giugno 2019, che garantirebbe l’esclusività di mercato per 10 anni dal conferimento per i farmaci che hanno ottenuto lo status di farmaco orfano.

Negli Stati Uniti Zynteglo ha ricevuto lo status di farmaco orfano, di *breakthrough therapy* e di malattia rara pediatrica. La terapia ha ricevuto l’approvazione da FDA il 17 agosto di quest’anno registrando 3 mesi di ritardo rispetto alla data precedentemente stabilita in quanto l’agenzia americana aveva richiesto alcune controdeduzioni all’azienda che, tuttavia, non riguardavano i dati di sicurezza⁽⁸⁶⁾.

Per quanto riguarda Skysona, la terapia indicata per il trattamento dell’adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD) e per la quale l’EMA aveva autorizzato l’immissione in commercio nel luglio 2021, è stata ritirata dal commercio dopo pochi mesi, nel marzo 2022⁽⁸⁷⁾, quando Bluebird Bio stava negoziando – ormai da più di 2 anni – la terapia Zynteglo realizzando di non poter ottenere degli accordi sul prezzo sostenibili con i principali pagatori europei.

Negli Stati Uniti, Skysona ha ricevuto lo status di farmaco orfano, di *breakthrough therapy* e di malattia rara pediatrica. Come per Zynteglo, FDA ha posticipato la data prevista di approvazione di Skysona a settembre 2022, dopo aver richiesto alcune controdeduzioni all’azienda⁽⁸⁶⁾.

8.2 IL CASO GENENTA

Genenta, società spin-off dell’ospedale San Raffaele di Milano, è stata fondata nel 2015 da Luigi Naldini, direttore della divisione di medicina rigenerativa, cellule staminali e terapia genica dell’ospedale milanese, da Bernhard Gentner, ematologo e ricercatore del San Raffaele, e da Pierluigi Paracchi che oggi ricopre il ruolo di amministratore delegato⁽⁸⁸⁾.

Il focus terapeutico dell’azienda è la medicina immuno-oncologica per il quale Genenta ha sviluppato una piattaforma per lo sviluppo di terapie cellulari che sfrutta la potenzialità delle cellule staminali ematopoietiche per fornire trattamenti duraturi e sicuri per i tumori solidi.

Questa tecnologia utilizza un sottogruppo di macrofagi associati al tumore, chiamati TEM (monociti che esprimono il recettore Tie-2), che sono affini al tessuto tumorale e si dirigono verso di esso; in questo modo, questi macrofagi, si trasformano in un “cavallo di Troia” in grado di rilasciare farmaci immunoterapici direttamente all’interno della massa tumorale⁽⁸⁹⁾.

Il prodotto di punta della società è Temferon, terapia immunogenica a base di cellule staminali ematopoietiche basata su un vettore lentivirale che consente l’espressione controllata e mirata di

interferone- α all'interno dei tumori. Somministrato biologicamente attraverso monociti TEM che penetrano nel tumore, Temferon genera risposte immunitarie in tutti i tumori positivi ai TEM⁽⁹⁰⁾.

Attualmente è in fase I/II della sperimentazione clinica per il trattamento del glioblastoma, un tipo di neoplasia molto aggressiva che può insorgere nel cervello o nel midollo spinale. Temferon™ potrebbe essere indicato anche nel trattamento di diversi tumori solidi ed ematologici, in combinazione alle recenti terapie quali le CAR-T, i *Checkpoint Inhibitor* e i *T-Cell Receptor*⁽⁹⁰⁾.

Dal dicembre 2021, **Genenta è la prima società italiana ad essere quotata al Nasdaq**, l'indice dei principali titoli tecnologici della borsa statunitense. L'obiettivo è quello di raccogliere capitali per portare a termine lo sviluppo di Temferon e da lì puntare all'applicazione della stessa tecnologia su altri tipi di tumore^(89, 91).

Al debutto, nel febbraio 2015, la società ha raccolto circa 10 milioni di euro nel primo round di investimenti; dopo due anni, con il secondo round sono stati raccolti circa 7 milioni. Nel settembre 2019, Genenta ha portato a termine il round più fruttuoso da 13,2 milioni di euro, il terzo, guidato oltre che dall'italiana Fidim, dal private equity cinese Qianzhan investment management, operatore con un affermato track-record nel biotech con partecipazioni in diverse aziende del settore.

L'offerta pubblica iniziale è stata di 2,4 milioni di azioni a un prezzo di 11,50 dollari l'una. Genenta ha anche venduto 720mila azioni riservate ai suoi attuali azionisti, sempre al prezzo di 11,50 dollari. Il ricavato atteso dell'Ipo dovrebbe essere di circa 36 milioni di dollari^(88, 91).

Dopo la quotazione al Nasdaq, Genenta si è già posta alcuni obiettivi da raggiungere per il futuro. I fondatori infatti, affermano che l'obiettivo primario è validare l'efficacia della tecnologia in fase II, per poi trovare un colosso farmaceutico con il quale creare una partnership e proseguire con la fase III in modo da definire il rapporto beneficio/rischio della terapia su larga scala⁽⁹²⁾.

La quotazione di Genenta è una conferma importante del valore della ricerca coniugata alle capacità imprenditoriali nonché un'ulteriore dimostrazione di come il settore della medicina biotecnologica si stia impegnando per rispondere sempre più alle esigenze dei pazienti e dimostrandosi in grado di suscitare interesse oltreconfine per raccogliere i mezzi finanziari sufficienti a sostenere le proprie ricerche e di superare gli ostacoli ancora presenti nell'ecosistema nazionale.

8.3 IL CASO STRIMVELIS a cura di Francesca Pasinelli

Direttore Generale Fondazione Telethon

8.3.1 ATMP E MALATTIE RARE: PERCHÉ È NECESSARIO INTERVENIRE

Sono sempre più evidenti le conseguenze della condizione di disequilibrio in cui versa il sistema delle terapie avanzate per patologie rare e ultrarare. Proprio questi ambiti hanno trainato il consolidamento delle piattaforme tecnologiche più innovative che ora, spinte verso applicazioni più remunerative, come immunoterapia e vaccini, stanno invece abbandonando le malattie rare.

La mancata sostenibilità economica delle ATMP pone seriamente a rischio, per le persone con patologie rare e ultrarare, l'accesso a cure che hanno dato prova di enorme vantaggio clinico.

A questo si aggiunge una limitata valorizzazione del ruolo della ricerca accademica, in particolare nel contesto italiano che pur aveva contribuito in modo rilevante alla messa a punto delle prime ATMP registrate in Europa.

Per far sì che le persone con malattie rare possano usufruire di terapie che si sono dimostrate efficaci e sicure e che la ricerca continui a rispondere al bisogno di questa comunità, si impone una complessiva rivisitazione del sistema. Processo che ha possibilità di riuscita solo con la partecipazione e assunzione di responsabilità di tutti gli attori coinvolti.

FONDAZIONE TELETHON E IL CASO STRIMVELIS

La terapia genica *ex vivo* basata su cellule staminali ematopoietiche si è dimostrata un trattamento efficace per numerose malattie genetiche rare e in particolare per le immunodeficienze primitive che, di fatto, hanno rappresentato il terreno ideale per studiarne la fattibilità.

Strimvelis, per il trattamento dell'immunodeficienza congenita ADA-SCID, è stato il primo farmaco al mondo di terapia genica *ex vivo* a essere approvato.

La terapia è stata messa a punto nei laboratori dall'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica (SR-TIGET) che ne ha anche completato lo sviluppo clinico; successivamente è stata portata sul mercato, con registrazione in Europa nel 2016, tramite una partnership con GlaxoSmithKline che, nel 2019, ne ha trasferito la licenza a Orchard Therapeutics.

Ad oggi sono più di 40 i pazienti che hanno usufruito di questo trattamento salvavita.

Il 30 marzo 2022 Orchard Therapeutics ha annunciato di voler disinvestire immediatamente dall'ambito delle immunodeficienze primitive per ragioni di scarso ritorno economico. I tentativi di Orchard Therapeutics di identificare un ulteriore licenziatario cui trasferire i diritti su Strimvelis non sono andati a buon fine e Fondazione Telethon ha dunque attivato il percorso per la costituzione di una fondazione che rilevi la commercializzazione di Strimvelis, ritenendo questa l'unica soluzione per continuare a garantire ai pazienti l'accesso alla terapia.

Per scongiurare l'uscita dal mercato di Strimvelis, e la conseguente necessità di ripetere l'iter registrativo, Fondazione Telethon ha predisposto, di concerto con Orchard, la transizione verso la nuova fondazione che ne diventerà titolare. In questa fase ponte, durante la quale la terapia rimane disponibile per i pazienti, Fondazione Telethon si fa già carico dei costi e delle *fee* regolatorie per il mantenimento di Strimvelis sul mercato pur non essendo ancora ufficialmente titolare della licenza per la commercializzazione del prodotto che rimane in capo a OTL.

UN SISTEMA NON SOSTENIBILE

L'annuncio di Orchard Therapeutics arriva dopo decisioni analoghe prese in questi anni da aziende che hanno scelto di ritirare terapie già disponibili o di non perseguirne l'accesso al mercato per la difficoltà a trovare accordi soddisfacenti sulle modalità di prezzo e rimborso. Motivi, come già sottolineato, che nell'agosto del 2021, avevano indotto anche l'azienda Bluebird Bio a ritirare dal mercato europeo le terapie geniche approvate per due malattie rare: la β -talassemia e l'adrenoleucodistrofia.

Le ragioni della scarsa redditività delle ATMP, soprattutto se destinate a un bacino di utenza ristretto, sono tuttavia da ricercarsi in tutte le fasi del processo di sviluppo, produzione e accesso al mercato di questa categoria di farmaci con caratteristiche molto diverse rispetto a quelli tradizionali.

In primo luogo i processi di produzione e distribuzione oramai molto semplificati per i farmaci tradizionali sono, invece, particolarmente onerosi per terapie che sono personalizzate e prevedono la manipolazione genetica delle cellule del paziente presso *facility* specializzate, l'uso di materiali di partenza molto costosi (come i vettori virali) e l'effettuazione di numerosi test per verificare la qualità di ciascun lotto. Un impatto economico significativo è determinato anche dagli obblighi di monitoraggio superiori a quelli dei farmaci classici in ragione dell'innovatività di questi prodotti.

Un'altra criticità è rappresentata da un quadro regolatorio ancora frammentato, con regole diverse tra le autorità americane (vedi capitolo 5) ed europee (e nell'applicazione a livello dei diversi paesi europei - vedi capitolo 4) che solo in parte sono state adeguate per rispondere alle peculiarità delle ATMP e dei farmaci sviluppati su patologie rare e ultrarare.

In Europa, l'accesso al mercato è ulteriormente complicato dalla necessità di negoziare le modalità di prezzo e rimborso con gli enti regolatori dei singoli paesi dove questo processo si scontra con meccanismi di HTA che in molti casi sono ancora inadeguati a cogliere pienamente l'impatto socio-sanitario, soprattutto nel lungo periodo, di terapie trasformative come le ATMP (vedi capitolo 7).

EUROPA E ITALIA: DOVE SI PUÒ INTERVENIRE

Sarà necessario costruire un modello alternativo di sviluppo e commercializzazione con interventi a diversi livelli.

Da una parte si può rafforzare lo sviluppo preclinico, incentivare la standardizzazione e automazione dei processi produttivi e adeguare il quadro regolatorio in modo da favorire i processi che procedono per piattaforme, cioè portando avanti contemporaneamente approcci terapeutici su molteplici patologie. Ciò contribuirebbe a una riduzione dei costi e alla crescita tanto auspicata del tasso di produzione di nuove terapie per le molte patologie ancora senza risposta.

Dall'altra, tenuto conto del fatto che le ATMP richiedono costi che non potranno essere compresi oltre un certo limite, sarà necessario continuare a innovare i processi di HTA e i modelli di prezzo e rimborso incentivandone l'armonizzazione tra paesi.

Per le patologie rare e ultra-rare è poi cruciale evitare la dispersione e moltiplicazione degli sforzi. È auspicabile che si costituisca un fondo europeo centralizzato per l'acquisto di ATMP per malattie ultra-rare e che si punti sulle politiche volte ad agevolare i trasferimenti dei pazienti transfrontalieri verso i pochi centri specializzati per la somministrazione di queste terapie.

Inoltre, laddove non sia possibile attivare l'interesse di industria e capitali *venture*, sarà opportuno riuscire a coinvolgere finanziatori istituzionali su modelli *no-profit* o *low profit* che garantiscano la disponibilità delle cure per tutte le categorie di pazienti.

Le accademie, se opportunamente attrezzate, potranno portare un contributo significativo: sarà necessario abilitarle a completare il percorso di sviluppo fino alla commercializzazione, nel rispetto degli standard previsti dalle agenzie regolatorie per le ATMP.

Investimenti adeguati andranno, dunque, diretti alle *facility* di supporto alla ricerca preclinica di grado regolatorio, a centri e competenze per gli studi clinici e alle *facility* di produzione GMP.

Valorizzando il capitale di competenza che il sistema italiano esprime nell'ambito delle terapie avanzate, il nostro Paese può certamente contribuire alla creazione di un sistema europeo delle ATMP che sia sostenibile ed equo, cioè in grado di garantire l'accesso alle cure a tutti i pazienti, indipendentemente dalla rarità della loro patologia.

Le iniziative attivate nel quadro del PNRR sembrano andare in questa direzione: l'auspicio è che si riesca a consolidare il Piano comprendendone a fondo le logiche e facendone davvero uno strumento di valorizzazione del nostro potenziale.

9. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2023-2027)

9.1 VALIDITÀ DEL MODELLO E ASSUNZIONI

L'impatto di spesa atteso per le ATMP è indubbiamente difficile da stimare, stante la complessità del percorso che rende le terapie disponibili e di conseguenza i spesso significativi cambi di aspettative su tempistiche di lancio, popolazione eleggibile e reale tasso di adozione della terapia e trattamento dei pazienti.

Tuttavia permane l'utilità di provare a simulare l'entità dell'impegno di spesa nell'ottica del Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la proiezione di dati pubblici e disponibili ma anche la ricerca di assunzioni plausibili, che quindi richiedono un aggiornamento costante ed una progressiva evoluzione del modello coerentemente con l'aumento delle conoscenze e dell'esperienza del sistema. Si precisa inoltre che il modello proietta un puro impatto di spesa per ATMP, nell'ottica di programmazione, e non l'eventuale risparmio generato da una riduzione di trattamento con terapie alternative e da un potenziale effetto positivo sugli eventi evitati in caso di un miglior profilo rischio/beneficio. La prospettiva di analisi è quindi quella della spesa farmaceutica e non del SSN nel suo complesso.

Nonostante, come già sottolineato, l'elevato livello di incertezza, il modello ha mostrato la sua validità già nel confronto tra la proiezione del 2021 del III Report ATMP ed i dati di spesa reali a consuntivo. Il modello proiettava per il 2021 una spesa compresa tra 53 milioni di € (scenario 50%) ed i 106 milioni di € (scenario base 100%). Selezionando la spesa reale per acquisti diretti per i principi attivi corrispondenti a terapie avanzate (L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OSMED 2021), si rileva un totale di 73,3 milioni di €, compreso quindi nella forbice individuata.

TABELLA 32. Spesa reale per ATMP riportata dal Rapporto OSMED 2021

ATMP	Principio Attivo	Spesa 2021 da acquisti diretti (milioni €)
Kymriah	tisagenlecleucel	31
Yescarta	axicabtagene ciloleucel	17,4
Zolgensma	onasemnogene abeparvovec	12,7
Luxturna	valoctocogene roxaparvovec	12,2
Totale		73,3

Il modello utilizzato in questa edizione del Report ATMP, in linea con i report precedenti, analizza l'impatto di spesa atteso nel prossimo quinquennio, e quindi per l'orizzonte temporale 2023-2027.

Nel tentativo di cogliere ed assorbire i continui mutamenti dello scenario, rispetto alla previsione effettuata nel IV Report, sono stati aggiornati i parametri di input sulla base delle nuove informazioni disponibili.

I parametri impiegati nel modello e le relative assunzioni sono sintetizzati in **tabella 33**.

TABELLA 33. Rappresentazione schematica delle assunzioni considerate nel modello

INPUT	RAZIONALE
ATMP considerate nell'analisi e relative indicazioni terapeutiche	<p>Sono state incluse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATMP che hanno concluso l'iter negoziale in Italia successivamente al 2018 con ottenimento della rimborsabilità, o in fase di negoziazione con AIFA per stabilire prezzo e rimborso; • ATMP in valutazione CAT (<i>Committee for Advanced Therapies</i>) di EMA (aggiornamento al 30 Settembre 2022); • pipeline aziendali in nota fase di sviluppo più avanzata (fase II-II/III o studi pivotali). <p>Sono state escluse ATMP con ipotesi di lancio in Italia non nota per ritardi 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.
Dimensione della popolazione target	<ul style="list-style-type: none"> • Le stime epidemiologiche sono state condotte tramite analisi di letteratura, preferibilmente su fonti italiane, validate da esperti dell'area terapeutica.
Tasso di trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • È stato stimato in funzione delle dimensioni epidemiologiche e successivamente validato da esperti clinici dell'area terapeutica.
Costo/trattamento per paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Il prezzo <i>ex factory</i> italiano, al lordo di eventuali condizioni negoziali (non pubbliche), se già disponibile. • Negli altri casi, è stato impiegato il prezzo o la media dei prezzi di ATMP con popolazione target simile in Italia.

9.2 I DATI DI INPUT DEL MODELLO

9.2.1 ATMP INCLUSE NEL MODELLO

Complessivamente nel modello sono state incluse 20 patologie, di seguito riportate in ordine alfabetico.

1. Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1
2. Anemia falciforme
3. β -talassemia
4. Deficit dell'enzima AADC
5. Distrofia di Duchenne
6. Distrofie retiniche mutazione gene RPE65
7. Emofilia A
8. Emofilia B
9. Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)
10. Leucemia linfocitica cronica (CLL)
11. Leucodistrofia metacromatica (MLD)
12. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)
13. Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare)
14. Malattia di Pompe
15. Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTDL) positiva a Epstein Barr Virus
16. Mieloma multiplo
17. Miopatia miotubulare X-linked
18. Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione ND4
19. Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR
20. Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)

Rispetto al IV Report (aggiornato a Novembre 2021), sono state inserite le nuove patologie che hanno una ATMP in una fase che consente di ipotizzare una data di approvazione e rimborsabilità nell'orizzonte temporale 2023-2027:

- ✓ Anemia falciforme
- ✓ Carcinoma polmonare non a piccole cellule
- ✓ Malattia linfoproliferativa post trapianto positiva a Epstein Barr Virus
- ✓ Miopatia miotubulare X-linked

Sono state invece escluse dal modello alcune patologie inserite nella precedente edizione, che tuttavia ad oggi non risultano in fase di avanzamento nel processo di accesso ed approvazione:

- ✘ Adrenoleucodistrofia cerebrale precoce – CALD: a seguito del ritiro della MA europea di Skysona su richiesta dell'azienda farmaceutica.
- ✘ Coroideremia: pur in presenza di studi di fase III, non risulta più presente nella pipeline dell'azienda farmaceutica.
- ✘ Glioblastoma: per la terapia inclusa nel precedente modello, risulta indicato un ritiro nelle minute della riunione CAT di maggio 2022, con la motivazione da parte dell'azienda farmaceutica di necessità di altri dati per rispondere ai quesiti sollevati in sede di valutazione del CAT; ad oggi quindi non è stimabile un orizzonte temporale di lancio.
- ✘ Lesioni Condrali: la terapia inclusa nel modello 2021 ha concluso il processo approvativo senza ottenimento della rimborsabilità; quindi non impatta ad oggi la previsione di spesa per il SSN.
- ✘ Liposarcoma mixoide e sarcoma sinoviale: per ritardi nella previsione di lancio.

9.2.2 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 assume la commercializzazione dopo 12 mesi da tale data, per la conclusione del processo italiano di rimborsabilità (in linea, con un arrotondamento cautelativo, con il tempo medio di 341 giorni delle ATMP sino ad ora approvate, come rilevato nel capitolo 6.3 del presente Report)
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.

Si segnala che 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; tuttavia gli scenari evolutivi futuri, tra cui la riorganizzazione di AIFA, e l'introduzione del nuovo Regolamento HTA, che entrerà in vigore a gennaio 2025, potrebbero modificare ulteriormente le ipotesi proiettate.

TABELLA 34. Sintesi delle patologie trattate con le relative ATMP, situazione di rimborsabilità in Italia, e data effettiva o stimata di parere CHMP e di GU.

N.	Patologia	Atmp (principio attivo)	Situazione farmaco in italia/ classe di rimborso	Data chmp (*stima)	Gu (*stima)
1	Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1	Zolgensma (<i>onasemnogene abeparvovec</i>)	H	MARZO 2020	MARZO 2021
2	Anemia falciforme	Exagamglogene autotemcel (<i>exa-cel</i>)	Fase III	S1 2024*	S1 2025*
3	β-talassemia	Exagamglogene autotemcel (<i>exa-cel</i>)	Fase III	S1 2024*	S1 2025*
4	Deficit dell'enzima AADC	Upstaza (<i>former AAV-hAADC gene therapy</i>) (<i>eladocogene exuparvovec</i>)	MA EU ottenuta il 20/07/2022	MAGGIO 2022	S1 2023*
5	Distrofia di Duchenne	SRP-9001 (<i>delandistrogene moxeparvovec</i>)	Fase III	S2 2024*	S2 2025*
		PF-06939926	Fase III	S2 2023*	S2 2024*
6	Distrofie retiniche mutazione gene RPE65	Luxturna (<i>voretigene neparvovec</i>)	H	SETTEMBRE 2018	GENNAIO 2021
7	Emofilia A	Roctavian (<i>valoctocogene roxaparvovec</i>)	MA EU ottenuta il 24/08/2022	GIUGNO 2022	S2 2023*
		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*
8	Emofilia B	SPK-9001 (<i>fidanacogene elaparvovec</i>)	Fase III	S2 2024*	S2 2025*
		<i>etranacogene dezaparvovec</i>	"VALUTAZIONE CAT da giu 2022"	S1 2023*	S1 2024*
9	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)	Strimvelis (<i>CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano</i>)	H	APRILE 2016	APRILE 2016
10	Leucemia linfocitica cronica (CLL)	TAK-007 (anti-CD19 CAR-NK)	Fase II	S1 2025*	S1 2026*
		Zamtocabtagene autoleucl	Fase II	S1 2025*	S1 2026*

9. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2023-2027)

N.	Patologia	Atmp (principio attivo)	Situazione farmaco in italia/ classe di rimborso	Data chmp (*stima)	Gu (*stima)
11	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	<i>Libmeldy (former OTL-200) (CD34+ trasdotte con vettore per ARSA)</i>	H	OTTOBRE 2020	APRILE 2022
12	"Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)"	<i>Kymriah (tisagenlecleucel)</i>	H	GIUGNO 2018	AGOSTO 2019
		<i>Yescarta (axicabtagene ciloleucel)</i>	H	GIUGNO 2018	NOVEMBRE 2019
		<i>Breyanzi (Liso-cel, lisocabtagene maraleucel)</i>	"MA EU ottenuta il 04/04/2022"	GENNAIO 2022	S2 2023*
		<i>TAK-007 (anti-CD19 CAR-NK)</i>	Fase II	S1 2025*	S1 2026*
		<i>Tecartus (brexucabtagene autoleucel)</i>	H	OTTOBRE 2020	MARZO 2022
		<i>Zamtocabtagene autoleucel</i>	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
13	"Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare)"	<i>TAK-007 (anti-CD19 CAR-NK)</i>	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
		<i>Kymriah (Linf. Follicolare)</i>	Estensione di indicazione ottenuta ad aprile 2022	APRILE 2022	S1 2023*
		<i>Yescarta (Linf. Follicolare)</i>	Estensione di indicazione ottenuta a maggio 2022	MAGGIO 2022	S1 2023*
		<i>Zamtocabtagene autoleucel</i>	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
		<i>Tecartus (brexucabtagene autoleucel)</i>	H	OTTOBRE 2020	MARZO 2022
14	Malattia di Pompe	SPK-3006	Fase II	S2 2025*	S2 2026*
15	Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTDL) positiva a Epstein Barr Virus	Tabelecleucel	"VALUTAZIONE CAT da dic 2021"	S1 2023*	S1 2024*
16	Mieloma multiplo	<i>Abecma (Ide-cel, idecabtagene vicleucel)</i>	ISTRUTTORIA CPR	GIUGNO 2021	S2 2022*
		<i>Carvykti (ciltacabtagene autoleucel)</i>	MA EU ottenuta il 25/05/2022	MARZO 2022	S1 2023*
		<i>PHE885 (BCMA CAR-T)</i>	Fase II	S1 2026*	S1 2027*

N.	Patologia	Atmp (principio attivo)	Situazione farmaco in italia/ classe di rimborso	Data chmp (*stima)	Gu (*stima)
17	Miopatia miotubulare X-linked	AT132 (<i>resamirigene bilparovec</i>)	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
18	Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione ND4	Lumevoq (<i>lenadocagene nolparovec</i>)	"VALUTAZIONE CAT da dic 2020"	S1 2023*	S1 2024*
19	Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR	AAV5-RPGR (<i>botaretigene sparoparovec</i>)	Fase III	S1 2024*	S1 2025*
20	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	OTL-103 (<i>CD34+ trasdotte con vettore per WAS</i>)	Fase III	S2 2023*	S2 2024*

9.2.3 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, la curva di adozione delle terapie anche una volta introdotte nel sistema di cura, può risentire di diversi elementi, non sempre prevedibili tra cui la prontezza e l'efficienza dei percorsi terapeutici nel portare il paziente al centro di trattamento attivo all'interno delle finestre di eleggibilità alla terapia. Laddove le fonti disponibili non abbiano consentito la ricostruzione di un *target* di pazienti più puntuale, sono stati stimati dei tassi di trattamento:

- 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 compreso tra 50 e 1000, eventualmente incrementato al 30% e 40% negli anni successivi per patologie con ATMP già commercializzata (percorsi di cura in costante efficientamento) o per patologie dove nell'orizzonte temporale osservato si prevede l'arrivo di più di una 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 anni.

9. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2023-2027)

Per patologie con mortalità elevata o pressoché totale entro il primo 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.

TABELLA 35. Sintesi delle patologie trattate con le relative ATMP, situazione di rimborsabilità in Italia, e data effettiva o stimata di parere CHMP e di GU.

N.	Patologia	Prevalenza	Incidenza	Tasso Anno 1	Tasso Anno 2
1	Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1		34	60%	60%
2	Anemia falciforme	1.279	10	10%	10%
3	β-talassemia	6.000	25	5%	5%
4	Deficit dell'enzima AADC		1	100%	100%
5	Distrofia di Duchenne	68	41	20%	30%
6	Distrofie retiniche mutazione gene RPE65	25	4	60%	60%
7	Emofilia A	1.850	41	10%	10%
8	Emofilia B	314	7	10%	10%
9	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)		1	100%	100%
10	Leucemia linfocitica cronica (CLL)	454	156	20%	20%
11	Leucodistrofia metacromatica (MLD)		2	100%	100%
12	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) +Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)		740	20%	30%
13	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare)		728	20%	30%

9. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2023-2027)

N.	Patologia	Prevalenza	Incidenza	Tasso Anno 1	Tasso Anno 2
14	Malattia di Pompe		166	20%	20%
15	Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTDL) positiva a Epstein Barr Virus		33	60%	60%
16	Mieloma multiplo		1.800	10%	10%
17	Miopia miotubulare X-linked		4	100%	100%
18	Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione ND4	30	11	60%	60%
19	Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR	255	50	60%	60%
20	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	13	1	60%	60%

9.2.4 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*, come pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al lordo degli sconti nascosti o condizioni negoziali confidenziali. Dove più ATMP sono disponibili per la stessa indicazione, è stata impiegata la media dei prezzi, assumendo che le quote di mercato siano sovrapponibili.
2. Per le terapie non ancora approvate, è stato ipotizzato il prezzo di terapie già approvate in Italia con caratteristiche e/o dati epidemiologici simili.

Considerate le grandi differenze nel percorso approvativo e negli esiti rispetto ad FDA, come evidenziato nel capitolo 5 del presente Report, e la disponibilità di ATMP già rimborsate in Italia, nel modello si è scelto di non utilizzare i prezzi ufficiali o richiesti in US, ma di usare come *comparator* solo il prezzo di terapie già approvate in Italia.

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

- Deficit dell'enzima AADC: prezzo allineato al prezzo *ex factory* di Libmeldy pubblicato in GU Aprile 2022
- Per Anemia Falciforme e β -Talassemia: prezzo allineato al prezzo *ex factory* di Zolgensma pubblicato in GU Marzo 2021
- Distrofie di Duchenne: prezzo allineato al prezzo *ex factory* di Zolgensma pubblicato in GU Marzo 2021
- Per Leucemia Linfocitica Cronica (LCC), Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL), Linfoma non Hodgkin indolente (INHL) (Linfoma Follicolare + Linfoma Mantellare), Malattia di Pompe, Mieloma Multiplo, il prezzo è stato corretto inserendo la media prezzo di Kymriah, Yescarta e Tecartus.

Tabella 36. Sintesi delle patologie trattate con ipotesi di prezzo del trattamento inserito nel modello e razionale

N.	PATOLOGIA	Prezzo	NOTE
1	Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1	1.945.000,00 €	prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%
2	Anemia falciforme	1.945.000,00 €	prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%
3	β-talassemia	1.945.000,00 €	prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%
4	Deficit dell'enzima AADC	2.594.687,50 €	prezzo GU Libmeldy al netto delle riduzioni 5% + 5%
5	Distrofia di Duchenne	1.945.000,00 €	prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%
6	Distrofie retiniche mutazione gene RPE65	360.000,00 €	prezzo GU Luxturna
7	Emofilia A	1.945.000,00 €	prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%
8	Emofilia B	1.945.000,00 €	prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%
9	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)	536.085,00 €	prezzo GU Strimvelis
10	Leucemia linfocitica cronica (CLL)	335.667,00 €	media prezzo di Kymriah, Yescarta e Tecartus
11	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	2.594.687,50 €	prezzo GU Libmeldy al netto delle riduzioni 5% + 5%
12	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	335.667,00 €	media prezzo di Kymriah, Yescarta e Tecartus
13	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare)	335.667,00 €	media prezzo di Kymriah, Yescarta e Tecartus

N.	PATOLOGIA	Prezzo	NOTE
14	Malattia di Pompe	335.667,00 €	media prezzo di Kymriah, Yescarta e Tecartus
15	Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTDL) positiva a Epstein Barr Virus	335.667,00 €	media prezzo di Kymriah, Yescarta e Tecartus
16	Mieloma multiplo	335.667,00 €	media prezzo di Kymriah, Yescarta e Tecartus
17	Miopia miotubulare X-linked	1.945.000,00 €	prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%
18	Neuropatia Ottica E ereditaria di Leber (LHON) con mutazione ND4	360.000,00 €	prezzo GU Luxturna
19	Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR	360.000,00 €	prezzo GU Luxturna
20	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	594.000,00 €	prezzo GU Strimvelis

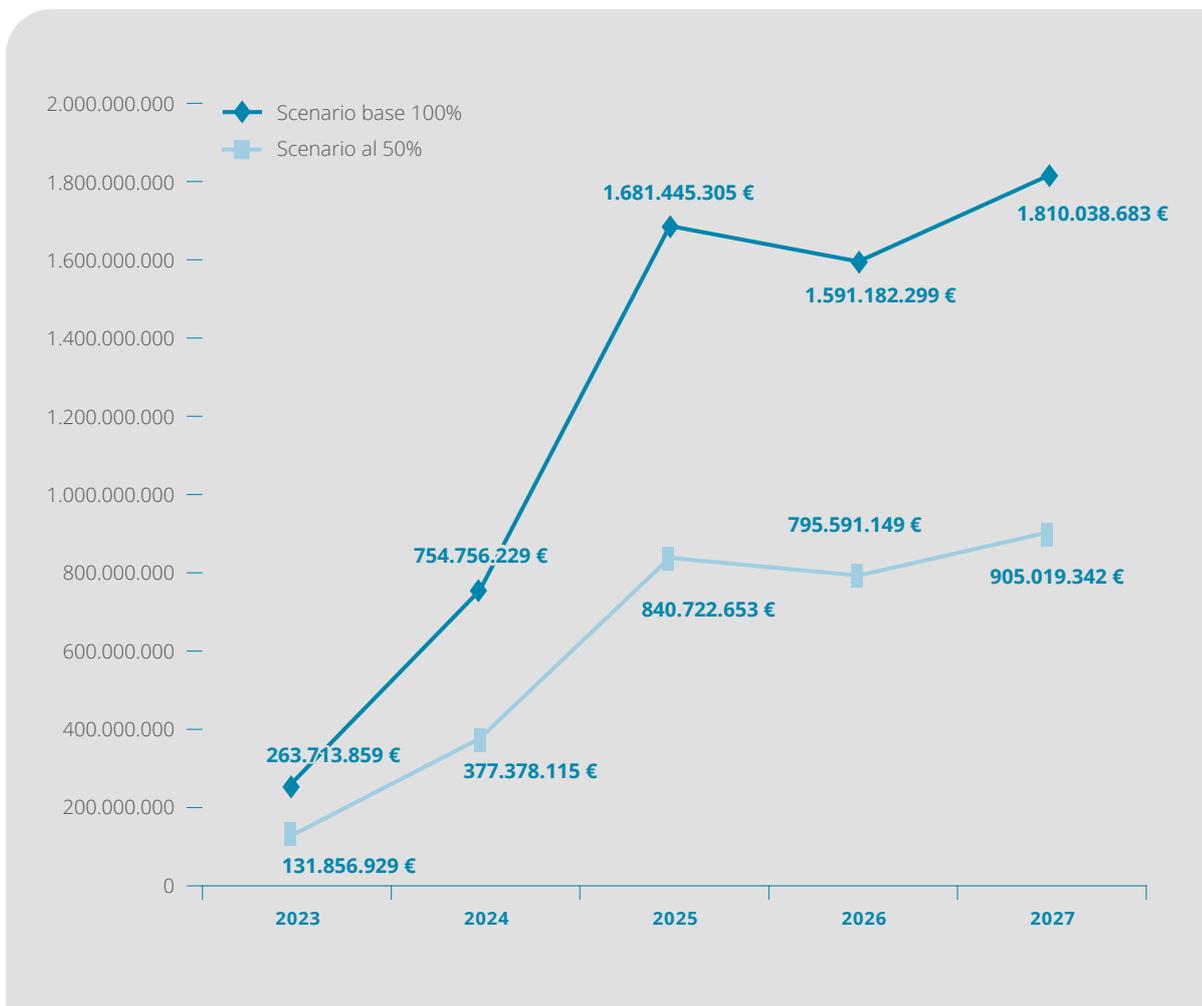
9.3 ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA PER ATMP PER IL PERIODO 2023-2027

Il modello proposto fornisce una proiezione dell'andamento della spesa per ATMP a carico del SSN nel periodo 2023 – 2027. I valori sono espressi come fatturato *ex-factory* al lordo di sconti e condizioni negoziali (accordi confidenziali e sconti non trasparenti non sono catturati nel modello).

Vengono quindi presentati, analogamente alle simulazioni proposte nei Report precedenti, due scenari: (A) simulazione al 100% delle ipotesi; (B) simulazione al 50% che assorbe tra i diversi fattori di variabilità anche il possibile effetto di scontistiche confidenziali.

Per ciascuna area terapeutica il costo di trattamento è stato calcolato su base annua, ad eccezione della Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1, dove è stato implementato il pagamento dilazionato in 5 anni come previsto dalle condizioni negoziali, ed è stata aggiunta la proiezione dell'effetto dei dilazionamenti per i pazienti trattati negli anni precedenti.

FIGURA 12. Spesa per la ATMP nel periodo 2023 – 2027: scenario base 100% (A) e scenario 50% (B)



La nuova proiezione per il 2023 riporta, rispetto alla proiezione del Report precedente, una riduzione dell'impatto di spesa, comunque incrementale rispetto al 2022, attestandosi a circa 264 milioni di € per lo scenario base e 132 milioni di € per lo scenario al 50% (B).

Il percorso delle ATMP per arrivare all'effettiva disponibilità di cura per il paziente è complesso e si riflette in uno scenario continuamente mutevole, che la presente simulazione assorbe. In questi 12 mesi (come rilevato nei capitoli precedenti) abbiamo assistito al ritiro dal commercio di alcune terapie; il processo di adozione delle terapie dipende dai processi organizzativi e dai percorsi locali, regionali e nazionali che sono in evoluzione ma richiedono ancora dei focus specifici; l'epidemiologia ed i tassi di trattamento sono spesso complessi da identificare perché riflettono da una parte la rarità di alcune patologie, dall'altra ipotesi più o meno stringenti sulla popolazione eleggibile e la possibilità della stessa di rientrare in una finestra di eleggibilità al trattamento tempo-dipendente.

Nel corso del 2023 risultano 5 nuove terapie di cui è prevista l'approvazione in Italia, di cui 2 in nuove aree terapeutiche, arrivando a 9 aree terapeutiche in cui sarà disponibile una ATMP.

TABELLA 37. Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2023 – 2027 per patologia: scenario base (A)

		SCENARIO BASE 100%				
n	Patologia/anno	2023	2024	2025	2026	2027
		263.713.859 €	754.756.229 €	1.681.445.305 €	1.591.182.299 €	1.810.038.683 €
1	Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1	31.275.600 €	39.211.200 €	47.146.800 €	39.522.400 €	39.678.000 €
2	Anemia falciforme			248.765.500 €	225.833.950 €	205.195.555 €
3	β-talassemia			583.500.000 €	556.756.250 €	531.349.688 €
4	Deficit dell'enzima AADC	2.594.688 €	2.594.688 €	2.594.688 €	2.594.688 €	2.594.688 €
5	Distrofia di Duchenne		26.452.000 €	55.665.900 €	62.889.630 €	67.946.241 €
6	Distrofie retiniche mutazione gene RPE65	5.400.000 €	3.024.000 €	2.073.600 €	1.693.440 €	2.568.960 €
7	Emofilia A	89.956.250 €	358.803.875 €	330.897.988 €	305.782.689 €	566.357.840 €
8	Emofilia B		61.073.000 €	56.327.200 €	52.055.980 €	48.211.882 €
9	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)	536.085 €	536.085 €	536.085 €	536.085 €	536.085 €
10	Leucemia linfocitica cronica (CLL)			30.478.564 €	34.855.661 €	38.357.339 €
11	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	5.189.375 €	5.189.375 €	5.189.375 €	5.189.375 €	5.189.375 €
12	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	49.678.716 €	74.518.074 €	74.518.074 €	74.518.074 €	74.518.074 €

9. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2023-2027)

		SCENARIO BASE 100%				
n.	Patologia/anno	2023	2024	2025	2026	2027
		263.713.859 €	754.756.229 €	1.681.445.305 €	1.591.182.299 €	1.810.038.683 €
13	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare)	48.873.115 €	73.309.673 €	73.309.673 €	73.309.673 €	73.309.673 €
14	Malattia di Pompe				11.144.144 €	11.144.144 €
15	Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTDL) positiva a Epstein Barr Virus		38.511.000 €	38.511.000 €	38.511.000 €	38.511.000 €
16	Mieloma multiplo	30.210.030 €	60.420.060 €	60.420.060 €	60.420.060 €	60.420.060 €
17	Miopatia miotubulare X-linked			7.780.000 €	7.780.000 €	7.780.000 €
18	Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione ND4		6.480.000 €	4.968.000 €	4.363.200 €	4.121.280 €
19	Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR			55.080.000 €	32.832.000 €	23.932.800 €
20	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)		4.633.200 €	3.682.800 €	594.000 €	8.316.000 €

FIGURA 13. Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2023 – 2027 per patologia: scenario base (A)

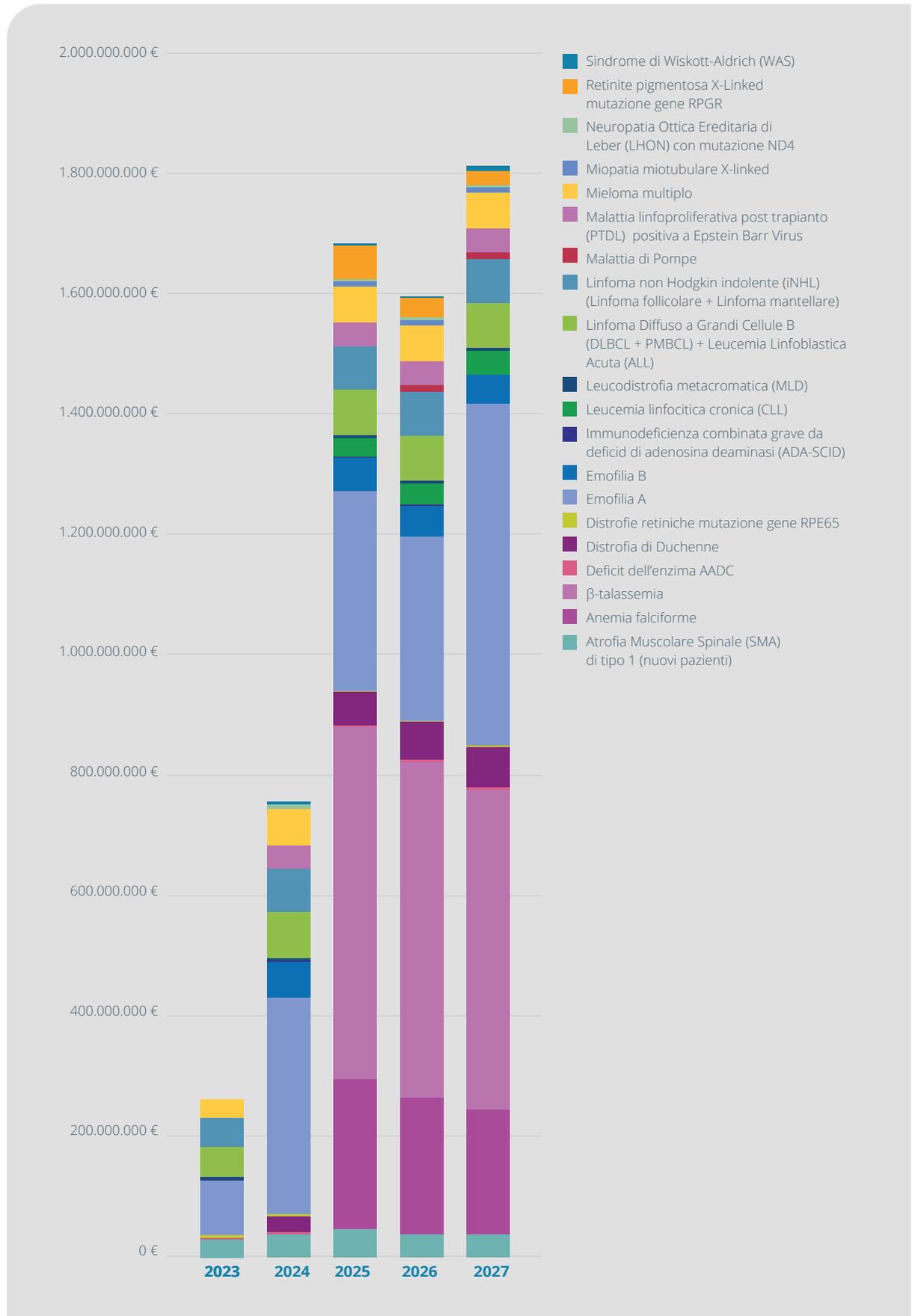


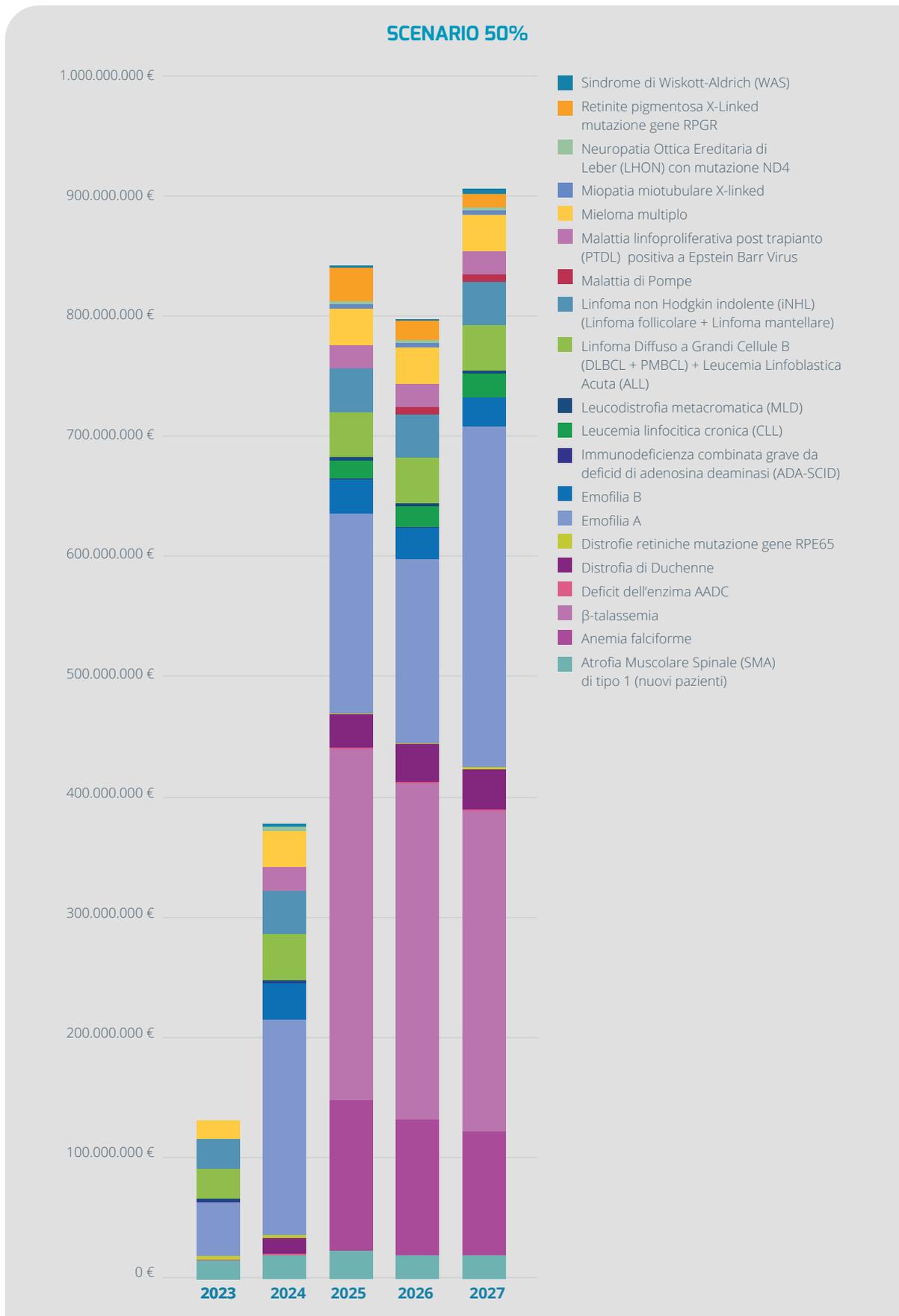
TABELLA 38. Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2023 – 2027 per patologia: scenario 50% (B)

N.	Patologia/anno	Scenario 50%				
		2023	2024	2025	2026	2027
		131.856.929 €	377.378.115 €	840.722.653 €	795.591.149 €	905.019.342 €
1	Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1 (nuovi pazienti)	15.637.800 €	19.605.600 €	23.573.400 €	19.761.200 €	19.839.000 €
2	Anemia falciforme			124.382.750 €	112.916.975 €	102.597.778 €
3	β-talassemia			291.750.000 €	278.378.125 €	265.674.844 €
4	Deficit dell'enzima AADC	1.297.344 €	1.297.344 €	1.297.344 €	1.297.344 €	1.297.344 €
5	Distrofia di Duchenne		13.226.000 €	27.832.950 €	31.444.815 €	33.973.121 €
6	Distrofie retiniche mutazione gene RPE65	2.700.000 €	1.512.000 €	1.036.800 €	846.720 €	1.284.480 €
7	Emofilia A	44.978.125 €	179.401.938 €	165.448.994 €	152.891.344 €	283.178.920 €
8	Emofilia B		30.536.500 €	28.163.600 €	26.027.990 €	24.105.941 €
9	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)	268.043 €	268.043 €	268.043 €	268.043 €	268.043 €
10	Leucemia linfocitica cronica (CLL)			15.239.282 €	17.427.831 €	19.178.670 €
11	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	2.594.688 €	2.594.688 €	2.594.688 €	2.594.688 €	2.594.688 €
12	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	24.839.358 €	37.259.037 €	37.259.037 €	37.259.037 €	37.259.037 €

9. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2023-2027)

N.	Patologia/anno	Scenario 50%				
		2023	2024	2025	2026	2027
		131.856.929 €	377.378.115 €	840.722.653 €	795.591.149 €	905.019.342 €
13	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL) (Linfoma follicolare + Linfoma mantellare)	24.436.558 €	36.654.836 €	36.654.836 €	36.654.836 €	36.654.836 €
14	Malattia di Pompe				5.572.072 €	5.572.072 €
15	Malattia linfoproliferativa post trapianto (PTDL) positiva a Epstein Barr Virus		19.255.500 €	19.255.500 €	19.255.500 €	19.255.500 €
16	Mieloma multiplo	15.105.015 €	30.210.030 €	30.210.030 €	30.210.030 €	30.210.030 €
17	Miopatia miotubulare X-linked			3.890.000 €	3.890.000 €	3.890.000 €
18	Neuropatia Ottica E ereditaria di Leber (LHON) con mutazione ND4		3.240.000 €	2.484.000 €	2.181.600 €	2.060.640 €
19	Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR			27.540.000 €	16.416.000 €	11.966.400 €
20	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)		2.316.600 €	1.841.400 €	297.000 €	4.158.000 €

FIGURA 14. Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2023 – 2027 per patologia: scenario base (B)



9.4 CONCLUSIONI

L'esperienza del sistema ed il raffinamento delle ipotesi possono quindi aiutare a ricostruire una previsione che diventi via via sempre più prossima ai dati effettivi di consumo, maturando quindi la capacità di coniugare una visione dello scenario in arrivo con i focus che l'evoluzione dello scenario richiede per potersi far carico dell'effettiva disponibilità delle terapie ai pazienti.

In questo senso quindi lo stesso modello previsionale di spesa, pur nella incertezza e continua variabilità delle sue previsioni, spesso legate ad un *horizon scanning* accurato ma pur sempre qualitativo, e senza tenere conto di accordi e scontistiche non pubbliche, nonché di applicazione di meccanismi di riduzione o condivisione del rischio più articolati di quello da noi semplificativamente approssimato nello scenario (B) 50%, supporta l'attenzione a:

- un focus sulla disponibilità precoce della terapia attraverso l'implementazione dei programmi di *early access*, per evitare il rischio della perdita di eleggibilità dei pazienti che di fatto già costituiscono parte della popolazione *target*.
- un focus sulla sostenibilità finanziaria delle terapie, per garantire che la spesa non sia l'elemento limitante per l'accesso dei pazienti alle cure.
- un focus sulla evoluzione organizzativa dei centri, delle reti e dei percorsi di presa in carico dei pazienti per accogliere e rendere operativa ed efficiente la nuova disponibilità di cura che la scienza ha messo a disposizione.

10. LE PROPOSTE DELL'ATMP FORUM

ATMP Forum, in considerazione dello scenario attuale e prospettico sin qui delineato, segnala in conclusione le seguenti proposte di lavoro:

- 1.** Adottare una **modalità di definizione del prezzo per le terapie avanzate** che consideri il loro effetto presunto nel lungo periodo, basato su rigorose analisi di estrapolazione a partire dalle evidenze esistenti.
- 2.** Identificare le situazioni per le quali può essere utile riattivare **accordi di rimborso condizionato** che superino o integrino logiche di puro sconto sul prezzo
- 3.** Utilizzare l'attività di **Horizon Scanning** come strumento per (i) preparare l'individuazione dei centri di riferimento, (ii) valutare gli eventuali effetti organizzativi, (iii) stimare l'impatto economico.
- 4.** Rafforzare i **programmi formativi** finalizzati, tra gli altri aspetti, ad una corretta comunicazione, anche in ambito giornalistico. Questo consentirebbe una condivisione equilibrata di notizie ed informazioni di fronte ad uno scenario sempre più ricco di opzioni di cura ma anche complesso.

11. INDICE DELLE FIGURE

FIGURA 1.	Eventi rilevanti Ottobre 2021 – Settembre 2022
FIGURA 2.	Percentuale di ATMP sul totale degli studi analizzati
FIGURA 3.	Ripartizione percentuale delle ATMP
FIGURA 4.	Aree terapeutiche
FIGURA 5.	Tempistiche approvative di tutte le terapie avanzate approvate da FDA
FIGURA 6.	Tempistiche approvative delle terapie avanzate: FDA vs EMA
FIGURA 7.	Overview del percorso di accesso delle ATMP: dalla valutazione europea al rimborso italiano
FIGURA 8.	Durata dell'iter negoziale delle ATMP rimborsate in Italia
FIGURA 9.	Iter dalla negoziazione AIFA alla qualificazione dei Centri
FIGURA 10.	Distribuzione Regionale dei dipartimenti selezionati per la prescrizione di ATMP
FIGURA 11.	Dipartimenti selezionati vs centri attivi per tipo di atmp
FIGURA 12.	Spesa per la atmp nel periodo 2023 – 2027: scenario base 100% (A) e scenario 50% (B)
FIGURA 13.	Spesa prevista per le atmp nel periodo 2023 – 2027 per patologia: scenario base 100% (A)
FIGURA 14.	Spesa prevista per le atmp nel periodo 2023 – 2027 per patologia: scenario base 100% (B)

12. INDICE DELLE TABELLE

TABELLA 1.	Criteri di estrazione degli studi
TABELLA 2.	Sperimentazioni per area terapeutica per tipologia di ATMP
TABELLA 3.	Studi con almeno un sito italiano coinvolto
TABELLA 4.	Sponsor dello studio
TABELLA 5.	Sponsor degli studi con location italiane
TABELLA 6.	Fase dello studio
TABELLA 7.	Stato dello studio
TABELLA 8.	Studi avviati dal 2019
TABELLA 9.	Numero studi avviati per anno sulle prime 5 aree terapeutiche
TABELLA 10.	Sperimentazioni su Malattie Rare (sulle sperimentazioni ATMP completate)
TABELLA 11.	Quadro complessivo delle ATMP approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia
TABELLA 12.	Quadro complessivo delle indicazioni relative alle ATMP approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia
TABELLA 13.	Terapie avanzate approvate da EMA
TABELLA 14.	ATMP ritirate dal commercio in seguito ad approvazione
TABELLA 15.	ATMP ritirate durante la valutazione CAT
TABELLA 16.	ATMP in corso di approvazione all'EMA
TABELLA 17.	L'accesso delle ATMP nei principali Paesi Europei
TABELLA 18.	Terapie avanzate approvate dalla Food and Drug Administration secondo i riferimenti normativi statunitensi
TABELLA 19.	Confronto tra le indicazioni approvate da FDA e da EMA
TABELLA 20.	Tempistiche approvative di tutte le terapie avanzate approvate da FDA
TABELLA 21.	Tempistiche approvative europee delle terapie avanzate approvate sia da FDA che da EMA
TABELLA 22.	L'accesso delle ATMP approvate in Italia
TABELLA 23.	Overview dello status di rimborsabilità delle ATMP in Italia
TABELLA 24.	Le ATMP rimborsate in Italia e relative modalità di rimborso
TABELLA 25.	Overview del percorso di accesso delle ATMP: dalla valutazione europea al rimborso italiano
TABELLA 26.	Durata dell'iter negoziale delle ATMP rimborsate in Italia

TABELLA 27.	Date tracciate per l'accesso delle ATMP rimborsate in Italia: dalla valutazione europea all'esito nazionale
TABELLA 28.	Centri selezionati e centri attivi per le ATMP rimborsate in Italia
TABELLA 29.	Numero dei dipartimenti selezionati dalle regioni per la somministrazione delle ATMP
TABELLA 30.	Analisi aggregata: numero di dipartimenti selezionati ed attivi
TABELLA 31.	Criticità e soluzioni per HTA applicata a ATMP
TABELLA 32.	Spesa reale per ATMP riportata dal Rapporto OSMED 2021
TABELLA 33.	Rappresentazione schematica delle assunzioni considerate nel modello
TABELLA 34.	Sintesi delle patologie trattate con le relative ATMP, situazione di rimborsabilità in Italia, e data effettiva o stimata di parere CHMP e di GU.
TABELLA 35.	Sintesi delle patologie trattate con le relative ATMP, situazione di rimborsabilità in Italia, e data effettiva o stimata di parere CHMP e di GU.
TABELLA 36.	Sintesi delle patologie trattate con ipotesi di prezzo del trattamento inserito nel modello e razionale
TABELLA 37.	Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2023 – 2027 per patologia: scenario base (A)
TABELLA 38.	Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2023 – 2027 : scenario 50% (B)

13. 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. European Medicine Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>].
3. Karin Hoogendoorn HM. What are ATMPs? Clarifying misconceptions. In: Sweden A, editor. 2020.
4. Hanna E, Remuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy*. 2016;4.
5. Ronco V, Dilecce M, Lanati E, Canonico PL, Jommi C. Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? *J Pharm Policy Pract*. 2021;14(1):30.
6. Iglesias-Lopez C, Agusti A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;23:606-18.
7. European Medicine Agency. Advanced therapy classification [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification>].
8. Orphanet - Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani [Available from: <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=IT>].
9. European Medicine Agency. Sitoiganap: Withdrawal of the marketing authorisation application [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/sitoiganap>].
10. European Commission. Regulation on Health Technology Assessment [Available from: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment_en].
11. Sheppard C. European HTA Regulation: How will it work in practice? [Available from: <https://partners4access.com/blogs/european-hta-regulation-how-will-it-work-in-practice/>].
12. Werner Kulp PM-JM, PhD; Sandra Billig, PhD; Kim Joline Schmidt, MSc; and Jessica Schepis Martinez, MSc. Joint clinical assessment in the EU: Pan-European HTA for drugs and medical devices will become reality 2022 [Available from: <https://www.xcenda.com/insights/htaq-spring-2022-joint-clinical-assessment-eu>].
13. Miglierini G. Commissione UE, il piano d'implementazione del regolamento HTA 2022 [Available from: <https://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2022/05/31/commissione-eu-il-piano-dimplementazione-del-regolamento-hta/>].
14. Haute Autorité Santé. Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits de santé revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III 2022 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358898/fr/decision-n2022-0212/dc/sed/sem-du-23-juin-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relative-a-l-impact-significatif-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie-declenchant-l-evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante-revendiquant-une-asmr-ou-une-asa-de-niveaux-i-ii-ou-iii].
15. Haute Autorité Santé. Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la HAS relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III 2013 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1647592/fr/decision-n2013-0111/dc/seesp-du-18-septembre-2013-du-college-de-la-has-relatif-a-l-impact-significatif-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie-declenchant-l-evaluation-medico-economique-des-produits-revendiquant-une-asmr-ou-une-asa-de-niveaux-i-ii-ou-iii].
16. Kiritharan P. HAS Changes its Criteria for Pharmacoeconomic Evaluation 2022 [Available from: <https://partners4access.com/blogs/has-changes-its-criteria-for-pharmacoeconomic-evaluation/>].
17. Iglesias-Lopez C, Agusti A, Obach M, Vallano A. Corrigendum: Regulatory Framework for Advanced Medicinal Products in Europe and United States. *Front Pharmacol*. 2020;11:766.

18. Nuventra Pharma Sciences. What are the Regulatory Differences Between an NDA and BLA? 2020 [Available from: <https://www.nuventra.com/resources/blog/regulatory-differences-between-an-nda-bla/>].
19. U.S. Food & Drug Administration. FDA's Drug Review Process: Continued [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/fdas-drug-review-process-continued>].
20. U.S. Food & Drug Administration. Development & Approval Process | Drugs [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs#FDA>].
21. Kepplinger EE. FDA's Expedited Approval Mechanisms for New Drug Products. *Biotechnol Law Rep.* 2015;34(1):15-37.
22. U.S. Food & Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>].
23. U.S. Food & Drug Administration. Accelerated Approval Program [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-health-care-professionals-drugs/accelerated-approval-program>].
24. Vaggelas A, Seimetz D. Expediting Drug Development: FDA's New Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation. *Ther Innov Regul Sci.* 2019;53(3):364-73.
25. U.S. Food & Drug Administration. CBER Product Jurisdiction [Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/cber-product-jurisdiction>].
26. U.S. Food & Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products [Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>].
27. European Biotechnology. Uniqure withdraws €1m drug Glybera from market 2017 [Available from: <https://european-biotechnology.com/up-to-date/latest-news/news/uniqure-withdraws-eur1m-drug-glybera-from-market.html>].
28. Bluebird Bio press release. Bluebird Provides Update on FDA Review Timelines for Betibeglogene Autotemcel (beti-cel) for Beta-Thalassemia and Elivaldogene Autotemcel (eli-cel) for Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD) 2022 [Available from: <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-provides-update-fda-review-timelines-betibeglogene>].
29. ATMP Forum. IV Report Italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Products. 2021.
30. Determina 7 agosto 2019. Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 1264/2019). GU Serie Generale n.188 del 12-08-2019 [Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/08/12/19A05147/SG>].
31. Determina 4 novembre 2019. Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. DG/1643/2019). GU Serie Generale n.264 del 11-11-2019 [
32. Determina 8 marzo 2022. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tecartus», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 196/2022). GU Serie Generale n.59 del 11-03-2022 [Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-03-11&atto.codiceRedazionale=22A01661].
33. ATMP Forum. III Report Italiano sulle Advanced Therapy Medicinal Products. 2020.
34. Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J, Garrison L, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, et al. HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. *Eur J Health Econ.* 2020;21(9):1421-37.
35. Drummond MF, Neumann PJ, Sullivan SD, Fricke FU, Tunis S, Dabbous O, et al. Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health.* 2019;22(6):661-8.
36. Pochopien M, Paterak E, Clay E, Janik J, Aballea S, Biernikiewicz M, et al. An overview of health technology assessments of gene therapies with the focus on cost-effectiveness models. *J Mark Access Health Policy.* 2021;9(1):2002006.
37. Qiu T, Pochopien M, Liang S, Saal G, Paterak E, Janik J, et al. Gene Therapy Evidence Generation and Economic Analysis: Pragmatic Considerations to Facilitate Fit-for-Purpose Health Technology Assessment. *Front Public Health.* 2022;10:773629.

38. Aballea S, Thokagevistk K, Velikanova R, Simoens S, Annemans L, Antonanzas F, et al. Health economic evaluation of gene replacement therapies: methodological issues and recommendations. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1822666.
39. Hardy WAS, Hughes DA. Methods for Extrapolating Survival Analyses for the Economic Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Products. *Hum Gene Ther*. 2022;33(17-18):845-56.
40. Angelis A, Naci H, Hackshaw A. Recalibrating Health Technology Assessment Methods for Cell and Gene Therapies. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(12):1297-308.
41. Jonsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, von der Schulenburg JG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ*. 2019;20(3):427-38.
42. Ten Ham RMT KO, Leufkens HGM, Frederix GWJ. A Review of Methodological Considerations for Economic Evaluations of Gene Therapies and Their Application in Literature. *Value Health*. 2020;23(9):1268-80.
43. Ho JK, Borle K, Dragojlovic N, Dhillon M, Kitchin V, Kopac N, et al. Economic Evidence on Potentially Curative Gene Therapy Products: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(9):995-1019.
44. Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2428-43.
45. Taylor M, Chilton S, Ronaldson S, Metcalf H, Nielsen JS. Comparing Increments in Utility of Health: An Individual-based Approach. *Value Health*. 2017;20(2):224-9.
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2022) NICE health technology evaluations: the manual. London, NICE, 31 January 2022. [Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation>].
47. Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston M. Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(7):793-9.
48. Goncalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ*. 2020;21(3):311-20.
49. Hutchings A. Double bad luck: Should rare diseases get special treatment? *J Med Ethics*. 2022;48(2):99-100.
50. Jena A, Lakdawalla D. Value frameworks for rare diseases: should they be different? April 12, 2017 [Available from: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/forefront.20170412.059563>].
51. Pearson SD, Ollendorf DA, Chapman RH. New Cost-Effectiveness Methods to Determine Value-Based Prices for Potential Cures: What Are the Options? *Value Health*. 2019;22(6):656-60.
52. Fornaro G, Federici C, Rognoni C, Ciani O. Broadening the Concept of Value: A Scoping Review on the Option Value of Medical Technologies. *Value Health*. 2021;24(7):1045-58.
53. Angelis A, Linch M, Montibeller G, Molina-Lopez T, Zawada A, Orzel K, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for HTA across four EU Member States: Piloting the Advance Value Framework. *Soc Sci Med*. 2020;246:112595.
54. ICER. 2020-2023 Value Assessment Framework; 2020 [Available from: http://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_2020_2023_VAF_102220.pdf].
55. Ramanayake S, Bilton I, Bishop D, Dubosq MC, Blyth E, Clancy L, et al. Low-cost generation of Good Manufacturing Practice-grade CD19-specific chimeric antigen receptor-expressing T cells using piggyBac gene transfer and patient-derived materials. *Cytotherapy*. 2015;17(9):1251-67.
56. Zhu F, Shah N, Xu H, Schneider D, Orentas R, Dropulic B, et al. Closed-system manufacturing of CD19 and dual-targeted CD20/19 chimeric antigen receptor T cells using the CliniMACS Prodigy device at an academic medical center. *Cytotherapy*. 2018;20(3):394-406.
57. Jommi C, Bramanti S, Pani M, Ghirardini A, Santoro A. CAR T-Cell Therapies in Italy: Patient Access Barriers and Recommendations for Health System Solutions. *Front Pharmacol*. 2022;13:915342.
58. Gozzo L, Romano GL, Romano F, Brancati S, Longo L, Vitale DC, et al. Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products: Comparison Among 3 European Countries. *Front Pharmacol*. 2021;12:755052.

59. Tunis S, Hanna E, Neumann PJ, Toumi M, Dabbous O, Drummond M, et al. Variation in market access decisions for cell and gene therapies across the United States, Canada, and Europe. *Health Policy*. 2021;125(12):1550-6.
60. Pinho-Gomes AC, Cairns J. Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Products by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE): An Updated Review. *Pharmacoecoon Open*. 2022;6(2):147-67.
61. EFPIA. European Shifting the paradigm for ATMPs: Adapting reimbursement and value frameworks to improve patient access in Europe. Brussels: EFPIA; 2022 [Available from: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/efpia-news/shifting-the-paradigm-for-atmps/>].
62. Simoens S, De Groot K, Boersma C. Critical Reflections on Reimbursement and Access of Advanced Therapies. *Front Pharmacol*. 2022;13:771966.
63. Hogervorst MA, Vreman RA, Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG. Reported Challenges in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies. *Value Health*. 2022;25(6):992-1001.
64. Petrou P. Is it a Chimera? A systematic review of the economic evaluations of CAR-T cell therapy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(5):529-36.
65. Tuffaha H. Value of Information Analysis: Are We There Yet? *Pharmacoecoon Open*. 2021;5(2):139-41.
66. Goodman C, Berntorp E, Wong O, International Haemophilia Access Strategy C. Alternative payment models for durable and potentially curative therapies: The case of gene therapy for haemophilia A. *Haemophilia*. 2022;28 Suppl 2:27-34.
67. Jorgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1715536.
68. Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *Eur J Health Econ*. 2015;16(1):1-3.
69. Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P. Risk sharing in managed entry agreements-A review of the Swedish experience. *Health Policy*. 2020;124(4):404-10.
70. Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. *Health Policy*. 2019;123(3):267-74.
71. Whittal A, Jommi C, De Pouvourville G, Taylor D, Annemans L, Schoonaert L, et al. Facilitating More Efficient Negotiations for Innovative Therapies: A Value-Based Negotiation Framework - Corrigendum. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1):e43.
72. Xoxi E, Rumi F, Kanavos P, Dauben HP, Gutierrez-Ibarluzea I, Wong O, et al. A Proposal for Value-Based Managed Entry Agreements in an Environment of Technological Change and Economic Challenge for Publicly Funded Healthcare Systems. *Front Med Technol*. 2022;4:888404.
73. Jorgensen J, Kefalas P. The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA. *Regen Med*. 2021;16(4):405-22.
74. Dabbous M, Toumi M, Simoens S, Wasem J, Saal G, Wang Y, et al. Amortization of gene replacement therapies: A health policy analysis exploring a mechanism for mitigating budget impact of high-cost treatments. *Health Policy*. 2022;126(1):49-59.
75. Bluebird Bio. About us [Available from: <https://www.bluebirdbio.com/about-us>].
76. Crunchbase. Philippe Leboulch [Available from: <https://www.crunchbase.com/person/philippe-leboulch>].
77. Bluebird Bio press release. Bluebird Bio Acquires Precision Genome Engineering, a Privately Held Gene-Editing Company [Available from: <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-acquires-precision-genome-engineering-privately>].
78. Bluebird Bio. Collaborations - Our collaboration strategy [Available from: <https://www.bluebirdbio.com/about-us/collaborations>].
79. Bluebird Bio. Beta-thalassemia (beta-thal) [Available from: <https://www.bluebirdbio.com/our-focus/beta-thalassemia>].
80. European Medicine Agency. Skysona (elivaldogene autotemcel) - EPAR medicine overview [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skysona/skysona.htm>].

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/skysona-epar-medicine-overview_en.pdf.

81. Clinicaltrials.gov. A Study Evaluating Gene Therapy With BB305 Lentiviral Vector in Sickle Cell Disease (Identifier: NCT04293185) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293185>].
82. U.S. Food & Drug Administration. FDA Briefing Document - Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting (June 9-10, 2022) - BLA 125717 [Available from: <https://www.fda.gov/media/159009/download>].
83. Cerati F. Bluebird fissa il prezzo della sua terapia genica: oltre 1 milione e mezzo di euro: Sole24ore; [Available from: https://www.ilsole24ore.com/art/bluebird-fissa-prezzo-sua-terapia-genica-oltre-1-milione-e-mezzo-euro-ACR6CFR?refresh_ce=1].
84. Kansteiner F. Bluebird's estimated \$2.1M gene therapy prospect Zynteglo gets cost watchdog's backing: FiercePharma; [Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/bluebird-bios-pricey-gene-therapy-prospect-zynteglo-gets-cost-watchdog-tailwind>].
85. Armstrong A. JPM 2022: Bluebird CEO sees 'unfinished business' with Zynteglo in Europe, but scale-up needed first: FiercePharma;
86. Dunleavy K. FDA extends decision dates on Bluebird Bio 's gene therapy drugs beti-cel and eli-cel by 3 months: FiercePharma; [Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-extends-decision-date-bluebird-bio-s-gene-therapy-drugs-beti-cel-and-eli-cel-by-3-months>].
87. Cohen JP. Bluebird Bio 's exiting the European market signals problems for cell and gene therapy market access [Available from: <https://lyfegen.com/bluebird-bios/>].
88. Carboni K. Una società biotech italiana si è quotata al Nasdaq: Wired; 2021 [Available from: <https://www.wired.it/article/nasdaq-genenta-quotazione/>].
89. Genenta. Our Science [Available from: <https://www.genenta.com/our-science/>].
90. Genenta. Our pipeline [Available from: <https://www.genenta.com/our-pipeline/>].
91. Me. M. Genenta, l'anti-cancro debutta al Nasdaq: Sole24ore; [Available from: <https://www.ilsole24ore.com/art/genenta-l-anti-cancro-debutta-nasdaq-AEf8Fq3>].
92. Astorri M. La storia di Genenta, la prima biotech italiana quotata al Nasdaq che sta testando una terapia contro il cancro: Forbes; 2022 [Available from: <https://forbes.it/2022/03/07/la-storia-di-genenta-la-prima-biotech-italiana-quotata-al-nasdaq-che-sta-testando-una-terapia-contro-il-cancro/>].



MAPROVIDER
A ► PHARMALEX Company



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

web | www.maprovider.com