



Lo sviluppo dei medicinali per terapie avanzate in Italia

(1) Obiettivo del documento

I medicinali per terapie avanzate (ATMP – Advance Therapy Medicinal Product) costituiscono un cambiamento epocale nel concetto di cura che diventa paziente-specifica e che porta grandi benefici dal punto di vista clinico e terapeutico. Gli ATMP hanno trasformato il concetto di cura ad una velocità così elevata da dover essere adeguatamente considerati in un sistema normativo che vuole supportare lo sviluppo e l'implementazione dell'innovazione a vantaggio dei pazienti e del sistema.

Obiettivo di questo position paper, realizzato dal Gruppo di Lavoro Cell & Gene di Federchimica ASSOBIOTEC, è di evidenziare le opportunità e le criticità operative di accesso e di sostenibilità nel settore delle terapie avanzate, anche alla luce della nuova legislazione europea in discussione, suggerendo agli stakeholder di riferimento proposte concrete finalizzate a garantire l'accessibilità dei pazienti all'innovazione rappresentata dagli ATMP, considerando al contempo la sostenibilità del sistema.

(2) Premessa: cosa sono gli ATMP e quali caratteristiche distintive presentano

Negli ultimi decenni, gli sviluppi conseguiti dalla biologia molecolare e cellulare e i progressi

raggiunti nello studio del DNA hanno radicalmente trasformato l'ambito biomedico basando la cura di diverse patologie sulla manipolazione di cellule e tessuti, anche a livello del genoma.

In particolare, negli ultimi anni si sono affermati nuovi medicinali per terapia avanzata (ATMP) - una classe innovativa ed eterogenea di biofarmaci che comprende¹:

- Medicinali di terapia genica (Gene Therapy Medicinal Product, GTMP)
- Medicinali di terapia cellulare somatica (Cellular Therapy Medicinal Product, CTMP)
- Medicinali di ingegneria tissutale (Tissue Engineered Product, TEP)
- Medicinali per **terapie avanzate combinate** (dispositivo medico combinato con TEP, CTMP o GTMP)

Le caratteristiche degli ATMP possono essere sinteticamente riassunte come segue:

▪ **trasformano in maniera significativa la storia clinica** dei pazienti, andando a soddisfare un bisogno clinico insoddisfatto **e sono in grado di ristabilire, correggere o modificare funzioni fisiologiche compromesse negli esseri umani con un'azione principalmente farmacologica, immunologica o metabolica, anche con la correzione di mutazioni acquisite su base genetica e l'aggiunta di copie di geni funzionanti.**

▪ sono sviluppate per avere un beneficio clinico rilevante in patologie ad **elevato medical need**, su malattie gravi e disabilitanti spesso con esiti infausti, malattie rare e con scarse o nulle opzioni terapeutiche disponibili;

▪ spesso sono **one-shot**, ovvero vengono somministrate in un unico trattamento, a differenza dei farmaci e dei protocolli tradizionali che prevedono somministrazioni

¹ Regolamento CE n.1394/2007)

ripetute, con un evidente **disallineamento** temporale tra **costi attuali**, concentrati nel **breve periodo**, e **benefici futuri**, diffusi su un più **lungo orizzonte temporale**;

- hanno **costi d'investimento elevati**, si tratta di terapie personalizzate ad alta complessità anche produttiva, ma che presentano **notevoli benefici** futuri in termini clinici, terapeutici, sociali ed economici per i sistemi sanitari e la salute dei pazienti (costi diretti, indiretti e sociali evitati, recupero in produttività, maggior gettito fiscale, etc.);

- sono sperimentati e **somministrati solo in centri qualificati e specializzati** e nascono da piattaforme estremamente innovative e complesse

(3) Stato dell'arte in Italia, EU e potenziale impatto economico

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

Di queste 20 terapie, l'Italia ha concesso la rimborsabilità a 12² con significative differenze in termini numerici a livello europeo.

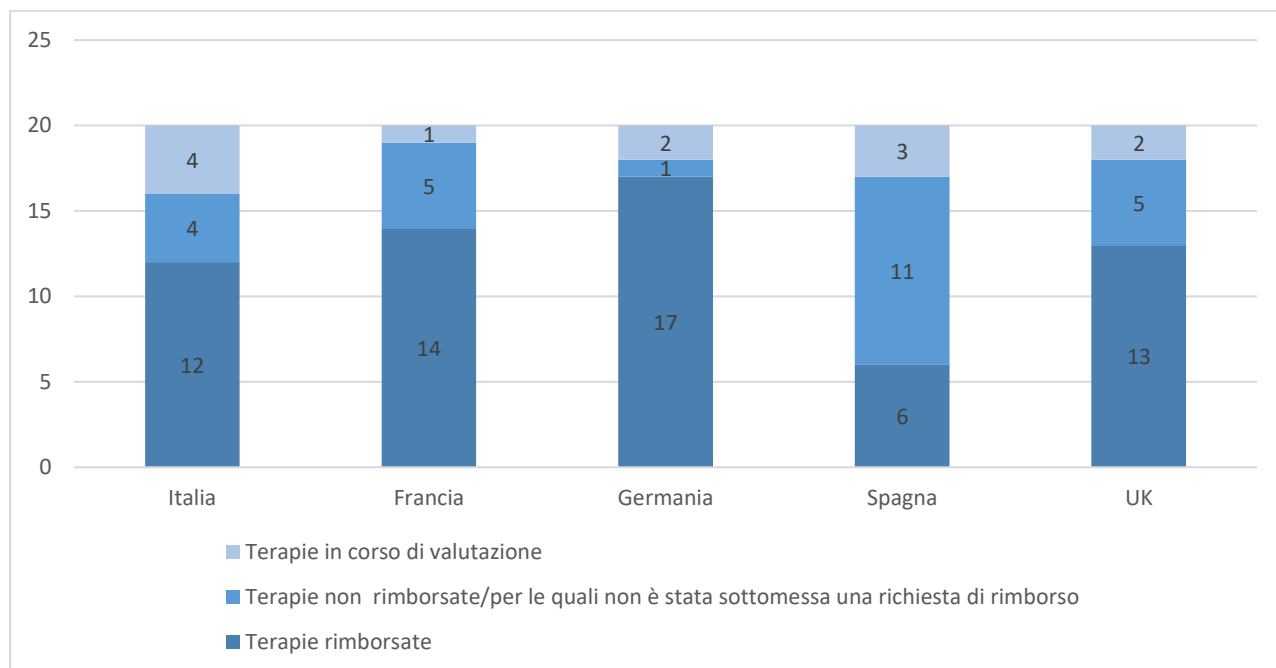


Grafico 1 - Fonte: VII Report italiano sugli ATMPs, ATMP Forum

Secondo i dati dell'*Alliance Regenerative Medicines*, aggiornati a agosto 2024³, risultano 2919 organizzazioni che nel mondo stanno sviluppando Terapie Cellulari e geniche in numerose aree terapeutiche ed in particolare in oncologia. **In Europa, tali organizzazioni sono 579, per un totale di 341 trial clinici con sede in Europa.** Se si guarda in prospettiva al prossimo decennio è facile prevedere un notevole aumento di tali terapie: **entro il 2030 potrebbero essere lanciate fino a 60 nuove terapie geniche e cellulari a livello globale**, che potrebbero riguardare complessivamente circa **350.000 pazienti**⁴.

² VII Report italiano sugli ATMPs, ATMP Forum, cut off dati 31.08.2024

³ https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2024/08/August-2024-Sector-Snapshot_Final_August.pdf

⁴ Estimating the Clinical Pipeline of Cell and Gene Therapies and Their Potential Economic Impact on the US Healthcare System - Casey Quinn, PhD, Colin Young, PhD, Jonathan Thomas, BSc, Mark Trusheim, MSc the MIT NEWDIGS FoCUS Writing Group, Center for

In questo contesto, è bene ricordare **il ruolo chiave che l'Italia** ha sempre avuto nella ricerca e sviluppo delle Terapie Avanzate: solo per fare un esempio, **tra le prime Terapie Avanzate approvate da EMA ben 4, 2 sono frutto della ricerca italiana, San Raffaele e Telethon.**

Con riferimento agli impatti economici degli ATMP in Italia, modelli recenti stimano per l'anno **2025 una spesa di circa 237 milioni di euro**, fino ad arrivare ad una spesa a carico dei Sistemi Sanitari Nazionali di circa 822 milioni **di euro per l'anno 2029**⁵.

Nei prossimi anni, EMA stima circa dalle 10 alle 20 domande di registrazione all'anno: questi dati riportano l'attenzione sulla necessità di preparare i sistemi sanitari ad accogliere il frutto dell'innovazione che procede ad una velocità un passo senza precedenti nella storia e di assicurare ai pazienti italiani ed europei equità e parità di trattamento nel diritto alla cura.

Dal gennaio 2025 è prevista l'applicazione del nuovo regolamento HTA che comprende valutazioni cliniche e consultazioni scientifiche congiunte a livello dell'Unione, e le ATMP assieme ai farmaci oncologici ed orfani saranno tra i primi farmaci ad essere sottoposto a JCA secondo il nuovo Regolamento.

(4) Accesso

Nell'ambito del processo di accesso, cruciale per permettere che lo sforzo di ricerca trovi un'effettiva applicazione nella terapia clinica e trasferisca efficacemente e tempestivamente ai pazienti i benefici attesi, abbiamo ritenuto di approfondire nel dettaglio:

- le opportunità di accesso precoce
- il processo di ammissione alla rimborsabilità
- la definizione dei criteri di identificazione dei centri erogatori di ATMP

In aggiunta alle considerazioni sulle peculiarità degli ATMP presentate in Premessa, si sottolinea inoltre:

- l'importanza fondamentale della loro **somministrazione tempestiva** in una finestra temporale il più possibile precoce e/o limitata della patologia o dell'età del paziente;
- la necessità di essere sperimentate e **somministrate solo in centri qualificati e specializzati** e lo sviluppo di piattaforme innovative e complesse;
- la difficoltà, sulla base degli elevati costi di ricerca e sviluppo e di manifattura, di poter sostenere programmi di uso compassionevole da parte delle imprese produttrici.

(4.1) Le opportunità di accesso precoce (early access)

In merito al tema dell'accesso precoce, si rimanda al documento di posizione Assobiotech specifico, in cui si delinea la proposta di creazione di **un nuovo strumento di accesso anticipato** al farmaco, che vada ad affiancarsi alla Legge n. 648/1996, alla Legge n 326/2003 (Fondo 5%) e all'uso compassionevole, al fine di garantire una somministrazione tempestiva a terapie che rappresentano una speranza di cura per gravi patologie il cui trattamento non è differibile, e che risultano coerenti con i

Biomedical Innovation, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA. 2019
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198178/>

⁵ VII Report italiano sugli ATMPs, ATMP Forum

requisiti per l'innovatività stabiliti dall'AIFA relativamente al valore terapeutico aggiunto e al bisogno terapeutico insoddisfatto.

Ad integrazione degli strumenti esistenti sarebbe, dunque, auspicabile la creazione di **un nuovo meccanismo di accesso anticipato attivabile dall'azienda farmaceutica e ispirato al modello di "Accès Précoce" francese**: in Francia, un farmaco può essere messo a disposizione anche prima dell'approvazione dell'EMA stabilendo un prezzo con il produttore entro un tetto massimo di spesa e, se fosse il caso, facendo valere delle compensazioni al termine del processo di rimborsabilità.

Nel caso italiano, andrebbe delineato un **nuovo strumento legislativo** che, a fronte di una richiesta sottomessa dall'azienda, consenta l'accesso anticipato ai medicinali per i quali sussistano specifici criteri (trattamento non differibile, patologia grave, valore terapeutico aggiuntivo della terapia).

Assobiotec auspica:

1. la creazione di **una nuova norma in materia di accesso precoce** per quei medicinali che, in assenza di alternative terapeutiche adeguate, rappresentano una speranza di cura per gravi patologie il cui trattamento non è differibile

(4.2) Il processo di ammissione alla rimborsabilità

Le peculiarità degli ATMP sopra citate comportano che le valutazioni per l'ammissione alla rimborsabilità siano spesso particolarmente complesse, con possibili conseguenze che vanno dal ritardo all'accesso alla terapia, fino a giungere alla limitazione dell'uso a sottogruppi di pazienti all'interno dell'indicazione approvata.

Da un **punto di vista della valutazione tecnico-scientifica**, poiché spesso gli ATMP sono sviluppati in ambiti rari ed orfani di alternative terapeutiche, è possibile che vi siano aree di incertezza decisionale dovute ad evidenze limitate in una fase di prima autorizzazione (ad esempio gli studi a braccio singolo, il ridotto sample size, gli outcomes surrogati).

Al fine di ridurre tale incertezza e facilitare il processo decisionale si ritiene pertanto necessario:

- che vengano previste occasioni di **dialogo precoce tra imprese produttrici ed AIFA** al fine di analizzare congiuntamente piani di sviluppo e generazione delle evidenze e discutere anticipatamente le eventuali aree di incertezza;
- che venga mantenuto un **approccio pragmatico all'accettazione delle evidenze**, anche considerando la possibilità di utilizzare confronti indiretti per la valutazione comparativa;
- che le imprese produttrici e le autorità regolatorie concordino **soluzioni per generare evidenze post marketing** a complemento di quelle disponibili in fase autorizzativa: tra queste vanno incluse non solo i PASS e PAES definiti dalle imprese con EMA e i registri AIFA, ma anche ogni altra opportunità di generazione di RWD;
- che venga formalmente previsto il **coinvolgimento di società scientifiche, clinici esperti ed associazioni di pazienti nel percorso di valutazione**,

apportando preziosi elementi di conoscenza diretta delle patologie e dei bisogni di pazienti e caregiver (anche attraverso l'utilizzo di PROMs e PREMs).

Da un punto di vista della valutazione a supporto della **definizione del valore economico** della terapia, si ritiene che per le analisi di costo-efficacia/utilità si debba considerare:

- un **orizzonte temporale lifetime**, al fine di incorporare i benefici clinici stimati nel lungo termine;
- una **prospettiva sociale**, che consideri non solo i costi a carico del SSN, ma anche quelli a carico di famiglie/caregiver e le perdite di produttività;
- l'opportunità di strutturare anche in questo caso occasioni di **dialogo precoce** tra imprese produttrici ed AIFA al fine di discutere anticipatamente ambiti di incertezza.

È inoltre centrale in questo ambito riconoscere l'**opportunità di implementare i MEAs** (Managed Entry Agreements) patient level tramite l'utilizzo dei registri AIFA che possano supportare la gestione delle potenziali incertezze cliniche e governare il costo up-front (per esempio modelli outcome based- payment at/by results, budget cap, etc).

A tal proposito, si rende necessaria ed indifferibile una riflessione sull'**evoluzione dei modelli di finanziamento ed i criteri di contabilizzazione di queste terapie**; si ritiene necessario un nuovo quadro normativo specifico per il rimborso di queste terapie da parte del SSN, che preveda come elementi cardine:

- **lo schema di pagamento ed impegni di spesa rateizzati su più anni** con possibilità di legarli al raggiungimento di specifici outcome clinici;
- L'istituzione di un **fondo centrale** specificatamente destinato per gli ATMP valutati dall'AIFA come curative o trasformativi della storia clinica del paziente che abbiano un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti, con positivi impatti attesi in termini di ricadute economiche, organizzative e sociali;
- la **misurazione dei risparmi generati per il SSN** dalla somministrazione di tali terapie sul percorso assistenziale complessivo; questi modelli farmacoeconomici con orizzonte lifetime dovrebbero anche contemplare gli ATMP che sostituiscono una spesa corrente dovuta al trattamento cronico di una patologia in modo da evidenziare il beneficio economico dell'adozione di queste terapie;

Al riguardo è ben accolta l'istituzione del tavolo tecnico sulle terapie avanzate, che consentirà di approfondire modalità di accesso uniforme, tempestivo e sostenibile.

In particolare, si ritiene necessario **dare seguito a quanto previsto in sede di Legge di Bilancio 2018 (art. 1 commi 252-253)** in merito al monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico-assistenziale complessivo; questo come premessa fondamentale per iniziare un percorso che porti al riconoscimento della **spesa per gli ATMP come un investimento**.

Assobiotec auspica:

1. un dialogo precoce fra autorità nazionali, regionali, centri clinici ed aziende che, sulla base di un esercizio continuo di Horizon Scanning, possano preparare un percorso di accesso ai trattamenti tempestivo, equo nella distribuzione geografica sul territorio ed omogeneo rispetto al contesto internazionale;
2. il coinvolgimento strutturato e trasparente - nella valutazione regolatoria - di altri stakeholders come clinici, società scientifiche e associazioni pazienti;

3. l'utilizzo e la valutazione di modelli farmaco-economici con orizzonte temporale e valori di costo incrementale che tengano conto della rarità della patologia e del beneficio atteso;
4. lo sviluppo di un nuovo quadro normativo in materia di modelli di finanziamento e di criteri di contabilizzazione di queste terapie che valorizzi gli ATMPs come investimenti in salute superando il concetto di mero costo;
5. Una rinnovata implementazione dei MEA patient level per la gestione delle eventuali incertezze cliniche e finanziaria di queste terapie;
6. il consolidamento di collaborazioni tra ente regolatorio, istituzioni nazionali e regionali e imprese per la raccolta sistematica dei Real World Data e la generazione di evidenze.

(4.3) Definizione dei criteri di identificazione dei centri erogatori di ATMP: i requisiti per la loro identificazione

L'attivazione dei centri erogatori delle terapie si sviluppa in diverse fasi, che comprendono l'identificazione dei centri da parte delle Regioni sulla base di criteri definiti dall'ente regolatorio, il processo di qualifica degli stessi da parte delle aziende e la definizione degli aspetti contrattuali.

La complessità degli ATMP richiede inoltre un articolato coordinamento clinico ed organizzativo fra i centri identificati per la loro somministrazione (**centri Hub**), e i centri referral (**centri Spoke**) che hanno in carico il paziente, con un percorso accesso al farmaco che deve essere garantito uniformemente a tutti i pazienti eleggibili.

Assobiotec auspica:

1. un dialogo precoce fra autorità nazionali, regionali, centri clinici e aziende al fine di definire tutti gli aspetti che possono determinare la readiness dei centri, quali la definizione precoce dei criteri di selezione dei centri e dei requisiti amministrativi necessari;
2. una precoce identificazione del fabbisogno regionale e della «capacity» regionale, in termini di stime epidemiologiche, identificazione centri erogatori, investimenti infrastrutturali necessari, integrando anche una valutazione preliminare dell'impatto organizzativo delle nuove terapie o indicazioni in arrivo;
3. definizione di modelli di governance clinica tramite le reti "HUB and Spoke", per una appropriata gestione nelle fasi di referral, di follow-up e monitoraggio dei pazienti.