



**PIANO NAZIONALE PER LA RIPRESA E RESILIENZA  
(PNRR)  
E TERAPIE AVANZATE**

*Autori (in ordine alfabetico)*

Dott. Paolo Bonaretti

Prof. Pier Luigi Canonico

Prof. Claudio Jommi

Dott.ssa Elena Lanati

Le **terapie avanzate** – cellulari, tessutali e geniche, comunemente definite **ATMP** (*Advanced Therapy Medicinal Products*) – rappresentano una delle più grandi innovazioni tecnologiche nelle scienze della vita, come definito nel documento della Comunità Europea.

La definizione di terapie avanzate (ATMP) include una serie eterogenea di prodotti medicinali. L'Agencia Europea del Farmaco (EMA) considera terapie avanzate:

- Le **Terapie Geniche**: prodotti medicinali che contengono come sostanza attiva acidi nucleici ricombinanti atti a regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare sequenze geniche o prodotti medicinali il cui effetto terapeutico/ profilattico/ diagnostico è direttamente correlato alla sequenza nucleica ricombinante o al suo prodotto di espressione.
- I prodotti medicinali di terapia **cellulare somatica**: cellule che hanno acquisito specifiche proprietà biologiche mediante manipolazioni sostanziali o cellule/tessuti impiegati in funzioni differenti da quelle originarie.
- I prodotti di **ingegneria tessutale**: cellule o tessuti cresciuti su scaffold 3D, usati per riparare, rigenerare o sostituire un tessuto umano.

ATMP Forum è il primo centro studi nato in Italia nel 2017 con focus sulle ATMP e composto da esperti con competenze complementari: farmacologia, clinica, politiche del farmaco, valutazioni di farmacoeconomia.

La prima ATMP è stata approvata solo nel 2016, dopo molti anni di ricerca. Sono terapie di difficile produzione (lotti piccoli, dedicati a pochi pazienti o per malattie rare), ma per il loro particolare meccanismo si propongono **curative** con **una sola somministrazione** nella vita del paziente. Inoltre, sono state indirizzate fino ad ora a patologie senza possibilità di cura risolutiva. Da ultimo, le ATMP necessitano di un efficiente sistema industriale che garantisca qualità, sicurezza e disponibilità sul mercato e di una identificazione appropriata dei centri in grado di gestire tali terapie.

**L'Italia**, fin dall'inizio, ha giocato un ruolo chiave nella ricerca e sviluppo delle ATMP, tanto che tra le prime 5 approvate da EMA, 3 sono frutto della ricerca italiana. Ad oggi, EMA ne ha approvate 17, ma solo 12 sono in commercio in quanto il modello economico basato su pochi pazienti e importanti necessità infrastrutturali non si è rilevato sostenibile per aziende non dotate della solidità finanziaria e organizzativa adeguata, oltre a risultare difficilmente affrontabile dai sistemi tradizionali di rimborsabilità, specie in una prospettiva di medicina di precisione.

**L'Italia**, pur essendo stata pioniera, sta assistendo a una **diluizione** del suo ruolo come conseguenza di massicci investimenti pubblici nei paesi avanzati e l'entrata in campo di grandi *player* della farmaceutica. Il **modello** oggi vincente sembra essere quello per cui le grandi aziende acquisiscono spin-off/start-up proprietarie della tecnologia e completano lo sviluppo o solamente utilizzano le loro risorse e capacità produttive/commerciali per portare la tecnologia ai pazienti.

L'Italia, che è dotata di un **buon numero di centri di eccellenza**, ma manca di adeguati finanziamenti pubblici e anche privati – non avendo grandi player farmaceutici globali – può beneficiare di questo modello – che permetterebbe comunque di mantenere il *know how* – per tornare a competere nel settore, ad attrarre investimento dall'estero e contribuire alla generazione di PIL a condizione che gli investimenti siano adeguati alla competizione internazionale.

Il livello di investimento globale in quest'arena è **significativo** (All.1). I Governi precedenti hanno allocato risorse a riprova dell'importanza del settore, ma, essendo stati diluiti su più centri, non hanno raggiunto un livello sufficiente per rendere la ricerca competitiva e rivolta allo sviluppo industriale.

Il Governo italiano dovrà presentare il **Piano Nazionale per la Ripresa e Resilienza** (PNRR) entro il **30 aprile 2021**.

Il PNRR, pur non menzionando in specifico le ATMP, fornisce un inquadramento generale e destina risorse tali da creare un **substrato favorevole** allo sviluppo delle stesse.

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

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

Per questa ragione, l'ATMP Forum ha elaborato una proposta, sperando di dare un contributo strategico al Paese. La proposta prevede 3 raccomandazioni:

**1. Istituzione di un fondo di investimento partecipato pubblico-privato "ATMP MISSION 2030" dedicato al passaggio delle tecnologie dalla ricerca al mercato (All.1)**

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

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

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

**2. Piano generale di ammodernamento delle dotazioni tecnologiche, network centri e formazione (All.2)**

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

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

La versione attuale del PNRR prevede investimenti pari a 3.4 Mld per investimenti strutturali per ammodernare il parco tecnologico e digitale del SSN. Si propone, quindi, la costruzione di un fondo rotativo ad hoc per i centri facenti parte della rete ATMP di almeno 100 milioni di € finanziato dalle risorse aggiuntive del PNRR e da altri *donors* pubblici e privati per il continuo adeguamento infrastrutturale e tecnologico dei centri, sulla base di una programmazione dell'obsolescenza tecnologica e dei fabbisogni realizzata a livello della Rete.

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

### **3. Innovativi sistemi di rimborso delle ATMP (All.3)**

Il terzo report ATMP Forum ha previsto per gli anni 2021-2026 un impatto di spesa in un range tra i 329 e 657 mio €.

Le ATMP, essendo, almeno in parte, terapie “one shot”, rappresentano un investimento puntuale con benefici di salute a lungo termine. Il loro passaggio, laddove rappresentino realmente un investimento one-shot con benefici a lungo termine, da spesa corrente a investimento, al pari delle dotazioni tecnologiche, permetterebbe l'utilizzo di risorse aggiuntive provenienti dal PNRR da considerarsi al di fuori del perimetro della spesa farmaceutica corrente, o in alternativa in aggiunta ai fondi innovativi. Tale passaggio renderebbe possibili innovativi sistemi di rimborso come meccanismi basati sull'outcome o su una valutazione di impatto sociosanitario oppure quali il pagamento su più anni, che, per quanto recentemente introdotto con una ATMP, pone, in caso di mantenimento dello status di spesa corrente, importanti problemi alle aziende sanitarie, essendo la spesa corrente pianificata nel breve periodo e non ammortizzabile.

## ALLEGATO 1 – Raccomandazione 1 della proposta

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

- Investimenti dal “*target identification*” alla richiesta di “*marketing authorisation*”: **400-500 mio€**
- Investimenti fino alla *prof of concept* (Italia): **25-50 mio€**
- A titolo di esempio: a Philadelphia operano 30 new companies con un investimento globale di **1.8 b€**
- Alcuni Fondi attivi nel settore terapie avanzate con diversi livelli di investimento:

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

Questi livelli di investimento vanno confrontati con i potenziali ritorni a seguito di M&A:

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

## **ALLEGATO 2 – Raccomandazione 2 della proposta**

### **Piano generale di ammodernamento delle dotazioni tecnologiche, network centri e formazione**

Il farmaco che ha fornito più informazioni sull'impatto organizzativo è la terapia CAR. Per la prima volta, AIFA ha definito parametri centralizzati per consentire alle Regioni di identificare i centri adeguati. Ogni centro CAR deve avere:

- certificazione del Centro Nazionale Trapianti (CNT) in accordo con le Direttive UE,
- l'accreditamento per il trapianto allogenico,
- un centro di aferesi,
- un laboratorio per la criopreservazione con personale qualificato e adeguatamente formato,
- la disponibilità di un'Unità di Terapia Intensiva,
- la presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

Ad oggi, i centri prescrittori delle terapie CAR selezionati sono 43, non tutti ancora qualificati, e distribuiti in maniera non uniforme sul territorio nazionale. Sono 15 le regioni che hanno accumulato ritardi e il rapporto centri/regione varia da 1 a 13.

I centri che somministrano terapie geniche sono ancora un numero molto limitato ma in prevedibile espansione. Inoltre, sembra apparire che i vari centri operino in maniera indipendente.

Tale fotografia si ritrova nella distribuzione dei pazienti trattati e pone il problema della migrazione dei pazienti tra regioni e la successiva rendicontazione.

Alla luce di quanto sopra, ci si chiede se sia preferibile avere molti centri – che devono tutti avere una minima dotazione tecnologica e di esperienza o un certo grado di concentrazione che possa assicurare una dotazione tecnologica continuamente aggiornata, un adeguato livello di esperienza e la possibilità di abbinare ricerca e cura.

Di pari passo, l'attribuzione al CNT, o struttura analoga, delle responsabilità che esso ha nella gestione della donazione e dei trapianti potrebbe portare alla creazione di una rete sovraregionale, ma ancorata alle regioni, in grado di ridurre le disomogeneità tecnologica ed esperienziale, promuovere lo scambio delle esperienze, sviluppare reti di ricerca e gestire la migrazione dei pazienti.

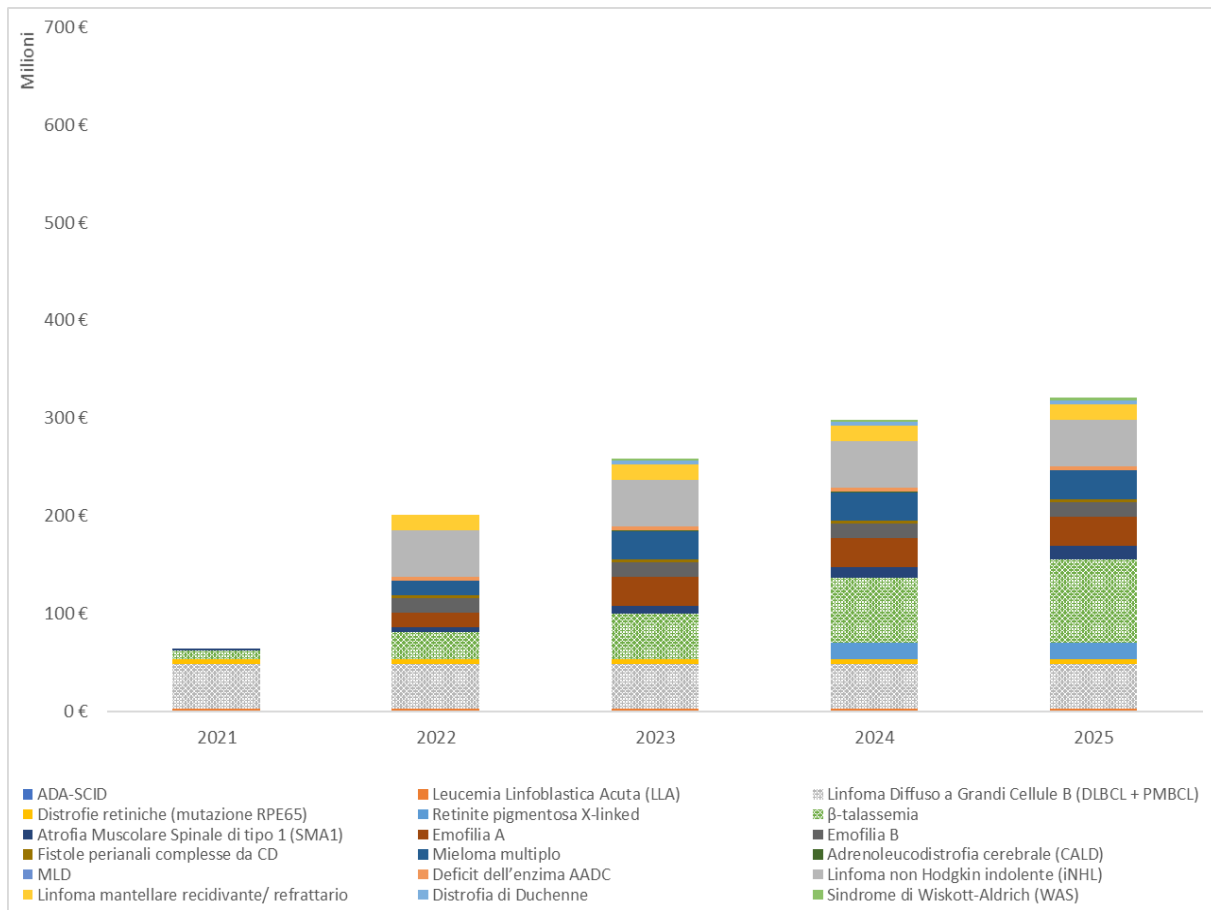
### ALLEGATO 3 – Raccomandazione 3 della proposta

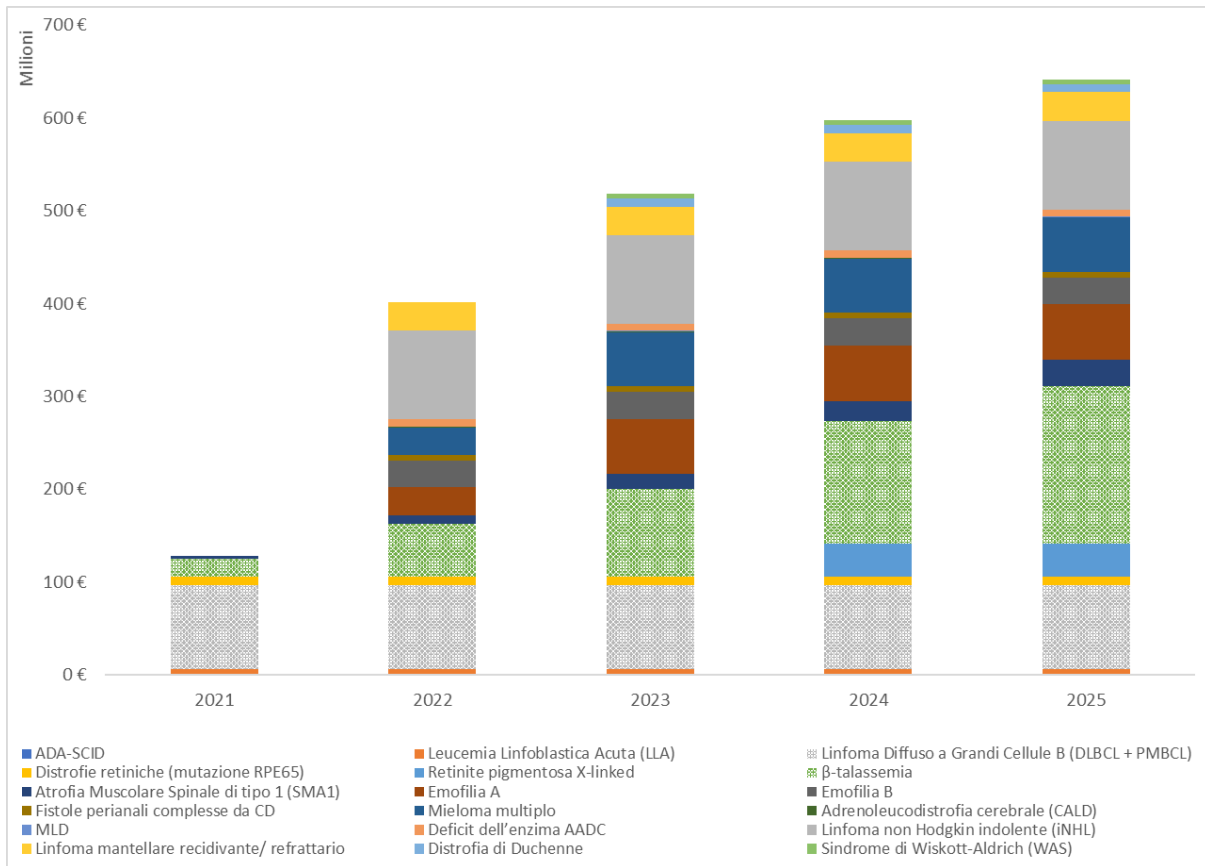
#### Innovativi sistemi di rimborso delle ATMP

Il rischio del fondo specifico è di aumentare ulteriormente la filosofia dell’assegnazione a “silos” delle risorse per la sanità, ma tale modalità di finanziamento troverebbe una sua giustificazione se il fondo fosse vincolato per un investimento e non per la gestione corrente.

Le ATMP, somministrate *one shot*, possono produrre risparmi per il SSN e per la società che si distribuiscono sull’intero arco della vita del paziente. I costi evitati, nonché i benefici per la società, sebbene visibili nel lungo periodo, possono essere calcolati e in qualche modo potrebbero contribuire alla disponibilità di risorse immediate.

Il modello di impatto di spesa per ATMP in Italia nei prossimi 5 anni ha stimato un aumento progressivo della spesa di 5 volte nel periodo 2021-2025, con una previsione di una spesa nel 2025 che oscilla tra 329 e 657m€, a seconda che si considerino tassi di successo del 50% o del 100%.





L'aumento di spesa è principalmente guidato dalla commercializzazione di ATMP per patologie con incidenza e prevalenza superiori rispetto alle prime ATMP approvate, indirizzate a malattie ultrarare.

Il passaggio da spesa corrente a investimento, oltre che aprire a nuove fonti di finanziamento, anche provenienti dal PNRR, renderebbe possibili innovative modalità di rimborso come sistemi basati sull'outcome o su una valutazione di impatto sociosanitario oppure il pagamento su più anni, che, per quanto recentemente introdotto con una ATMP, pone, in caso di mantenimento dello status di spesa corrente, importanti problemi alle aziende sanitarie essendo la spesa corrente pianificata nel breve periodo e non ammortizzabile.