ATMP forum

PRIMO REPORT ITALIANO *sulle* ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCT

Come rendere l'Italia un Paese leader nel settore

ATMP forum

Il report è stato realizzato da
Pier Luigi Canonico
Claudio Jommi
Elena Lanati
Virginia Ronco

con il contributo di
Maria Luisa Nolli
Cecilia Maini
Riccardo Palmisano

SOMMARIO

1.	INTRODUZIONE	2
2.	ANALISI DEGLI STUDI CLINICI SULLE ATMP (GIUGNO 2016 – NOVEMBRE 2018)	4
3.	IL PASSAGGIO DELLA TECNOLOGIA DALLA FASE DI RICERCA E SVILUPPO AL MERCATO: IL TECHNOLOGY TRANSFER	13
4.	DALL'INDUSTRIA AL MERCATO: PROCESSO DI APPROVAZIONE E STATUS DELLE ATMP IN USA ED EU	19
5.	ACCESSO, PREZZO E RIMBORSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	24
6.	ACCESSO, PREZZO E RIMBORSO DELLE ATMP IN ITALIA	29
7.	HORIZON SCANNING DELLE PROSSIME ATMP IN ARRIVO SUL MERCATO	32
8.	PREVISIONE DELL'IMPATTO DI SPESA DELLE ATMP PROSSIME AL MERCATO	34
9.	I CAMBIAMENTI ORGANIZZATIVI DERIVANTI DALLE ATMP	49
10.	CONCLUSIONI E PROPOSTE	55
11.	DEFINIZIONI	56
	BIBLIOGRAFIA	58

1. INTRODUZIONE

I prodotti medicinali per le terapie avanzate (ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products) sono stati oggetto di un intenso dibattito, spesso caratterizzato da visioni semplicistiche, che ne hanno enfatizzato gli aspetti positivi (le terapie avanzate in quanto tali, solo per essere innovative nel processo, portano di per sé valore aggiunto al sistema sanitario), e negativi (le terapie avanzate hanno prodotto e produrranno una spesa non sostenibile per il SSN – Servizio Sanitario Nazionale).

Il motivo d'interesse per le ATMP è in primo luogo per l'alto valore clinico atteso: sono in genere terapie con effetto atteso di lungo periodo, se non potenzialmente curative e per patologie ad elevato bisogno insoddisfatto. L'alto potenziale clinico atteso delle terapie avanzate pone la necessità di garantire da un lato l'accesso omogeneo ai pazienti sul territorio e dall'altro la sostenibilità economica, resa ancor più stringente dalla presenza di tetti di spesa vincolanti. In secondo luogo, ricerca, sviluppo e produzione di ATMP in Italia possono rappresentare un elemento di valore competitivo per il Paese. L'Italia ha giocato finora un ruolo chiave nella ricerca, sviluppo e accesso al mercato. Tuttavia, per mantenere tale buon posizionamento competitivo è necessario investire ulteriormente sia nelle condizioni che rendono attrattiva l'Italia per la R&S (Ricerca e Sviluppo) e la produzione in questo campo, sia per garantire un accesso alle terapie caratterizzate da valore aggiunto.

Il fine del presente primo rapporto di ricerca sulle ATMP è fornire un quadro dello stato dell'arte attuale e prospettico delle ATMP, adottando le diverse ma integrate prospettive (i) della ricerca e sviluppo, (ii) dell'accesso al sistema sanitario, (iii) degli effetti attesi sulla spesa, (iv) dell'azione sul sistema competitivo territoriale.

Nello specifico, i Capitoli 3 e 2 illustrano, rispettivamente, (i) il ruolo delle ATMP nelle attuali iniziative di trasferimento tecnologico aventi per oggetto innovazioni nel campo della tutela della salute e (ii) e gli attuali medicinali per terapie avanzate in fase di sviluppo clinico.
I Capitoli 4 e 5 analizzano il processo regolatorio attraverso cui le ATMP vengono approvate e rese disponibili a carico dei sistemi pubblici. In particolare, viene condotta un'analisi comparativa sullo status di accesso delle ATMP ad oggi approvate nei principali Paesi Europei.

I Capitoli 7 e 8 forniscono una valutazione sulla dimensione complessiva delle nuove terapie in lancio ed il loro effetti prospettico sulla spesa.

L'ultimo capitolo affronta il tema della valutazione di impatto organizzativo delle ATMP: tali terapie, data la loro complessità, richiedono standard molto elevati di gestione sia nelle imprese sia nelle aziende sanitarie.

Il rapporto è uno strumento analitico aggiornato che può essere utile a tutti gli operatori del settore delle TA (terapie avanzate), da coloro che si occupano di regolatorio e accesso ai farmaci, dai produttori e dagli scienziati. Il Rapporto può rappresentare anche la base informativa per utili spunti di riflessione e di approfondimento scientifico.

Le ATMP vengono distinte in tre grandi categorie [1], caratterizzate da diversi livelli di complessità e con il coinvolgimento di differenti tipologie di professionisti sanitari:

- medicinali di terapia genica, ovvero medicinali che contengono geni con effetto terapeutico, profilattico o diagnostico. Si tratta di terapie che prevedono l'inserimento di DNA "ricombinante" nel corpo, di solito per il trattamento di una varietà di malattie, tra cui malattie genetiche, cancro o malattie a lunga prognosi;
- medicinali di terapia cellulare somatica, che contengono cellule o tessuti che sono stati manipolati per cambiare le loro caratteristiche biologiche o cellule o tessuti non destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni essenziali originali;
- medicinali di ingegneria tessutale: questi contengono cellule o tessuti che sono stati modificati in modo da poter essere utilizzati per riparare, rigenerare o sostituire tessuti umani.

Il presente report è il frutto di quanto condiviso e discusso in occasione dell'ATMP Forum del luglio 2018, un momento di incontro in cui i diversi *stakeholder* coinvolti (regolatori, pagatori, imprese, ricercatori, clinici) sono stati invitati a confrontarsi direttamente sulle sfide che le ATMP comportano per il Sistema Paese. I componenti del gruppo di lavoro hanno partecipato a titolo personale.

Il progetto ATMP Forum nasce il 6 luglio 2017 da una collaborazione tra MA Provider e Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale (Novara) con l'obiettivo comune di rafforzare e implementare il ruolo primario che l'Italia ha giocato nello scenario ATMP e di fornire dati ed informazioni utili per i decisori pubblici, le imprese e la ricerca. L'ATMP Forum ha visto ufficialmente la luce il 12 dicembre 2017 con il primo incontro. Obiettivo del secondo incontro di luglio è stato di dare continuità al gruppo di lavoro, oltre alla creazione di una piattaforma virtuale dedicata alle ATMP (www.atmpforum.com).

ATMP Web costituisce l'*agorà* virtuale del Forum, con servizi specifici per startup/ricercatori, Aziende e Istituzioni, con *news* sempre aggiornate e la creazione di un network tra i tre attori del sistema ATMP (ricerca, clinica, regolatori/pagatori).

Il motore dell'attività di approfondimento scientifico (ATMP Lab) promosso da MA Provider, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale si è focalizzato su tre *workstream*: i) *Horizon scanning*: analisi degli studi clinici e delle pipeline aziendali per disegnare l'impatto delle ATMP nel breve-medio termine (1-4 anni); ii) *Access & funding*: analisi dello status di accesso attuale nei principali Paesi Europei e proposta di modelli alternativi di pagamento o funding, specifici per le ATMP e implicazioni legali; iii) *Organizational impact*: implicazioni organizzative delle ATMP sul percorso di gestione della patologia e del paziente (es. criteri nella selezione dei centri di eccellenza).

Le analisi presentate in occasione del secondo incontro ATMP Forum e descritte nel presente report sono il frutto del lavoro dell'ATMP Lab.

2. ANALISI DEGLI STUDI CLINICI SULLE ATMP (GIUGNO 2016 – NOVEMBRE 2018)

Obiettivo del presente capitolo è fornire una fotografia sullo stato degli studi clinici interventistici in fase più avanzata (II/III e III) in cui la ATMP rappresenti la terapia sperimentale e identificare i centri italiani coinvolti.

2.1 STUDI DI FASE III E II/III ATTIVI

Utilizzando il portale ClinicalTrials.gov e le parole chiave dell'analisi pubblicata da Hanna et al. nel 2016 [2], sono stati individuati 158 studi clinici interventistici di fase III e II/III, attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018, specifici sulle ATMP. I criteri impiegati per distinguere le tipologie di ATMP seguono l'algoritmo della Committee for Advanced Therapies (CAT) per la classificazione delle terapie avanzate [3].

Fasi, tempi e status degli studi inclusi nell'analisi sono stati scelti per discriminare l'impatto delle ATMP nel futuro più prossimo e le aree principalmente interessate.
Nello specifico, sono in fasi avanzate di sviluppo principalmente le terapie cellulari (55% degli studi), mentre le terapie geniche e i prodotti di ingegneria tissutale rappresentano il restante 45%, equamente suddiviso tra le due categorie *(Figura 1)*.

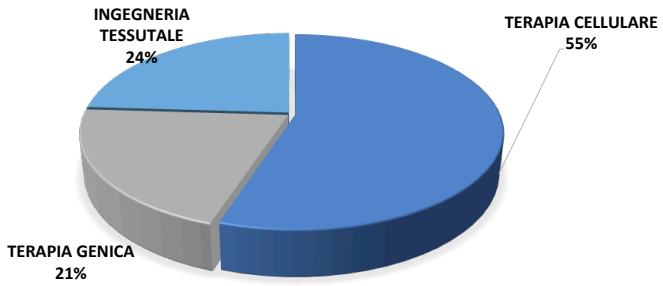
Il 20% degli studi tracciati è già stato completato, il 22% è in corso, il 47% è in fase di reclutamento, il 2% è in fase di arruolamento e il 9% non ha ancora iniziato a reclutare pazienti *(Figura 2)*.

L'industria farmaceutica rappresenta la principale fonte di finanziamento degli studi clinici (54%), la partecipazione di finanziamenti pubblici o da enti di ricerca non a fini di lucro è comunque importante e riguarda il 46% circa dei trial *(Figura 3)*. La mancata promozione iniziale delle imprese non esclude l'eventualità di un successivo intervento di co-finanziamento da parte delle Aziende farmaceutiche.

Le aree terapeutiche in cui si concentra il più alto numero di progetti di sviluppo clinico di fase II/III e III sono l'area oncologica-oncoematologica costituisce complessivamente il 28% degli studi, seguono le patologie cardiovascolari (20%), le patologie muscoloscheletriche-cartilaginee (12%) e i disturbi neurologici-neuromuscolari (9%). È da notare che una frazione consistente degli studi riguarda un gruppo eterogeno di patologie che include malattie metaboliche, immunologiche, genitourinarie, gastrointestinali, oftalmologiche, ematologiche e dermatologiche *(Figura 4)*.

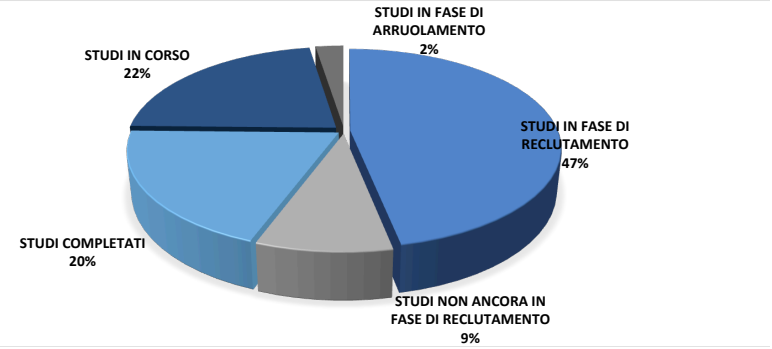
A differenza di quanto si possa pensare, solamente il 31% degli studi è per una malattia rara *(Figura 5)*.

Figura 1 Distribuzione delle diverse tipologie di ATMP negli studi clinici attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018



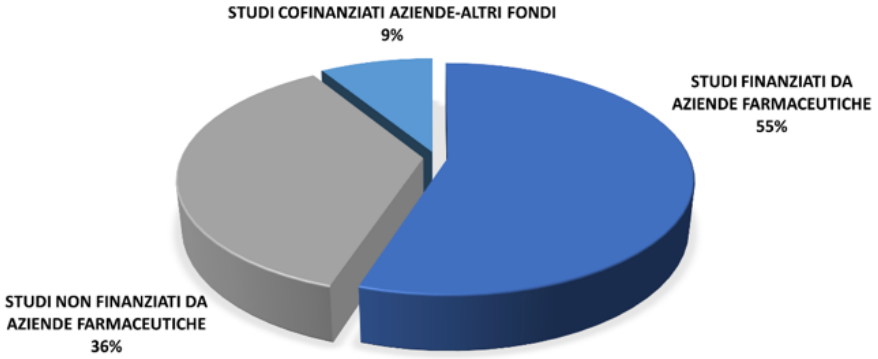
TIPOLOGIA ATMP	N° studi	% studi
TERAPIA CELLULARE	87	55%
INGEGNERIA TISSUTALE	38	24%
TERAPIA GENICA	33	21%

Figura 2 Status degli studi clinici attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018 relativi alle ATMP



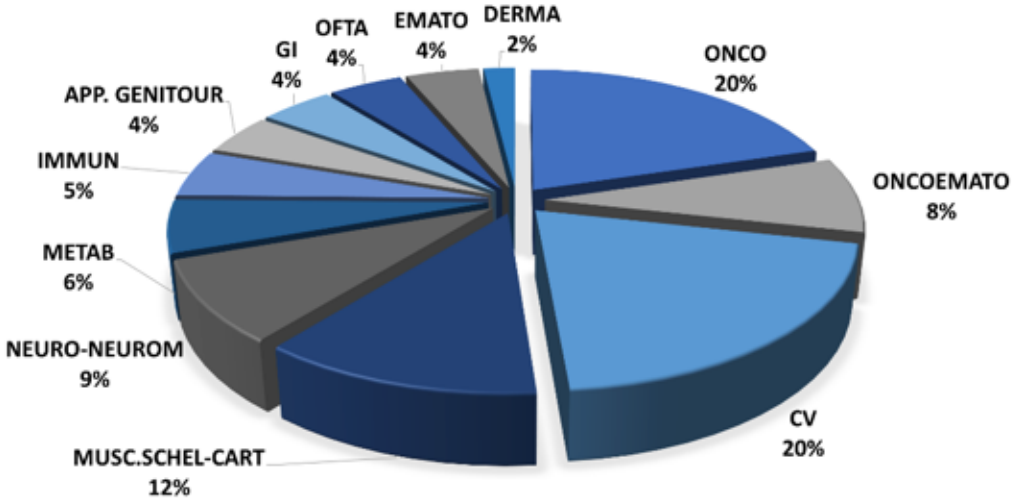
STATUS DEGLI STUDI ATMP	N° studi	% studi
IN FASE DI RECLUTAMENTO	74	47%
IN CORSO	35	22%
COMPLETATI	31	20%
NON ANCORA IN FASE DI RECLUTAMENTO	14	9%
IN FASE DI ARRUOLAMENTO	4	2%

Figura 3 Finanziamento degli studi clinici relativi alle ATMP attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018



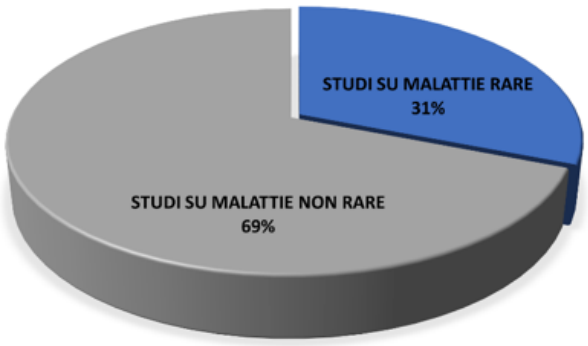
FONTE DI FINANZIAMENTO STUDI ATMP	N° studi	% studi
STUDI FINANZIATI DA AZIENDE FARMACEUTICHE	87	55%
STUDI NON FINANZIATI DA AZIENDE FARMACEUTICHE	57	36%
STUDI COFINANZIATI AZIENDE-ALTRI FONDI	14	9%

Figura 4 Distribuzione per aree terapeutiche degli studi clinici attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018 relativi alle ATMP. CV: Patologie cardiovascolari; ONCO: Patologie oncologiche; MUSC.SCHEL-CART: Patologie muscoloscheletriche-cartilaginee; NEURO-NEUROM: Patologie neurologiche-neuromuscolari; ONCOEMATO: Patologie oncoematologiche; METAB: Patologie metaboliche; IMMUN: Patologie del sistema immunitario; APP. GENITOUR: Patologie dell'apparato genitourinario; GI: Patologie del tratto gastrointestinale; OFTA: Patologie oftalmologiche; EMATO: Patologie ematologiche; DERMA: Patologie dermatologiche.



AREE TERAPEUTICHE STUDI ATMP	N° studi	% studi
PATOLOGIE ONCO-ONCOEMATOLOGICHE	45	28%
- PATO. ONCOLOGICHE	*32*	*20%*
- PATO. ONCOEMATOLOGICHE	*13*	*8%*
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	32	20%
PATOLOGIE MUSCOLOSCHELETRICHE-CARTILAGINEE	19	12%
PATOLOGIE NEUROLOGICHE-NEUROMUSCOLARI	14	9%
PATOLOGIE METABOLICHE	9	6%
PATOLOGIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO	8	5%
PATOLOGIE DELL'APPARATO GENITOURINARIO	7	4%
PATOLOGIE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE	7	4%
PATOLOGIE OFTALMOLOGICHE	7	4%
PATOLOGIE EMATOLOGICHE	7	4%
PATOLOGIE DERMATOLOGICHE	3	2%

Figura 5 Studi clinici relativi alle ATMP attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018 effettuati su malattie rare e su malattie non rare



RARITÀ PATOLOGIE NEGLI STUDI ATMP	N° studi	% studi
MALATTIE NON RARE	109	69%
MALATTIE RARE	49	31%

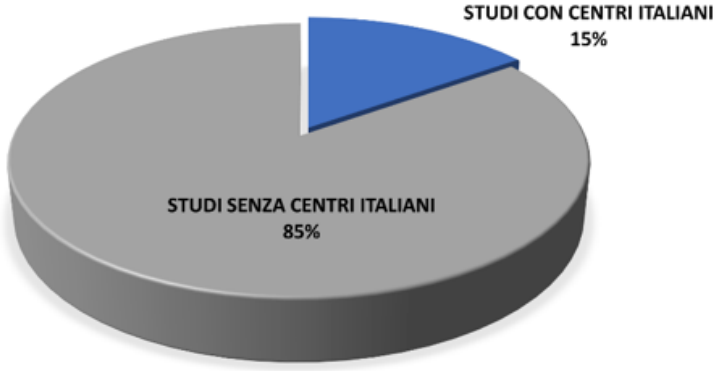
2.2 GLI STUDI CLINICI CONDOTTI IN ITALIA

I dati raccolti permettono alcune considerazioni descrittive sui Centri italiani coinvolti nelle sperimentazioni delle terapie avanzate.

Dei 158 studi clinici analizzati, in 24 hanno visto la partecipazione di Centri di ricerca italiani *(Figura 6)*. Nel dettaglio, 18 sono studi di fase III e 6 sono studi di fase II/III.

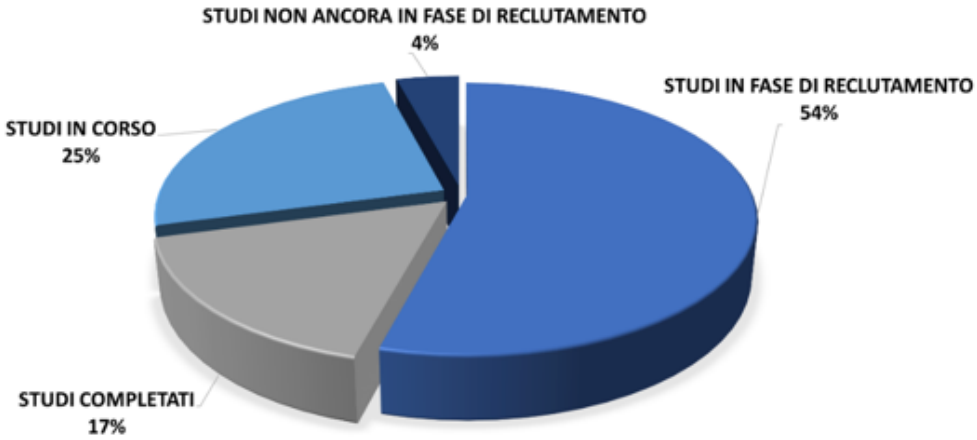
Per quanto riguarda lo status degli studi, il 17% è stato completato, il 25% è in corso, il 54% è in fase di reclutamento e il 4% è attivo, ma non ancora in fase di reclutamento *(Figura 7)*.
A differenza di quanto osservato sul campione totale, nel caso degli studi che hanno coinvolto Centri italiani il finanziamento è quasi esclusivamente da parte delle imprese (75%) *(Figura 8)*.
Le patologie oncologiche – oncoematologiche rappresentano la principale area terapeutica in studio (complessivamente il 30%) *(Figura 9)*.

Figura 6 Rappresentanza dei Centri italiani negli studi clinici relativi alle ATMP attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018.



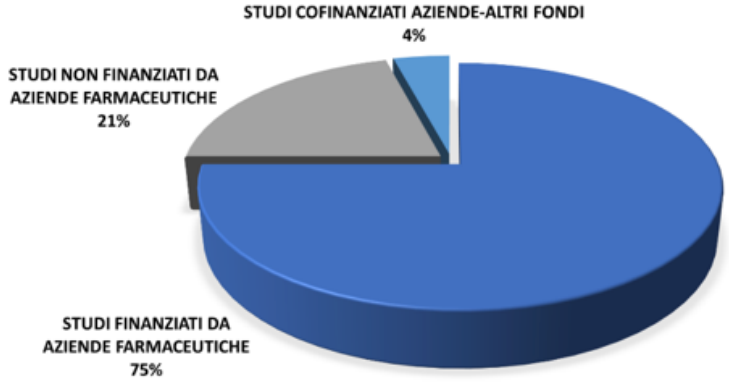
COINVOLGIMENTO DEI CENTRI ITALIANI NEGLI STUDI	N° studi	% studi
STUDI SENZA CENTRI ITALIANI	134	85%
STUDI CON CENTRI ITALIANI	24	15%

Figura 7 Status degli studi clinici sulle ATMP effettuati nei Centri italiani, relativi al periodo giugno 2016-novembre 2018.



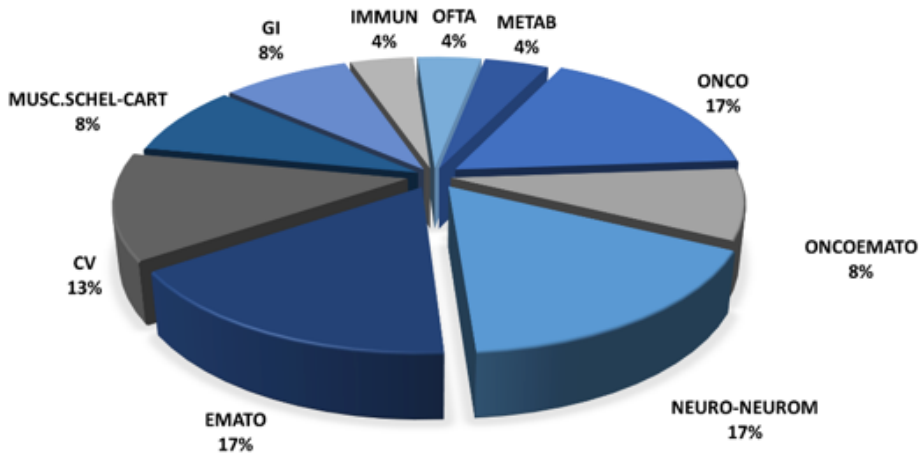
STATUS STUDI ATMP CHE COINVOLGONO CENTRI ITALIANI	N° studi	% studi
IN FASE DI RECLUTAMENTO	13	54%
IN CORSO	6	25%
COMPLETATI	4	17%
NON ANCORA IN FASE DI RECLUTAMENTO	1	4%

Figura 8 Finanziamento degli studi clinici relativi alle ATMP effettuati nei Centri italiani, attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018, finanziati dalle aziende farmaceutiche.



FONTE FINANZIAMENTO STUDI ATMP CHE COINVOLGONO CENTRI ITALIANI	N° studi	% studi
STUDI FINANZIATI DA AZIENDE FARMACEUTICHE	18	75%
STUDI NON FINANZIATI DA AZIENDE FARMACEUTICHE	5	21%
STUDI COFINANZIATI AZIENDE-ALTRI FONDI	1	4%

Figura 9 Distribuzione per aree terapeutiche degli studi clinici relativi alle ATMP effettuati nei Centri italiani, attivi o completati nel periodo giugno 2016-novembre 2018. ONCO: Patologie oncologiche; NEURO-NEUROM: Patologie neurologiche-neuromuscolari; EMATO: Patologie ematologiche; CV: Patologie cardiovascolari; MUSC.SCHEL-CART: Patologie muscoloscheletriche-cartilaginee; GI: Patologie del tratto gastrointestinale; ONCOEMATO: Patologie oncoematologiche; IMMUN: Patologie del sistema immunitario; OFTA: Patologie oftalmologiche; METAB: Patologie metaboliche.



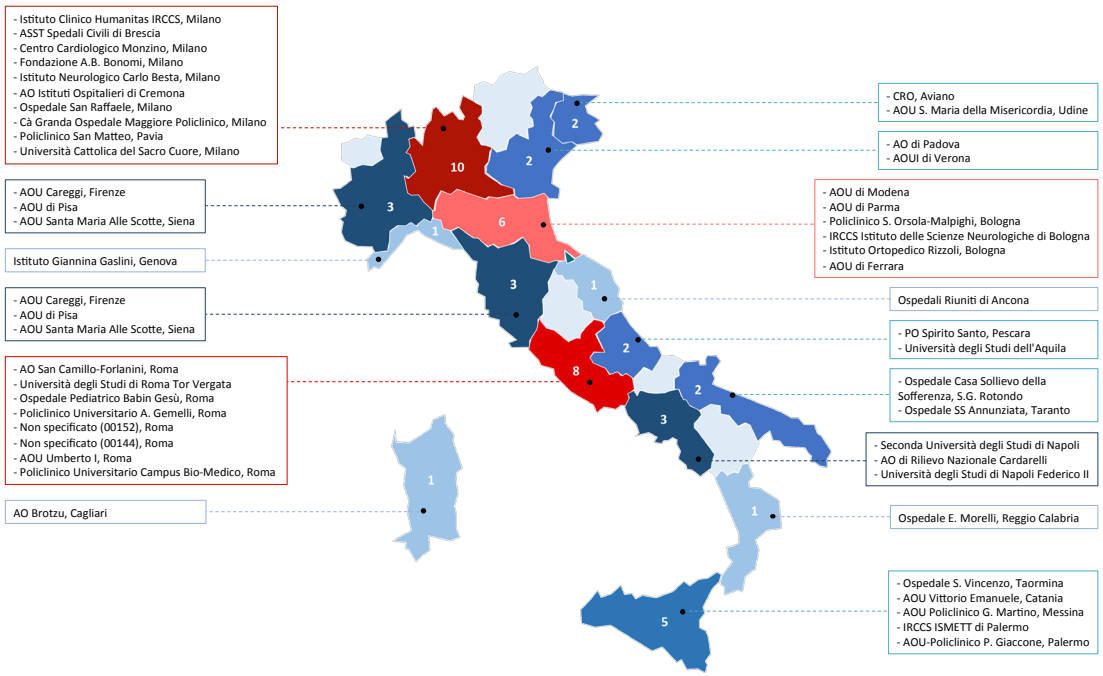
AREE TERAPEUTICHE STUDI ATMP IN CENTRI ITALIANI	N° studi	% studi
PATOLOGIE ONCO-ONCOEMATOLOGICHE	6	25%
- PATO. ONCOLOGICHE	*4*	*17%*
- PATO. ONCOEMATOLOGICHE	*2*	*8%*
PATOLOGIE NEUROLOGICHE-NEUROMUSCOLARI	4	17%
PATOLOGIE EMATOLOGICHE	4	17%
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	3	13%
PATOLOGIE MUSCOLOSCHELETRICHE-CARTILAGINEE	2	8%
PATOLOGIE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE	2	8%
PATOLOGIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO	1	4%
PATOLOGIE OFTALMOLOGICHE	1	4%
PATOLOGIE METABOLICHE	1	4%

2.3 DISTRIBUZIONE DEI CENTRI ITALIANI COINVOLTI NEGLI STUDI IN ANALISI

Esiste una forte concentrazione dei Centri in poche Regioni, infatti i Centri Lombardi rappresentano 1/5 del totale (10 Centri su 50), seguono Lazio (8 Centri) ed Emilia-Romagna (6 Centri). Dei 24 studi in analisi, la Lombardia è coinvolta nel 71%, con 17 studi *(Figura 10, Tabella 1)*.

Il dettaglio dei Centri per area terapeutica è riportato in *Tabella 2*.

Figura 10 Distribuzione nelle varie Regioni dei Centri di ricerca italiani coinvolti negli studi clinici sulle ATMP, relativi al periodo giugno 2016-novembre 2018. *Il totale degli studi non corrisponde alla somma di studi per regione per la presenza di studi multicentrici



REGIONE	N° centri	% centri	N° studi	% studi
TOTALE	50	100%	24*	100%
Lombardia	10	20%	17	71%
Lazio	8	16%	12	50%
Emilia-Romagna	6	12%	11	46%
Sicilia	5	10%	6	25%
Toscana	3	6%	5	21%
Campania	3	6%	3	13%
Piemonte	3	6%	3	13%
Veneto	2	4%	3	13%
Abruzzo	2	4%	2	8%
Friuli-Venezia-Giulia	2	4%	2	8%
Puglia	2	4%	2	8%
Liguria	1	2%	2	8%
Calabria	1	2%	1	4%
Marche	1	2%	1	4%
Sardegna	1	2%	1	4%

Tabella 1 Dettaglio dei Centri coinvolti negli studi per Regione (giugno 2016 – novembre 2018)

REGIONE	N° studi	Centro
ABRUZZO	2	• Presidio Ospedaliero "Spirito Santo", Pescara • Università degli Studi dell'Aquila-Facoltà di Medicina, L'Aquila
CALABRIA	1	• Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Presidio Ospedaliero "E. Morelli", Reggio Calabria
CAMPANIA	3	• Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli • Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Antonio Cardarelli, Napoli • Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli
EMILIA-ROMAGNA	11	• Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena • Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma • Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna • IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna • Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna • Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara
FRIULI-VENEZIA GIULIA	2	• Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Pordenone • Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, Udine
LAZIO	12	• Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma • Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma • IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma • Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma • Not specified (00152), Roma • Not specified (00144), Roma • Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Roma • Hospital Universitario Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
LIGURIA	2	• Istituto Giannina Gaslini, Genova
LOMBARDIA	17	• Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Milano • ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia • Centro Cardiologico Monzino, Milano • Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Milano • Carlo Besta Neurological Research Institute, Milano • A.O. "Istituti Ospitalieri di Cremona", Cremona • IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano • Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano • Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia • Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano
MARCHE	1	• Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona
PIEMONTE	3	• A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino • A.O. Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo • University of Torino, Torino
PUGLIA	2	• Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia • Ospedale Santissima Annunziata, Taranto
SARDEGNA	1	• AO Brotzu, Cagliari
SICILIA	6	• Ospedale S. Vincenzo, Taormina • A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania • Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina • IRCCS ISMETT di Palermo, Palermo • Azienda Ospedaliera Universitaria-Policlinico Paolo Giaccone, Palermo
TOSCANA	5	• Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze • A.O.U. Pisana, Pisa • A.O.U. Senese Policlinico Santa Maria Alle Scotte, Siena
VENETO	3	• Azienda Ospedaliera di Padova, Padova • AOUI Verona - Borgo Trento Hospital, Verona

Tabella 2 Distribuzione per aree terapeutiche degli studi clinici sulle ATMP relativi al periodo giugno 2016-novembre 2018, effettuati in Centri italiani.

AREA TERAPEUTICA	N° centri	Centro
PATOLOGIE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE	17	• Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna • Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze • Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Milan • Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli • Azienda Ospedaliera di Padova, Padova • Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma • Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma • Università degli Studi dell'Aquila-Facoltà di Medicina, L'Aquila • Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano • Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena • Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli • Azienda Ospedaliera Universitaria-Policlinico Paolo Giaccone, Palermo • A.O.U. Pisana, Pisa • Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma • Ospedale Santissima Annunziata, Taranto • Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, Udine • Università degli studi di Verona (Dipartimento Scienze Chirurgiche), Verona
PATOLOGIE ONCOLOGICHE	15	• Non specificato (00152), Roma • Non specificato (00144), Roma • Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Pordenone • ASST degli Spedali Civili di Brescia, Brescia • A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania • A.O. "Istituti Ospitalieri di Cremona", Cremona • A.O. Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo • Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Roma • A.O.U. Senese Policlinico Santa Maria Alle Scotte, Siena • Ospedale S. Vincenzo, Taormina • IRCCS ISMETT di Palermo, Palermo • Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena • Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Antonio Cardarelli, Napoli • Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma • Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti di Ancona
PATOLOGIE NEUROLOGICHE-NEUROMUSCOLARI	8	• Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara • Istituto Giannina Gaslini, Genova • Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina • Carlo Besta Neurological Research Institute, Milano • Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano • Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma • ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia • Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Roma
PATOLOGIE METABOLICHE	8	• Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna • Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano • Presidio Ospedaliero "Spirito Santo", Pescara A.O.U. Pisana, Pisa • Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Presidio Ospedaliero "E. Morelli", Reggio Calabria • Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Roma • Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia • A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino • IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
PATOLOGIE EMATOLOGICHE	5	• AO Brotzu, Cagliari • University of Torino, Torino • Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma • IRCCS Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma • Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Milano
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	5	• Centro Cardiologico Monzino, Milano • Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma • ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia • AOUI Verona - Borgo Trento Hospital, Verona • Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE	3	• IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano • Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena • Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
PATOLOGIE OFTALMOLOGICHE	1	• IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna
PATOLOGIE MUSCOLOSCHELETRICHE-CARTILAGINEE	1	• Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

2.4 DISCUSSIONE

L'analisi fornisce un quadro rappresentativo dell'impatto delle ATMP nel prossimo futuro, dove le aree principalmente coinvolte saranno quelle oncologica e oncoematologica. Inoltre, poiché nella maggior parte dei casi le patologie in studio non sono rare, sarà una problematica individuare criteri oggettivi che permettano di identificare una sottopopolazione target.

Il settore delle ATMP è di grande interesse da parte delle istituzioni, infatti vede un'importante partecipazione dei finanziamenti pubblici o privati, anche se i principali sponsor restano le Aziende farmaceutiche. In Italia, la rilevanza dei finanziamenti pubblici è ancora limitata e nettamente inferiore rispetto allo scenario internazionale.

In Italia lo sviluppo clinico di terapie avanzate è un settore attivo che coinvolge centri di qualità ed esperti di alto livello: 24 studi hanno infatti coinvolto centri italiani, *in primis* Lombardia, Lazio ed Emilia-Romagna. L'esperienza di centri ed esperti italiani nell'utilizzo di terapie avanzate è un punto di partenza essenziale in previsione dell'impiego delle ATMP che accederanno al mercato nei prossimi anni.

3. IL PASSAGGIO DELLA TECNOLOGIA DALLA FASE DI RICERCA E SVILUPPO AL MERCATO: IL TECHNOLOGY TRANSFER

3. 1 COS'È IL TECHNOLOGY TRANSFER

A cura di Maria Luisa Nolli

Il Trasferimento Tecnologico (TT) viene definito come il processo che consente di valorizzare le scoperte scientifiche e trasformarle in prodotti, processi e tecnologie industriali. Si tratta di un passaggio fondamentale che consente lo sfruttamento economico dei risultati ottenuti dalla ricerca scientifica e la trasformazione di questi ultimi in innovazione.

Il trasferimento tecnologico accompagna tutta la filiera dello sviluppo di prodotti innovativi, siano essi farmaci, dispositivi medici, tecnologie e per ognuna delle fasi di questo cammino assume caratteristiche peculiari e appropriate per quel preciso passaggio. L'innovazione a sua volta può costituire la base di partenza per nuove idee e nuove innovazioni derivanti dal contributo superiore che altri individui o imprese possono apportare. Nasce così un vero e proprio circolo virtuoso per il quale l'innovazione genera nuova innovazione, con vantaggi non solo per chi la produce, ma anche per il territorio circostante e gli *stakeholder* diretti o indiretti coinvolti [4].

Poiché è provato che l'innovazione generi ricadute economiche significative in termini di fatturato, nuove aziende, posti di lavoro e, in generale, maggiore benessere per il territorio che ne ospita la natalità, a livello internazionale la competizione tra i territori per la creazione di condizioni "abilitanti" che favoriscano il processo del trasferimento tecnologico è sempre più intensa.

Tra i territori che per primi hanno adottato misure strategiche incentivanti l'innovazione occorre ricordare gli Stati Uniti che, con l'emanazione del Bayh-Dole Act e la conseguente eliminazione del Professor's Privilege, hanno portato le istituzioni pubbliche di ricerca a evolversi verso finalità tese alla trasformazione dell'innovazione in prodotto e verso lo sviluppo industriale, senza restare ancorate allo sviluppo della sola ricerca di base.

Il fenomeno, iniziato negli Stati Uniti, si è progressivamente esteso al Canada, alla Gran Bretagna e, in misura diversa, ad altri Paesi dell'Unione Europea [5]. Sono passati quasi 40 anni dall'emanazione del Bayh-Dole Act, ed il processo di trasferimento tecnologico nel tempo si è evoluto e affinato: si è passati dall'organizzazione di un insieme di attività tese alla protezione della proprietà intellettuale –Tech Transfer 1.0- alla disseminazione dell'innovazione –Tech Transfer 4.0-. Non più solo attività di copertura brevettuale e licensing, ma anche creazione di robusti programmi per la realizzazione di *startup*, fondi di *derisking, joint lab* pubblico privati… fino alla gestione della ricerca clinica traslazionale.

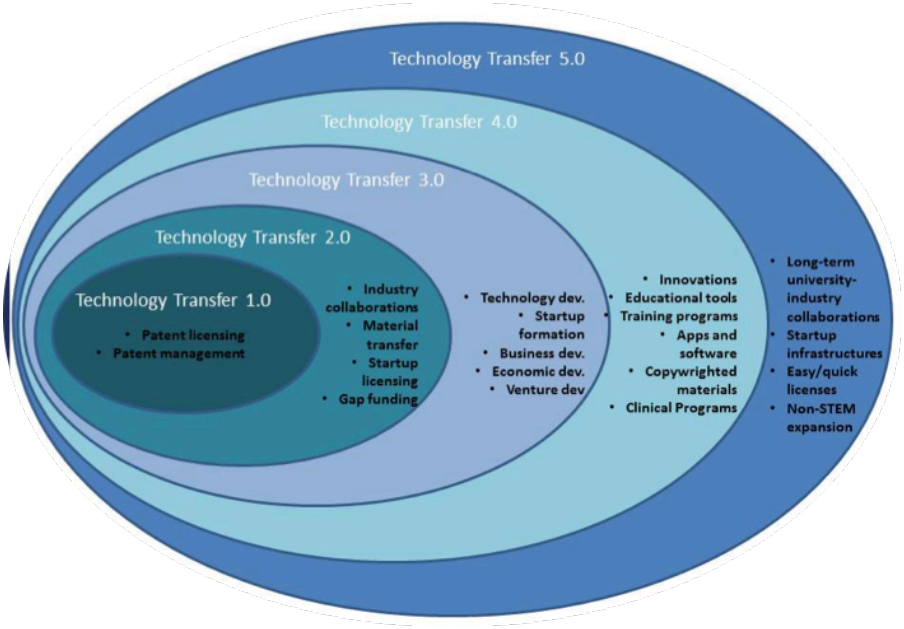
Un esempio tra tutti è la recente iniziativa 'Catapult Cell& Gene Therapy' costituita nel Regno Unito, una infrastruttura di ricerca che copre anche tutti gli aspetti che vanno dall'industrializzazione alla produzione e dall'ambito regolatorio fino all'accesso al mercato. Progettata per trasformare la capacità di innovazione del Regno Unito nell'area delle Terapie Avanzate, questa iniziativa contribuirà a guidare la *leadership* del Paese in quest'area scientifica e la futura crescita economica del Paese.

Per poter compiere il passaggio evolutivo descritto da Tech Transfer 1.0 a 4. 0, passaggio di notevole portata, le istituzioni pubbliche di ricerca hanno investito notevolmente nella formazione del personale e nella creazione di team multidisciplinari - con profili scientifici, marketing e legali - per la valorizzazione della ricerca. Inoltre, all'epoca dell'Amministrazione Obama, gli Stati Uniti si sono dotati di un *Chief Technology Officer* che riporta direttamente al Presidente, poiché parallelamente emerge sempre più l'importanza di avere una *governance* unica, forte e centralizzata della ricerca e della attività di innovazione se si vuole essere efficaci nella gestione

delle risorse e nell'attrazione delle stesse.

D'altra parte, il progresso scientifico è inarrestabile e nel panorama delle attività in corso nei Paesi più all'avanguardia si sta già delineando un sistema di Tech Transfer 5.0: un sistema basato su nuovi modelli di business, *in primis partnership* tra Accademia, Imprese e Investitori, e che esplori innovazioni afferenti ad aree anche non scientifiche.

Figura 11 Evoluzione del Technology Transfer, da 1.0 a 5.0 [6]



3.2 QUALI SONO LE DIMENSIONI IN ITALIA

A cura di Maria Luisa Nolli

In Italia la rete degli Uffici di Trasferimento Tecnologico (UTT) dedicati alle Scienze della Vita applicate alla salute umana si articola in un totale di 89 UTT, dei quali 54 afferiscono alle Università, 14 agli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), 2 agli Enti Pubblici di Ricerca (EPR –CNR ed ENEA) e i restanti 19 a soggetti misti [7].

Nessun UTT in Italia è dotato di massa critica adeguata in termini di risorse umane e finanziarie: si impiegano in media 3.7 addetti ad ufficio, per lo più impegnati in attività amministrative, contro gli 82 di Leuven, l'Università più innovativa in Europa, di cui il 50% si occupa esclusivamente di Trasferimento Tecnologico. Le risorse a disposizione degli UTT sono state pari a circa 10 milioni di euro per un importo medio pari a circa 324 mila euro, contro gli svariati milioni messi a *budget* dai singoli UTT esteri.

Sebbene i benefici del TT siano noti anche alle nostre latitudini, nel nostro Paese purtroppo persistono criticità strutturali, organizzative e culturali che ostacolano la trasformazione dei risultati della ricerca in valore: dalla frammentarietà della *governance* della ricerca nel nostro Paese alla mancanza di sinergia e coordinamento tra i diversi attori, dalla carenza di personale qualificato strutturato alla totale assenza di UTT in talune strutture ad alta intensità di ricerca. Sono dunque numerosi gli aspetti che necessitano di un intervento urgente.

In un mondo in cui oggi l'80% delle attività di R&S vengono condotte *extra-muros* e demandate in *outsourcing* ai centri di ricerca più all'avanguardia su tematiche sempre più specialistiche e di

nicchia, è prioritario promuovere la cultura del trasferimento tecnologico e dell'imprenditorialità.

Nonostante i numerosi aspetti del processo di TT da mettere ancora a punto, in Italia si registrano alcuni successi soprattutto nell'area delle ATMP: 3 dei 9 farmaci che hanno ricevuto approvazione all'immissione in commercio da parte di EMA provengono dalla ricerca italiana *(Tabella 3)*.

Tabella 3 ATMP frutto della ricerca italiana e centri italiani coinvolti negli studi. ** Da ClinicaTrials.gov*

ATMP	AZIENDA	Centri italiani negli studi clinici*
HOLOCLAR	Chiesi	Ospedale San Raffaele
STRIMVELIS	GSK	Tiget - San Raffaele (Milano)
ZALMOXIS	MolMed	Ospedale San Raffaele (Milano) Istituto Clinico Humanitas (Milano) Policlinico Monteluce (Perugia) Ospedale Civile di Pescara

Sono terapie paziente specifiche che rivoluzionano il concetto di farmaco. Non più compresse o somministrazioni parenterali classiche da assumere secondo il modello *one-fits-all*, ma, ad esempio, infusioni personalizzate di cellule, che dopo essere state prelevate dal paziente vengono espanse in coltura e/o modificate geneticamente.
Gli eccellenti risultati raggiunti dalla ricerca italiana, che ha saputo produrre successi così importanti nel campo delle terapie avanzate, appaiono ancora più straordinari se si considerano i limiti e le carenze del nostro sistema.

È su questa base che si rende necessaria la costante implementazione della ricerca per far sì che l'Italia continui a giocare un ruolo all'avanguardia in questo rinnovato filone della medicina che costituisce il futuro delle nuove terapie.

3.3 IL TECHNOLOGY TRANSFER DALLA RICERCA AL COMMERCIO: IL MODELLO EMILIA-ROMAGNA E IL SUCCESS CASE HOLOSTEM TA

Esistono diverse realtà di iniziative regionali a supporto del technology transfer, verrà di seguito riportata l'esperienza dell'Emilia-Romagna, che ha portato alla creazione di Holostem.

A cura di Maria Cecilia Maini

Nel panorama italiano, la Regione Emilia-Romagna è stata una delle prime regioni a definire un percorso di promozione, creazione e consolidamento di un sistema regionale delle attività di ricerca industriale, innovazione e trasferimento tecnologico e, per prima a livello nazionale, ha istituito un quadro normativo dedicato approvando la Legge Regionale n. 7 nel maggio del 2002.

La Legge Regionale è stata attuata tramite il Programma regionale per la ricerca industriale, l'innovazione e il trasferimento tecnologico (PRIITT), con ASTER, società consortile dell'Emilia-Romagna che dal 1985 promuove l'innovazione e il trasferimento tecnologico, come soggetto coordinatore. Fanno parte del PRIITT le 6 Università del territorio regionale, gli Enti pubblici nazionali di ricerca operanti in regione (CNR, ENEA, INFN) e il sistema regionale delle Camere di Commercio. Con la prima fase d'attuazione dal 2003 al 2008 si realizza una fase di *start-up* che vede prendere forma, sotto la leva degli incentivi pubblici, una rete di operatori, produttori e valorizzatori, della ricerca applicata e dell'innovazione. Da un lato il PRIITT introduce azioni a sostegno delle industrie che sviluppino progetti di ricerca industriali svolti in collaborazione con centri di ricerca pubblica e dall'altro incentiva la ricerca pubblica a creare laboratori capaci di

svolgere attività di ricerca applicata su tematiche tecnologiche rilevanti per il sistema produttivo regionale, quindi capaci altresì di fornire servizi e conoscenze tecnologiche in risposta ai fabbisogni delle imprese (accesso al finanziamento).

Di fatto, attraverso la leva dei finanziamenti pubblici, si ottiene un mutuo scambio di conoscenze e relazioni tra industrie e centri di ricerca che si è allargato e consolidato nel tempo anche grazie alla seconda (2008–2012) e terza fase (2012–2014) di attuazione del programma (*networking* tra scienza e industria consolidato). Queste fasi reiterano gli strumenti finanziari e gli obiettivi della prima fase, ma introducono alcuni nuovi elementi che richiedono un ulteriore sforzo di "maturazione" da parte del sistema, soprattutto quello della ricerca. Infatti, i laboratori di ricerca industriale devono soddisfare requisiti minimi di organizzazione e capacità di risposta alle esigenze delle imprese, in risposta ad una procedura di accreditamento che conferisce, nel momento in cui si adempie, una "*label*" di appartenenza alla Rete Alta Tecnologia dell'Emilia-Romagna.

Per tutto questo periodo, la Regione sostiene la ricerca realizzata dalle imprese, il consolidamento delle strutture di ricerca in particolare con le strutture della Rete dell'Alta Tecnologia, il rafforzamento della dimensione innovativa e della conoscenza delle imprese con particolare riferimento ad alcuni ambiti tematici di interesse e priorità strategiche regionale.

Nel contempo, ASTER come soggetto coordinatore della Rete si adopera per creare e fornire strumenti, servizi e iniziative che abbattano gli ostacoli allo sviluppo dei processi sopra citati, ad esempio:

- il Catalogo della ricerca, che presenta conoscenze e competenze dei laboratori della Rete;
- il *database* delle attrezzature, che consente di individuare strumenti e *facilities* aperti e a disposizione delle imprese;
- i *Technology Report*, che illustrano i risultati delle le esperienze operative e referenziate delle collaborazioni ricerca impresa.

La Regione insieme con ASTER si impegna a ridurre i rischi di fallimento del processo di trasferimento tecnologico anche sostenendo l'avvio, l'insediamento e lo sviluppo di nuove iniziative imprenditoriali in grado di promuovere nuova occupazione qualificata e innovazione nel sistema produttivo, operanti prioritariamente nel campo dei settori dell'alta tecnologia e delle industrie legate alla creatività.
Tra gli ambiti prioritari d'interesse regionale troviamo anche quello della salute e delle scienze della vita e proprio in questo settore troviamo alcuni esempi virtuosi di processi di trasferimento tecnologico conclusi con successo. Uno fra tutti, il caso di Holostem Terapie Avanzate con il suo

Success Case HOLOSTEM TA

2005

→ Prof. Ferrari riconosce nella Medicina Rigenerativa il futuro della medicina

→ pool di ricercatori e professori di fama internazionale nel campo delle cellule staminali e della terapia cellulare e genica (**laboratori di ricerca industriale ER**)

2008

→Centro di Medicina Rigenerativa (CMR), finanziato dalla **Fondazione Cassa di Risparmio di Modena** con oltre **13 milioni di €**

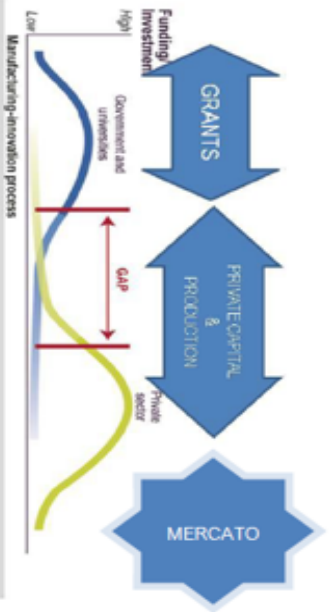
→nasce **HOLOSTEM TA**, spin off UNIMORE e Chiesi dedicato alla **rigenerazione di tessuti epiteliali ed alla produzione in GMP**.

2015

→ **Holoclar®** primo prodotto registrato in Europa basato su colture di cellule staminali limbari autologhe utilizzate per la ricostruzione dell'epitelio corneale.

2017

→ sperimentazione clinica di fase II per la terapia genica per la cura dell'Epidermolisi Bollosa (EB)



prodotto Holoclar, prima terapia avanzata a base di cellule staminali approvata e formalmente registrata al mondo.

Holostem TA nasce come *spin-off* universitario per volontà di un professore e medico visionario (Stefano Ferrari, Università di Modena e Reggio Emilia), un luminare della medicina rigenerativa (Michele De Luca, Università di Modena e Reggio Emilia) ed un industriale "filantropo" (Andrea Chiesi, Chiesi Group) con gli obiettivi di ridare la vista a persone che non vedono più o permettere ad un bambino malato e destinato a morte certa di diventare un adulto sano. Questi obiettivi ambiziosi scientificamente, ed estremamente elevati dal punto di vista umano, sono certamente leve importanti, ma non sufficienti per la perseveranza al raggiungimento del successo.

Soprattutto nel caso di sviluppo di terapie avanzate, il rischio di impresa è elevato e spesso incontra i *medical need* di comunità di pazienti ristrette. Holoclar, ad esempio, è una terapia prescrivibile per circa 1000 pz/anno in EU, quindi è ben lontano dall'essere un farmaco blockbuster con il quale Holostem TA possa permettersi di avere un ritorno di investimento rilevante.

Nel caso di successo di Holostem TA alcuni degli ingredienti fondamentali sono stati:

- ovviamente l'eccellenza scientifica e industriale dei protagonisti che hanno saputo integrare;
- professionalità specifiche e cultura imprenditoriale e attrarre *grant* e finanziamenti per le fasi di ricerca e sviluppo condotte all'interno delle strutture pubbliche di ricerca (Centro di Medicina Rigenerativa S. Ferrari, Università di Modena e Reggio Emilia e il Policlinico di Modena);
- la massa critica di risorse economiche pubbliche e private per infrastrutture specializzate e certificate GMP ;
- gli ingenti investimenti di Chiesi per finanziare le fasi di sviluppo e di ricerca clinica, laddove il finanziamento pubblico non poteva più intervenire.

La visione e la tenacia di queste persone hanno trovato linfa vitale nel contesto regionale, che era pronto ad accogliere e sostenere il loro ambizioso progetto perché:

- condivideva una visione ed una strategia per l'innovazione di medio-lungo periodo;
- aveva ormai consolidato un approccio sistemico al trasferimento tecnologico e alla *open innovation*.

3.4 IL TECHNOLOGY TRANSFER DALLA RICERCA AL COMMERCIO: L'ESEMPIO DI MOLMED

A cura di Riccardo Palmisano

MolMed nasce nel 1996 come spin off del polo universitario dell'Ospedale San Raffaele di Milano, su iniziativa di Claudio Bordignon, professore ordinario di Ematologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele, nel gruppo di ricercatori che validò la **prima terapia al mondo per il trattamento dell'ADA-SCID** liberando i "bambini nella bolla" costretti all'isolamento a causa di un'immunodeficienza congenita.

Nel 2008 MolMed (MLMD) si quota sulla Borsa di Milano ed è tuttora l'unica azienda del settore biotech quotata sul mercato MTA di Borsa Italiana.

Nel corso degli anni MolMed sviluppa un doppio modello di business, originale nell'ambito del settore, anche internazionale, basato su **due pilastri:** una pipeline proprietaria e la fornitura di servizi GMP per conto terzi.
La pipeline proprietaria di MolMed è diversificata in terapie geniche e cellulari in diverse fasi di avanzamento, clinico e preclinico, sia autologhe, ovvero basate sull'ingegnerizzazione delle cellule del sistema immunitario del paziente, sia allogeniche, basate sull'ingegnerizzazione di cellule di donatori e la nuova pipeline di CAR NK allogenici:

- **Zalmoxis®(TK)**, una terapia cellulare paziente specifica che consente il trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatori parzialmente compatibili in pazienti affetti da neoplasie

maligne ematologiche ad alto rischio, in assenza di immunosoppressione post-trapianto, attualmente in sperimentazione clinica di Fase III ma già autorizzata nel 2016 dalla Commissione Europea all'immissione condizionata al commercio (*Conditional Marketing Authorization*) per il mercato europeo;

- Il prodotto più avanzato, il **CAR-T CD44v6**, attualmente in avanzata fase di sviluppo preclinico, e con una domanda di sperimentazione nell'uomo già sottomessa alle autorità regolatorie, è potenzialmente efficace sia contro tumori ematologici sia contro alcuni tumori epiteliali solidi.
- La nuova pipeline di CAR si compone di terapie sia autologhe che allogeniche, queste ultime basate su cellule NK (Natural Killer), potenzialmente in grado di colpire tumori solidi e liquidi.

Il secondo pilastro è rappresentato dalla CDMO (Contract Development & Manufacturing Organization), in grado di fornire servizi di sviluppo e produzione GMP per conto terzi con clienti sia nazionali che, soprattutto, internazionali tra cui primarie società bio-farmaceutiche.
La Società possiede infatti due unità produttive per una superficie totale superiore ai 5000 metri quadri, dove si svolgono tutte le attività di ricerca, sviluppo e produzione, sia per i prodotti proprietari che per terze parti. Le facility di MolMed sono peraltro le uniche autorizzate in Europa per la produzione di terapie geniche ex-vivo.
L'azienda impiega circa 200 dipendenti, di cui il 75% di area scientifica, dalla ricerca di base allo sviluppo clinico e regolatorio, passando per sviluppo, quality, produzione eccetera.
www.molmed.com

3.5 STORIA DELLE RECENTI ACQUISIZIONI E ACCORDI TRA AZIENDE, RELATIVI ALLE ATMP

Nel caso delle ATMP, molto più che per i farmaci "tradizionali", giocano un ruolo chiave gli accordi/partnership tra Centri di Ricerca, start – up e aziende multinazionali, soprattutto nelle prime fasi di sviluppo dove il rischio di impresa è elevato e dove la velocità del processo, tipica delle piccole organizzazioni, è un fattore competitivo molto vantaggioso Infatti, singoli Centri o le singole start-up possono non avere la forza di portare a termine lo sviluppo del farmaco fino alla commercializzazione.
Questo è vero sia per le ATMP di origine industriale (es. l'acquisizione di Kite da parte di Gilead, o la partnership Celgene – bbb), sia per le ATMP prodotte da singoli Centri (es la partnership San Raffaele-Molmed - Orchard)) (Tabella 4).

Tabella 4 Principali acquisizioni e accordi relativi alle ATMP. *CAR-T per neoplasia ematologiche

PRODOTTO/PORTFOLIO	ANNO	IMPORTO	ACQUISIZIONE/ACCORDO
HOLOCLAR	2008	N/A	Fondazione di Holostem Terapie Avenzate: Spin off dell'Università di Modena e Reggio Emilia (presso il Centro di Medicina Rigenerativa 'Stefano Ferrari') e Chiesi Farmaceutici Spa [8].
IMLYGIC	2011	1 miliardo $	BioVex è stata acquisita da Amgen [9].
BB2121*	2013	225 milioni $/prodotto	Celgene ha raggiunto un accordo di collaborazione con bluebird bio per lo sviluppo di CAR-T [10, 11].
ZALMOXIS	2017	45,3 milioni €	Dompé ha ottenuto da MolMed un accordo esclusivo di licenza (15 anni) per la commercializzazione di Zalmoxis in EU, Svizzera, Turchia e Australia. Il contratto è stato risolto di comune accordo per cambiamenti nella visione strategica di Dompé [12, 13].
YESCARTA	2017	11.9 miliardi $	Kite è stata acquisita da Gilead [14].
ALOFISEL	2018	520 milioni €	TiGenix è stata acquisita da Takeda [15].
LUXTURNA	2018	170 milioni $	Novartis ha ottenuto da Spark Therapeutics i diritti per sviluppo, registrazione e commercializzazione di Luxturna al di fuori degli US. I diritti per Luxturna negli US restano a Sp.Th. [16].
TERAPIE GENICHE per la SMA	2018	8,7 miliardi $	AveXis è stata acquisita da Novartis [17, 18].
JCAR*	2017	9 miliardi $	Juno Therapeutics è stata acquisita da Celgene [19].
STRIMVELIS E PORTFOLIO TERAPIA GENICA PER MALATTIE RARE	2018	19,9% delle quote di Orchard e una posizione nel Consiglio di Amministrazione	GSK ha ceduto il portfolio a Orchard Therapeutics perché il nuovo CEO ha rivisto il focus della società, considerando le malattie rare non strategiche [20].

4. DALL'INDUSTRIA AL MERCATO: PROCESSO DI APPROVAZIONE E STATUS DELLE ATMP IN USA ED EU

Quando si parla di terapie avanzate è importante sottolineare che non esiste una definizione univoca di ATMP, ma che questa può essere più o meno stringente in funzione dell'autorità regolatoria in esame. Verranno riportati in questa sezione definizioni e processo autorizzativo per l'Unione Europea (EU) e gli Stati Uniti d'America (USA) che sebbene non abbiano ripercussioni dirette sul nostro Paese, sono spesso indicativi di cosa arriverà sul mercato europeo.

4.1 DEFINIZIONE E PROCESSO APPROVATIVO DELLE ATMP IN US

Definizione

La definizione di ATMP dell'agenzia regolatoria americana, la Food and Drug Administration (FDA), è più ampia rispetto a EMA:

*"Cellular therapy products (that) include c**ellular immunotherapies and other types of both autologous and allogeneic cells for certain therapeutic indications, including adult and embryonic stem cells.** Human gene therapy refers to products that introduce genetic material into a person's DNA to replace faulty or missing genetic material, thus treating a disease or abnormal medical condition"* [21].

(Prodotti di terapia cellulare che includono immunoterapie cellulari e altri tipi di cellule autologhe e allogeniche per determinate indicazioni terapeutiche, tra cui cellule staminali embrionali e adulte. La terapia genica umana si riferisce a prodotti che introducono materiale genetico nel DNA di un individuo per rimpiazzare materiale genetico difettivo o mancante, trattando una malattia o una condizione medica anomala).

Processo autorizzativo

Il processo di approvazione all'immissione in commercio segue la Biologics license applications (BLAs), regolata da 21 CFR 600 – 680 e valutata del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) della Food and Drug Administration (FDA) e può essere diviso in 5 fasi: i) verifica della sottomissione e pianificazione della fase di revisione; ii) revisione; iii) incontro della Advisory Committee (se necessario); iv) Action phase; v) Post-Action Phase [22-27].

In fase di verifica della sottomissione e pianificazione, il *Document Control Center* (DCC) processa la richiesta elettronica e la notifica all'ufficio di competenza. Qui il *Regulatory Project Manager* (RPM) notifica al Supervisore di competenza la ricezione della richiesta, il quale a sua volta notifica i nominativi dei *Review Committee Members* (RCM) che comprenderanno, in funzione dei singoli casi, revisori propri dell'ufficio (*Clinical Reviewer, Clinical Pharmacology Reviewer, Toxicology Reviewer, Developmental Toxicology Reviewer, Chemistry, Manufacturing, and Controls CMC), revisori dell'ufficio di Compliance e Qualità dei Biologici (Office of Compliance and Biologics Quality, OCBQ*), revisori dell'Ufficio di Biostatistica ed Epidemiologia (*Office of Biostatistics and Epidemiology; OBE*), un revisore di farmacologia animale, un Ispettore CMC, un esperto per l'etichettatura e, se necessario, consulenti esterni di altri centri. In questa fase la Commissione valuta l'ammissibilità e completezza della domanda, quali ispezioni GMP e GLP sono necessarie pre-approvazione e pianifica la linea d'azione. Il RPM è responsabile della gestione burocratica del processo, come l'inserimento dei RCM nel sistema elettronico, la gestione del sistema elettronico stesso, la calendarizzazione delle riunioni dei RCM e la verifica dei pagamenti avvenuti da parte del richiedente [22-27].

In fase di revisione, la Commissione finalizza la valutazione della domanda e dei dati addizionali sottomessi dal richiedente su richiesta della Commissione o in maniera autonoma. Questa fase prevede più incontri della Commissione, tra cui la riunione di mezzo ciclo e quella di fine ciclo. La riunione di mezzo ciclo è una riunione interna di aggiornamento sullo stato di avanzamento dei lavori di revisione e discussione degli elementi chiave per area. L'Azienda non partecipa alla riunione, ma viene avvisata telefonicamente dello status della domanda. Nella riunione di fine

ciclo al contrario anche l'Azienda è invitata a partecipare [22-27].
In circostanze particolari, ad esempio se il farmaco da valutare è un first in class, se gli endpoint degli studi sono endpoint surrogati nuovi, in caso di problematiche rilevanti di efficacia e sicurezza o per valutazioni sul ruolo del farmaco nella salute pubblica, può essere richiesto il parere di una Advisory Committee (AC) che può richiedere all'Azienda dati addizionali [22-27].
Parallelamente alla fase di valutazione, i siti produttivi vengono ispezionati per GMP e GLP e vengono analizzati i campioni pe il rilascio del lotto [22-27].

Nella fase di *Action*, i risultati dei lavori di revisioni vengono integrati per una visione omnicomprensiva del farmaco (efficacia, sicurezza, qualità, *risk management plan*, attività *post-marketing*), per una decisione preliminare sulle azioni regolatorie e per la finalizzazione del labeling del farmaco. In caso il Supervisore non concordi con l'esito della revisione primaria, è necessaria una revisione secondaria. L'esito viene comunicato all'Azienda tramite lettera e, in caso di approvazione il *Summary Basis of Regulatory Action* (SBRA), revisionato dalla Commissione e firmato dal Direttore dell'Ufficio [22-27].
La fase post-action è una fase di valutazione del processo, identificando gli aspetti che potrebbero beneficiare di una futura implementazione [22-27].

Nel caso specifico delle ATMP, l'ufficio competente è l'Ufficio per Tessuti e Terapie Avanzate ***(Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT)*** che regola terapie geniche, vaccini antitumorali, xenotrapianti, cellule staminali, tessuti umani per trapianti, prodotti combinati, tessuti bioingegnerizzati e alcuni dispositivi medici [28].

Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee, ha il compito di valutare i dati di efficacia, sicurezza e appropriatezza d'uso di cellule/tessuti umani, terapie geniche e xenotrapianti impiegati nel trattamento o prevenzione di patologie umane o in ambito della medicina rigenerativa e di fornire un parere alla Commissione [29].
La valutazione di un nuovo farmaco dura 10 mesi, tuttavia il processo può essere ridotto a 6 mesi in caso di designazione di *Priority Review*, per farmaci che, se approvati, porterebbero significativi miglioramenti nella sicurezza o efficacia del trattamento, diagnosi o prevenzione di condizioni gravi rispetto alle terapie standard [30].

4.2 DEFINIZIONE E PROCESSO APPROVATIVO DELLE ATMP IN EU

Definizione
La definizione di terapie avanzate segue il Regolamento (CE) N. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 [31]. Tale regolamento "fissa le norme specifiche riguardanti l'autorizzazione, la supervisione e la farmacovigilanza dei medicinali per terapie avanzate".

Sono considerate terapie avanzate:

- Le *gene therapies*, ovvero farmaci che contengono come sostanze attive acidi nucleici ricombinanti atti a regolare, riparare, rimpiazzare, aggiungere o togliere sequenze geniche o il cui effetto terapeutico/ profilattico/ diagnostico è direttamente correlato alla sequenza nucleica ricombinante o al prodotto della sua espressione;
- Le *somatic cell therapy medicinal products*: cellule che hanno acquisito caratteristiche biologiche d'interesse o particolari proprietà fisiologiche tramite manipolazioni sostanziali e impiegate in funzioni diverse da quelle originarie;
- I *tissue engineered products*: tessuti impiegati prevalentemente nella chirurgia rigenerativa e sostitutiva, ottenuti coltivando cellule su *scaffold* tridimensionali di diversa natura. I prodotti costituiti esclusivamente da tessuti umani/animali non vitali, i prodotti che non contengono cellule/tessuti vitali e i prodotti la cui azione principale non è farmacologica, immunologica o metabolica sono esclusi da questa definizione. Anche per i tessuti, vale il requisito delle manipolazioni sostanziali.

Non appartengono alle manipolazioni sostanziali: taglio, macinazione, sagomatura, centrifugazione, immersione in soluzioni antibiotiche o antimicrobiche, sterilizzazione, irradiazione, separazione, concentrazione o purificazione cellulare, filtrazione, liofilizzazione, congelamento, crioconservazione, vetrificazione.

Tabella 5 Confronto tra la definizione di terapie avanzate in EU e in US.

USA	EU
Prodotti di terapia cellulare che includono immunoterapie cellulari e altri tipi di cellule autologhe e allogeniche per determinate indicazioni terapeutiche, tra cui cellule staminali embrionali e adulte. La terapia genica umana si riferisce a prodotti che introducono materiale genetico nel DNA di un individuo per rimpiazzare materiale genetico difettivo o mancante, trattando una malattia o una condizione medica anomala.	Sono considerate terapie avanzate: • Le gene therapies, ovvero farmaci che contengono come sostanze attive acidi nucleici ricombinanti atti a regolare, riparare, rimpiazzare, aggiungere o togliere sequenze geniche o il cui effetto terapeutico/ profilattico/ diagnostico è direttamente correlato alla sequenza nucleica ricombinante o al prodotto della sua espressione. • Le somatic cell therapy medicinal products: cellule che hanno acquisito caratteristiche biologiche d'interesse o particolari proprietà fisiologiche tramite manipolazioni sostanziali e impiegate in funzioni diverse da quelle originarie. • I tissue engineered products: tessuti impiegati prevalentemente nella chirurgia rigenerativa e sostitutiva, ottenuti coltivando cellule su scaffold tridimensionali di diversa natura. I prodotti costituiti esclusivamente da tessuti umani/animali non vitali, i prodotti che non contengono cellule/tessuti vitali e i prodotti la cui azione principale non è farmacologica, immunologica o metabolica sono esclusi da questa definizione. Anche per i tessuti, vale il requisito delle manipolazioni sostanziali.

Processo autorizzativo

In EU, tutte le terapie avanzate vengono autorizzate da EMA tramite procedura centralizzata. Data la complessità delle ATMP e la necessità di personale altamente specializzato e competente nella valutazione dei farmaci, il Regolamento (CE) N. 1394/2007 ha istituito il ***Committee for Advanced Therapies (CAT)***. La commissione ha il compito di valutare qualità, efficacia e sicurezza per le terapie avanzate che richiedono l'immissione in commercio e di formulare un parere, ad unanimità o maggioranza, da inviare al *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) per il parere finale.

Il CAT è costituito da 5 membri del CHMP (con supplenti) provenienti da 5 stati membri, un membro (e un supplente) per ogni Stato membro non rappresentato tra i membri designati dal CHMP, quattro membri (e quattro supplenti) designati dalla Commissione, due in rappresentanza della professione medica e due in rappresentanza delle associazioni di pazienti. I supplenti rappresentano e votano per conto dei membri in loro assenza. Oltre a formulare un parere sull'autorizzazione di un ATMP, il CAT ha compiti di consulenza scientifica per il CHMP o su richiesta della Commissione e può essere interpellato per la richiesta di classificazione come ATMP prima della domanda di autorizzazione di un farmaco. Tale classificazione non è obbligatoria per l'azienda e può essere richiesta anche in fase di ricerca preclinica. I criteri impiegati nella classificazione delle ATMP sono indicati in un position paper ad hoc del CAT [3].

Una volta ottenuta l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio in Europa, il farmaco deve seguire le procedure nazionali per ottenere rimborsabilità e prezzo in ciascun Paese membro. In Italia le ATMP sono considerate farmaci e pertanto seguono il medesimo iter dei farmaci "classici", non sono previsti, allo stato attuale, percorsi *ad hoc*.

Tabella 6 Funzioni e attività di CAT e CHMP a confronto [32, 33].

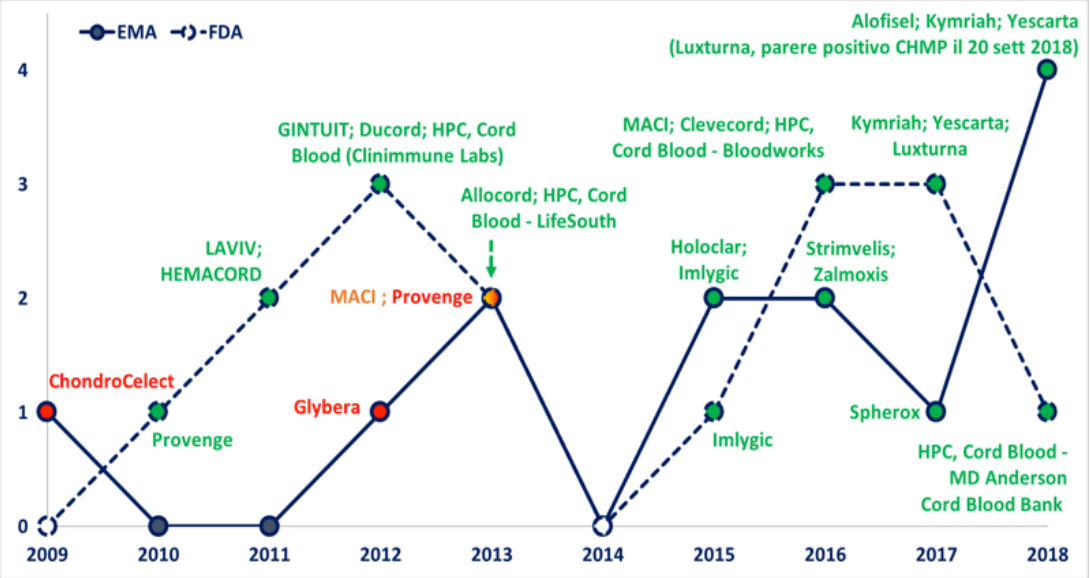
CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)	CAT (Committee for Advanced Therapies)
• Esprime un parere sulle applicazioni di AIC, valutando qualità, sicurezza ed efficacia dei relativi farmaci; • Valuta modificazioni o estensioni di AIC esistenti; • Considera le raccomandazioni della PRAC (commissione che valuta i rischi di farmacovigilanza) sulla sicurezza dei farmaci in commercio e, se necessario, raccomanda alla Commissione Europea modificazioni, sospensione o ritiro di un'AIC. • Valuta farmaci autorizzati a livello nazionale per i quali viene richiesto a EMA di esprimere una posizione armonizzata per l'Europa • Supporta scientificamente le aziende di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci • Prepara linee guida scientifiche e regolatorie per le aziende che devono richiedere un'AIC • Coopera con i partner internazionali sull'armonizzazione delle richieste regolatorie	• Esprime un'opinione in materia di qualità, sicurezza ed efficacia sulle applicazioni di AIC sottomesse a EMA riguardanti le ATMP, che viene presa in considerazione dalla CHMP per l'espressione dell'opinione finale; • Su richiesta del Direttore Esecutivo di EMA o della Commissione Europea, prepara un'opinione su qualsiasi questione scientifica legata alle ATMP. • Contribuisce all'analisi di certificazione della qualità e dei dati non-clinici delle piccole-medie aziende che sviluppano le ATMP • Fornisce raccomandazioni scientifiche sulla classificazione delle ATMP • Collabora con il SAWP (Scientific Advice Working Party), fornendo consigli scientifici • Prende parte a qualsiasi procedura di rilascio di consigli sulla conduzione di follow-up di efficacia, sulla farmacovigilanza o sul sistema di risk-management relativi alle ATMP • Garantisce assistenza scientifica nello sviluppo di qualsiasi documento legato alla regolamentazione sulle ATMP • Supporta scientificamente iniziative Comunitarie legate allo sviluppo di farmaci innovativi e i programmi di lavoro dei CHMP Working Parties • Sviluppa documenti guida, contribuisce ai progetti che coinvolgono più commissioni, lavora sulle procedure richieste per le ATMP e organizza i workshop scientifici

4.3 CONFRONTO SULLO STATUS DELLE ATMP APPROVATE IN EU VS USA

Complessivamente, a settembre 2018 sono state approvate 12 ATMP da EMA e 16 dall'FDA, è importante notare che, date le differenti definizioni di ATMP delle due agenzie, le terapie approvate da EMA e FDA non sono le medesime e coincidono solo in un numero limitato di casi. Nel caso di EMA, la prima ATMP approvata è ChondroCelect che ha ottenuto l'AIC europea nel 2009. Dei 12 prodotti approvati da EMA, tutti quelli con AIC precedente al 2015 sono stati ritirati dal commercio (ChondroCelect; Provenge e Glybera) o sospesi (MACI) e sono pertanto 8 i prodotti con AIC valida e commercializzabili. Alofisel, Kymriah e Yescarta sono le ultime ATMP approvate da EMA, Luxturna ha ottenuto il parere positivo del CHMP il 20 settembre 2018 e il rilascio dell'AIC è atteso entro la fine del 2018.
Nel caso dell'FDA, non è possibile risalire alla prima ATMP autorizzata poiché l'agenzia, a differenza di EMA, non tiene traccia dei prodotti autorizzati e poi ritirati. Certamente questa è precedente alla prima autorizzata da EMA poiché è stato possibile risalire a CARTICEL, approvata nel 1997 e solo recentemente cancellata dalla lista delle ATMP approvate pubblicata online da OTAT sul sito dell'Agenzia. La lista comprende 16 prodotti, di cui Provenge è il meno recente (2010). Un'altra importante differenza con EMA è l'inclusione tra le ATMP dei prodotti HCP cord blood (n=8) che non rientrano nella definizione europea di ATMP.

5 ATMP sono state approvate da entrambe le agenzie: Provenge (ritirata in EU), MACI (sospesa in EU), Imlygic e le CAR-T Kymriah e Yescarta. Come anticipato, a queste potrebbe unirsi Luxturna che è stata approvata dall'FDA il 19 dicembre 2017 ed è in fase di valutazione del CAT. Le terapie geniche Glybera (la prima approvata da EMA, 2012), Strimvelis e Zalmoxis non hanno chiesto l'autorizzazione FDA. È interessante notare che le CAR-T sono identificate dall'FDA come terapie geniche, mentre rientrano nella definizione europea di terapie cellulari.

Figura 12 ATMP approvate in EU ed US per anno e status (aggiornamento 23 novembre 2018)



ATMP	PA	AZIENDA	AIC EU	Autorizzazione FDA
ALLOCORD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	/	30/05/2013
ALOFISEL	Darvadstrocel	Takeda Pharma A/S	23/03/2018	/
CHONDROCELECT	Cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espanse *ex-vivo* ed esprimenti proteine marker specifiche	TiGenix N.V.	05/10/2009 (ritirato)	/
CLEVECORD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	Cleveland Cord Blood Center	/	01/09/2016
DUCORD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	Duke University School of Medicine	/	04/10/2012
GINTUIT	Cheratinociti allogenici e fibroblasti coltivati in collagene bovino	Organogenesis Incorporated	/	09/03/2012
GLYBERA	Alipogene tiparvovec	uniQure biopharma B.V.	25/10/2012 (ritirato)	/
HEMACORD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	New York Blood Center	/	2011
HOLOCLAR	Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex-vivo* e contenenti cellule staminali	Chiesi Farmaceutici S.p.A	17/02/2015	/
HPC, CORD BLOOD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	/	24/05/2012
HPC, CORD BLOOD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	/	13/06/2013
HPC, CORD BLOOD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	Bloodworks	/	26/01/2016
HPC, CORD BLOOD	Hematopoietic Progenitor Cell (HCP) Cord Blood	MD Anderson Cord Blood Bank	/	21/06/2018
IMLYGIC	Talimogene laherparepvec	Amgen	16/12/2015	27/10/2015
KYMRIAH	Tisagenlecleucel	Novartis Pharmaceuticals Corporation	23/08/2018	30/08/2017
LAVIV	Azficel-T	Fibrocell Technologies	/	21/06/2011
LUXTURNA	Voretigene neparvovec	Spark Therapeutics, Inc	CHMP 20/07/18	19/12/2017
MACI	Condrociti autologhi caratterizzati, coltivati e applicati su matrice	Vericel Denmark ApS	27/06/2013 (sospeso)	13/12/2016
PROVENGE	Cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)	Dendreon UK Ltd	06/09/2013 (ritirato)	29/04/2010
SPHEROX	Sferoidi di condrociti autologhi associati a matrice umana	CO.DON AG	10/07/2017	/
STRIMVELIS	Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ che contiene cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana	GlaxoSmithKline Trading Services Limited	26/05/2016	/
YESCARTA	Axicabtagene ciloleucel	Kite Pharma, Incorporated	23/08/2018	18/10/2017
ZALMOXIS	Linfociti T allogenici geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso (ΔLNGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)	MolMed SpA	18/08/2016	/

5. ACCESSO, PREZZO E RIMBORSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Nonostante l'autorizzazione centralizzata delle ATMP, il reale accesso dei farmaci segue la regolamentazione di ciascuno Stato membro. Nel presente capitolo verranno messi a confronto accesso, prezzo e rimborsabilità delle ATMP in alcuni dei principali Paesi europei, Regno Unito, Francia, Germania e Spagna. L'Italia verrà trattata in una sezione dedicata.

È importante notare che anche l'accessibilità ai documenti ufficiali differisce da Paese a Paese; ad esempio l'accesso alla Lauer-Taxe (la lista dei medicinali approvati in Germania e relativi prezzi) è limitato ad aziende con sede legale in Germania, non tutte le informazioni sono quindi disponibili per ogni Paese.

Tabella 7 ATMP approvate in EU e Paese in cui sono state sviluppate (aggiornamento 23 novembre 2018)

ATMP	AIC EU	AZIENDA	PAESE	INDICAZIONE
HOLOCLAR	Febbraio 2015	Chiesi		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 mm2 di tessuto limbare non danneggiato.
IMLYGIC	Dicembre 2015	Amgen		Trattamento di 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
STRIMVELIS	Maggio 2016	GSK-Telethon		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
ZALMOXIS	Agosto 2016	MolMed		Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio
SPHEROX	Luglio 2017	Co.Don		Riparazione di difetti della cartilagene articolare sintomatici del condilo femorale o della patella del ginocchio (International Cartilage Repair Society [ICRS] grado III o IV) con dimensione del danno fino a 10 cm2 negli adulti
ALOFISEL	Marzo 2018	Takeda Pharma A/S		Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/moderata, quando le fistole mostrano una risposta inadeguata ad almeno un trattamento convenzionale o con farmaci biologici
KYMRIAH	Agosto 2018	Novartis		Trattamento di: • Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è 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
YESCARTA	Agosto 2018	Gilead		Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica.
LUXTURNA	Settembre 2018 (CHMP)	Spark Ther.		Trattamento delle distrofie retiniche causate da una mutazione del gene RPE65

5.1 "STATUS" DELLE ATMP NEL REGNO UNITO

Nel Regno Unito i soggetti preposti alla valutazione dei farmaci ai fini della raccomandazione sono il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e lo Scottish Medicine Consortium.

La valutazione si basa, tra gli altri aspetti, sul Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (RICE o ICER). NICE ha fissato, anche se non esplicitamente un valore-soglia £20.000-30.000/QALY [34].

Di seguito è riportato lo status di approvazione delle ATMP valutate dal NICE (aggiornato al 23 novembre 2018):

ATMP	STATUS	DATA DOCUMENTO
HOLOCLAR [35]	Ha ottenuto la rimborsabilità a un prezzo ex-factory di £80.000 per occhio, tasse escluse. L'Azienda ha negoziato sconti confidenziali sul prezzo ex-factory. La copertura da parte del National Health Service (NHS) è l'imitata all'impiego di Holoclar nel trattamento di un singolo occhio, il trattamento di entrambi gli occhi è possibile solo negli studi sperimentali	7 luglio 2017
IMLYGIC [36]	Ha ottenuto la rimborsabilità a un prezzo ex-factory di £1.670 per fiala, tasse escluse. L'Azienda ha negoziato sconti confidenziali sul prezzo ex-factory. Imlygic è fornito dal NHS solo nei casi in cui l'immunoterapia non sia applicabile.	7 luglio 2017
STRIMVELIS [37]	Ha ottenuto la rimborsabilità al prezzo ex-factory €594,000 a paziente (£505.000 tasse escluse). Poiché l'unico centro produttivo è a Milano (San Raffaele), il NHS si assume le spese di ospedalizzazione dei pazienti, negoziate con il Centro (cross-boarder)	28 dicembre 2017
ZALMOXIS	Non sono disponi bili documenti relativi al farmaco	
SPHEROX [38]	Ha ottenuto la rimborsabilità a un prezzo ex-factory di £10.000 per cultura per paziente, costi delle cellule e di trasporto inclusi. Sono stati negoziati sconti confidenziali. La copertura da parte dell'NHS è limitata a pazienti senza storia pregressa di interventi chirurgici di riparazione delle articolazioni, il danno osteoartritico è minimo e l'area da trattare è superiore a 2cm2	12 gennaio 2018
ALOFISEL [39]	La procedura è ancora in corso, la decisione finale è attesa per il 9 gennaio 2019. Invia preliminare, il NICE ha ritenuto di non raccomandare il farmaco per l'utilizzo da parte del NHS al prezzo di £13.500 a fiala, ovvero £54.000 per la terapia completa (4 fiale), a causa dell'incertezza sul rapporto di costo-efficacia.	1 novembre 2018
KYMRIAH [40, 41]	Al prezzo di £282.000 (ex-factory, tasse escluse e sconti confidenziali esclusi) Kymriah ha ottenuto la rimborsabilità per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LAL), ma non per il DLBCL. La procedura non è tuttavia ancora conclusa. Per la LAL, il farmaco è stato inserito nel Cancer Drugs Fund. Si stimano 25-30 pazienti.	
YESCARTA [42]	Al prezzo di £300.000 (ex-factory, tasse escluse e sconti confidenziali esclusi) Yescarta ha ottenuto la rimborsabilità da parte della NHS e l'inserimento nel Cancer Drugs Fund per circa 200 pazienti con DLBCL.	7 luglio 2017
LUXTURNA	Non sono ancora disponibili informazioni sulla procedura	

5.2 "STATUS" DELLE ATMP IN FRANCIA

In Francia, caratterizzata da un sistema assicurativo sociale, l'azienda può richiedere alla Haute Autorité de Santé (HAS) che il farmaco venga incluso nella lista dei farmaci rimborsati e all'interno di HAS la Commission de la Transparence (CT) valuta il beneficio del farmaco (Service Médical Rendu, SMR) che incide sulla percentuale di copertura da parte dell'assicurazione (0-100%), deciso dalle Casse Mutue francesi e il beneficio clinico aggiunto rispetto alle terapie esistenti (Amélioration du Service Medical Rendu; ASMR). ASMR può avere un valore da I (miglioramento maggiore) a V (nessun miglioramento) e ha influenza sul prezzo del farmaco che viene negoziato dalla Comité économique des produits de santé (CEPS), direttamente per ASR IV e V o dopo valutazione medico-economica della Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) per i farmaci con ASMR I-III o con impatto economico, organizzativo o sulla cura del paziente significativo [43-46].

Nessuna delle terapie avanzate approvate in EU è disponibile sul database nazionale dei farmaci e per nessuno è disponibile il prezzo (aggiornato al 23 novembre 2018).

ATMP	STATUS	DATA DOCUMENTO
HOLOCLAR [47, 48]	La CT ha attribuito un SMR importante, un ASMR IV (minore) e ha proposto un tasso di rimborso del 65% è stato inserito nella "liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités" (farmaci vendibili alle strutture ospedaliere)	20 luglio 2016 9 settembre 2016
IMLYGIC	non sono disponi bili documenti relativi al farmaco	
STRIMVELIS [49]	è stato classificato nella "list I des substances vénéneuses" (farmaci soggetti a prescrizione medica e che possono essere dispensati unicamente per il periodo di trattamento). Non sono disponibili ulteriori informazioni	30 agosto 2017
ZALMOXIS [50]	l'HAS ha ritenuto il farmaco non eleggibile alla valutazione medico-economica del CEESP, per mancanza di impatto significativo sulla spesa dell'Assurance Maladie	21 marzo 2018
SPHEROX [51]	è stato classificato nella "list I des substances vénéneuses". Non sono disponibili ulteriori informazioni	14 maggio 2018
ALOFISEL [52]	l'HAS ha ritenuto il farmaco non eleggibile alla valutazione medico-economica del CEESP, per mancanza di impatto significativo sulla spesa dell'Assurance Maladie.	11 luglio 2018
KYMRIAH [53, 54]	l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ha attribuito l'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU), ovvero l'autorizzazione all'utilizzo di un medicinale che non ha ancora l'AIC. Kymriah sarà inoltre oggetto della valutazione economica.	20 luglio 2018
YESCARTA [55, 56]	Ha ottenuto l'ATU Yescarta sarà oggetto della valutazione economica	17 luglio 2018 29 agosto 2018
LUXTURNA [57]	Ha ottenuto l'ATU	19 ottobre 2018

5.3 "STATUS" DELLE ATMP IN GERMANIA

In accordo con l'Atto di Riforma del Mercato dei Prodotti Medicinali (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz, AMNOG) in vigore dal 2011, il prezzo di un nuovo farmaco è libero nel primo anno di commercializzazione. Nel frattempo, l'azienda deve negoziare con l'Associazione Federale dei Fondi di Assicurazione Sanitaria Statale (GKVSpitzenverband, GKV-SV) il prezzo rimborsato dall'assicurazione statale, tramite l'applicazione di uno sconto.

Nello specifico, entro tre mesi dall'AIC del farmaco il Comitato Federale Congiunto (Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA) ne valuta il valore aggiunto rispetto al comparator, in funzione della documentazione sottomessa dall'azienda. La valutazione è pubblica e aperta a consultazione e commenti. Dopo altri 3 mesi il G-BA pubblica una risoluzione (sull'entità del beneficio aggiunto, sui pazienti candidabili…) sulla base della valutazione e delle audizioni ed entro 6 mesi l'azienda negozia il prezzo con GKV-SV. In caso di decisione negativa del G-BA sul valore aggiunto, il farmaco può essere incluso in un sistema di prezzi di riferimento, entro 6 mesi dal lancio [58, 59]. (aggiornato al 23 novembre 2018).

ATMP	STATUS	DATA DOCUMENTO
HOLOCLAR [60]	Il G-BA ha deliberato che holoclar non sia soggetto alla valutazione dell'AMNOG per i nuovi farmaci, ma che debba essere considerato un nuovo metodo di trattamento (§§ 135 Abs. 1und/oder 137c SGB V). Holoclar è pertanto rimborsato come DRG.	5 marzo 2015
IMLYGIC [61]	Il G-BA ha ritenuto che, sulla base dei dati fornito dall'azienda, non sia dimostrato un valore aggiuntivo del farmaco rispetto ai comparator. Il G-BA ha stimato la numerosità di pazienti potenzialmente candidabili: • Prima linea per pazienti con la mutazione BRAF-V600 (stadio IIIB, IIIC e IVM1a): 35-100 • Prima linea per pazienti wild-type per BRAF-V600 (stadio IIIB, IIIC e IVM1a): 40-120 • Pazienti pretrattati: 300-450 Il prezzo annuale della terapia è compreso tra 72.287,80€ e 289.151,20€*.	15 dicembre 2016
STRIMVELIS	Non sono disponibili informazioni	
ZALMOXIS [62]	Il G-BA ha ritenuto che il valore aggiunto di Zalmoxis non sia stimabile. Il G-BA ha stimato la numerosità di pazienti potenzialmente candidabili in 100-140 pazienti. Il costo terapia annuale per paziente compreso tra 189.474,78 € e 757.899,12 €*.	5 luglio 2018
SPHEROX [63]	Non è stato soggetto alla valutazione dell'AMNOG in quanto considerato nuovo metodo di trattamento (§§ 135 Abs. 1und/oder 137c SGB V). E' pertanto rimborsato come DRG	6 luglio 2017
ALOFISEL [64]	Il G-BA ha ritenuto che il valore aggiunto di Alofisel non sia stimabile. Il G-BA ha stimato la numerosità di pazienti potenzialmente candidabili in 90-230 Il costo della terapia è 60.000 € (IVA esclusa)*	22 novembre 2018
KYMRIAH [65]	La procedura AMNOG ai sensi del § 35a SGB V è stata avviata**.	La decisione del G-BA è attesa per inizio marzo 2019
YESCARTA [66]	La procedura AMNOG ai sensi del § 35a SGB V è stata avviata	La decisione del G-BA è attesa per maggio 2019
LUXTURNA	Non sono disponibili informazioni sulla procedura	

*Il costo negoziato con la GKV-SV non è disponibile in quanto la Lauer-Taxe è accessibile solo alle Aziende con sede in Germania o la negoziazione non è ancora conclusa.
** Il prezzo attuale, che sarà oggetto di negoziazione, è 320.000€ [67].

5.4 "STATUS" DELLE ATMP IN SPAGNA

Nel caso della Spagna, la gestione del processo di finanziamento di nuovi farmaci è attribuita alla Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCByF) del Ministerio de Sanidad, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) fissa il prezzo e le condizioni di rimborso. Prezzo e rimborso di un farmaco dipendono dalla valutazione della Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) sul posizionamento terapeutico (Informe de Posicionamiento Terapéutico, IPT) a opera del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT) [68-71].

Nessuna delle ATMP approvate ha ottenuto il rimborso in Spagna [72].
(aggiornato al 23 novembre 2018).

ATMP	STATUS	DATA DOCUMENTO
HOLOCLAR [73-75]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco Autorizzato, messo sul mercato Rapporto dell'IPT: non rimborsato	14 gennaio 2015 16 settembre 2015 21 novembre 2016
IMLYGIC [74, 76, 77]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco Autorizzato, non commercializzato Rapporto dell'IPT: non rimborsato	3 novembre 2015 22 gennaio 2016 21 marzo 2018
STRIMVELIS [78]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco	12 aprile 2016
ZALMOXIS [79, 80]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco il rapporto del GCPT è stato inviato al DGCSF	5 luglio 2016 18 luglio 2018
SPHEROX [81]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco	6 giugno 2017
ALOFISEL [74, 82]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco Autorizzato, non commercializzato	30 gennaio 2018 19 luglio 2018
KYMRIAH [74, 83]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco Autorizzato, non commercializzato	26 giugno 2018 17 settembre 2018
YESCARTA [74, 83]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco Autorizzato, non commercializzato	26 giugno 2018 6 settembre 2018
LUXTURNA [84]	Il GCPT ha concordato di valutare l'IPT del farmaco	25 settembre 2018

6. ACCESSO, PREZZO E RIMBORSO DELLE ATMP IN ITALIA

L'Italia ha giocato un ruolo chiave nello sviluppo delle ATMP: 3 ATMP (Holoclar, Strimvelis e Zalmoxis) delle 8 in commercio (9 contando il parere positivo del CHMP per Luxturna) sono infatti il frutto della ricerca italiana e sono prodotte in Italia. Inoltre, nella maggior parte dei casi in cui è stata sottomessa la domanda di rimborsabilità e prezzo (3/4) è stato possibile raggiungere un accordo Azienda-AIFA tale da garantire la copertura della terapia da parte del SSN.

Una ATMP ha ottenuto il riconoscimento dell'innovatività e l'inserimento nel fondo dedicato.

6.1 PERCORSO DI VALUTAZIONE DELLE ATMP AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

In Italia non esiste un percorso dedicato per le terapie avanzate, né criteri *ad hoc* per valutarne prezzo e rimborsabilità. Il dossier sottomesso per la richiesta di rimborsabilità e prezzo viene esaminata dal Settore HTA ed Economia del Farmaco di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) che predispone la documentazione che verrà valutata dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS).
Una volta ottenuto il parere positivo della CTS, inizia la negoziazione vera e propria del prezzo con il Comitato Prezzi e Rimborsoc [49]. L'accordo tra Azienda e CPR su prezzo e condizioni negoziali viene poi ratificato dal Consiglio d'Amministrazione e infine pubblicato in Gazzetta Ufficiale [50].

Una volta pubblicata, la determina di rimborso e prezzo entra in vigore e può iniziare la fase di accesso regionale con l'inserimento nei prontuari terapeutici regionali (PTOR) (se esistenti) e, successivamente, di singola azienda sanitaria. È possibile che la CPR richieda di sottoporre nuovamente la pratica alla CTS, se necessario un ulteriore parere [49]. Farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica possono sottomettere il dossier di prezzo e rimborso subito dopo il parere positivo del CHMP, senza aspettare l'AIC europea (legge 189/2012).

6.2 ATMP E INNOVATIVITÀ

Un farmaco è innovativo quando risponde a un unmet medical need elevato (non esistono alternative terapeutiche con esiti clinicamente rilevanti), presenta un elevato valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche, se disponibili, e l'efficacia è supportata da prove di elevata qualità secondo la metodologia GRADE (criteri pubblicati definiti da AIFA nella determina 519/2017).

Il riconoscimento dell'innovatività può essere pieno o potenziale.

In caso di innovatività piena, il farmaco beneficerebbe:
- di un fondo *ad hoc*: il fondo dei farmaci innovativi o per i farmaci innovativi oncologici. Ciascuno ha il valore di 500 milioni di euro;
- della sospensione delle riduzioni temporanee di legge (5% + 5%, riduzioni di legge di cui ai sensi delle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e dell'ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione AIFA del 27 settembre 2006);
- l'inserimento automatico nei PTOR e l'esclusione dal ripiano in caso di sforamento del tetto della spesa farmaceutica.

Se l'innovatività è potenziale, il farmaco non beneficia dei fondi e della sospensione delle riduzioni di legge, ma mantiene i vantaggi nell'inserimento nel PTOR e nell'esclusione dal *company budget*.

Le ATMP hanno la potenzialità di beneficiare dello status di farmaco innovativo in quanto sono state studiate in malattie con elevato *unmet medical need*, molto spesso caratterizzate da assenza

di alternative terapeutiche efficaci. e Potenzialmente, ma non automaticamente, le ATMP [85] potrebbero beneficiare.

Di seguito sono riportati i dati di spesa dei fondi innovativi nel 2017 e la previsione 2018 (Monitoraggio AIFA gennaio-luglio 2018). Confrontando il *budget* assegnato di 1 miliardo, nel 2017 il fondo non è stato superato per effetto dei *payback* dei farmaci per l'HCV, mentre nel 2018, sulla base dei dati disponibili a luglio, si prevede una spesa di circa 1,2 miliardi.

Tabella 8 Fondi innovativi e spesa per il 2017 e 2018 (Monitoraggio AIFA gennaio-luglio 2018

FONDO- MILIONI €	Budget 17	Spesa 17 (al netto dei payback)	Budget 18	Spesa 18- (gennaio-luglio)
Innovativi oncologici	500	409	500	326
Innovativi non onco	500	143,7	500	372

6.3 "STATUS" DELLE ATMP IN ITALIA

In questa sezione sono riportati prezzo e accordi negoziali per ciascuna ATMP (aggiornamento 23 novembre 2018):

ATMP	STATUS	PREZZO EX-FACTORY (IVA ESCLSA)	ACCORDI NEGOZIALI	INNOVATIVITÀ	DATA DOCUMENTO
HOLOCLAR [86]	Rimborsato H	€ 95.000	payment by result registro di monitoraggio	no	Determina 3 febbraio 2017, GU n.46 del 24 febbraio 2017
IMLYGIC	Non ha sottomesso la richiesta di rimborsabilità e prezzo				
STRIMVELIS [87]	Rimborsato H	€ 594.000	payment by result registro di monitoraggio	si	Determina 26 luglio 2016, GU n.178 del 1 agosto 2016
ZALMOXIS [88]	Rimborsato H	€ 149.000	costo flat per paziente registro di monitoraggio	no	Determina 29 gennaio 2018, GU n.37 del 14 febbraio 2018
SPHEROX	Non ha sottomesso la richiesta di rimborsabilità e prezzo				
ALOFISEL [89]	Non rimborsato C				Determina 17 settembre 2018, GU n.234 del 08 ottobre 2018
KYMRIAH	in valutazione CTS				
YESCARTA	in valutazione CTS				
LUXTURNA	Dato non disponibile				

Tabella 9 Confronto sulla rimborsabilità delle ATMP in EU5. La presente tabella sintetizza e mette a confronto i Paesi europei su quanto descritto nei capitoli 4.4 e 5. ND: dato non disponibile. *fonte dati NICE

ATMP	AIC (EU)	ITALIA	REGNO UNITO*	FRANCIA	GERMANIA	SPAGNA
HOLOCLAR	2015	✓ H	✓	Proposta di tasso di rimborso del 65%	✓	✗
IMLYGIC	2015	Non sottomesso	✓	ND	✓	✗
STRIMVELIS	2016	✓ H	✓	ND	ND	✗
ZALMOXIS	2016	✓ H	ND	ND	✓	Rapporto GCPT inviato al DGCSF
SPHEROX	2017	Non sottomesso	✓	ND	✓	✗
ALOFISEL	2018	✗ C	In corso di valutazione del NICE	ND	✓	IPT in corso
KYMRIAH	2018	ND	✓ LAL ✗ DLBCL	ND	In corso di valutazione del G-BA	IPT in corso
YESCARTA	2018	ND	✓	ND	In corso di valutazione del G-BA	IPT in corso
LUXTURNA	2018 (CHMP)	ND	ND	ND	ND	ND

Tabella 10 Confronto sul "list price" (prezzo ex-factory) delle ATMP in EU5. La presente tabella sintetizza e mette a confronto i Paesi europei su quanto descritto nei capitoli 4.4 e 5. Tutti i prezzi sono al lordo di eventuali sconti negoziali. ND: Non Disponibile. *Fonte NICE. **Prezzo attuale [67] che sarà oggetto di negoziazione.

ATMP	AIC (EU)	ITALIA	REGNO UNITO*	FRANCIA	GERMANIA	SPAGNA
HOLOCLAR	2015	€ 95.000	£ 80.000/occhio (€ 90.293)	ND	Nuovo trattamento medico -DRG	ND
IMLYGIC	2015	Non sottomesso	£ 1.670/fiala (€ 1.885)	ND	€ 72.287,80 – € 289.151,20 (costo annuale)	ND
STRIMVELIS	2016	€ 594.000	£ 505.000/paziente (€ 569.977)	ND	ND	ND
ZALMOXIS	2016	€ 149.000, con flat price e clausola di salvaguardia (no budget cap)	ND	ND	€ 189.474,78 – € 757.899,12 (costo annuale)	ND
SPHEROX	2017	Non sottomesso	£ 10.000/paziente (€ 11.287)	ND	Nuovo trattamento medico -DRG	ND
ALOFISEL	2018	ND	Prezzo sottomesso: £ 54.000/terapia completa (€60.433)	ND	€60.000	ND
KYMRIAH	2018	ND	£ 282.000 (€ 318.284)	ND	€ 320.000**	ND
YESCARTA	2018	ND	£ 300.000 (€337,142)	ND	ND	ND
LUXTURNA	2018 (CHMP)	ND	ND	ND	ND	ND

7. "HORIZON SCANNING" DELLE PROSSIME ATMP IN ARRIVO SUL MERCATO

In questa sezione verrà presentata un'analisi delle *pipeline* delle principali Aziende con ATMP in fase di ricerca e sviluppo. Tale analisi non è chiaramente esaustiva della totalità delle terapie avanzate in studio.

7.1 ATMP IN VALUTAZIONE AL CAT

Dall'analisi delle minute delle riunioni del CAT [90], pubblicate sul sito dell'EMA, risultano in fase di valutazione 3 ATMP. Raligize ha ritirato la richiesta di AIC europea.

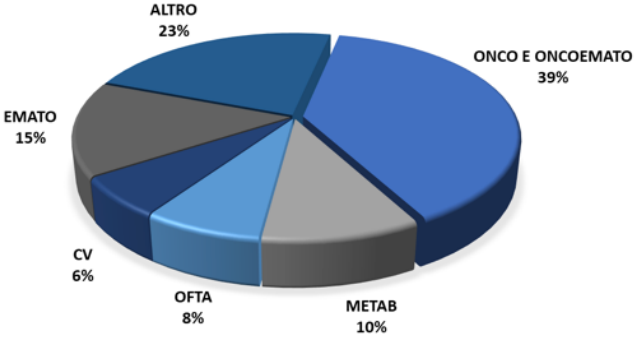
Tabella 11 ATMP in valutazione al CAT (aggiornamento riunione 7-8 novembre 2018). CTG: terapia cellulare; GT: terapia genica.

AIC (EU)	TIPOLOGIA TECNOLOGIA	AZIENDA	INDICAZIONE	STATUS	CHMP STIMATO	LANCIO IN ITALIA STIMATO
ATIR-101 (viable T-Cells)	CT	Kiadis	Trattamento aggiuntivo nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) a seguito di neoplasie	Non accelerated approval Sottomissione aprile 2018 Prolungamento clock stop [91]	Q2 2019	Q3 2020
lentiglobin-bb305	GT	Bluebird bio	Pazienti adulti-adolescenti con β-talassemia trasfusione dipendente (TDT) esclusa la mutazione β0/β0	Accelerated approval Applicazione luglio 2018 [91]	Q2 2019	Q3 2020
AVXI-101 (onasemnogene abeparvovec)	GT	Avexis	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1) nei pazienti pediatrici	Accelerated approval Applicazione luglio 2018 [91]	Q2 2019	Q3 2020
RALIGIZE (axalimogene filolisbac)	GT	Adavaxis	Cancro alla cervice	Richiesta di autorizzazione ritirata [92]	N/A	N/A

7.2 "STATUS" DELLE PIPELINE DELLE PRINCIPALI AZIENDE ATMP

Complessivamente sono state considerate 35 Aziende farmaceutiche, di medio-grandi dimensioni per un totale di 81 nuovi prodotti/indicazioni. Di queste, 4 hanno già ottenuto l'AIC europea (Alofisel, Kymriah, Yescarta) o il parere positivo del CHMP (Luxturna).
A conferma di quanto riportato nell'analisi degli studi clinici (Capitolo 2), l'area oncologica-oncoematologica è la principale area in studio (circa il 39%), a seguire troviamo l'ematologia (15%), le malattie metaboliche ereditarie (10%), l'oftalmologia (8%) e la cardiologia (6%) *(Figura 13)*.

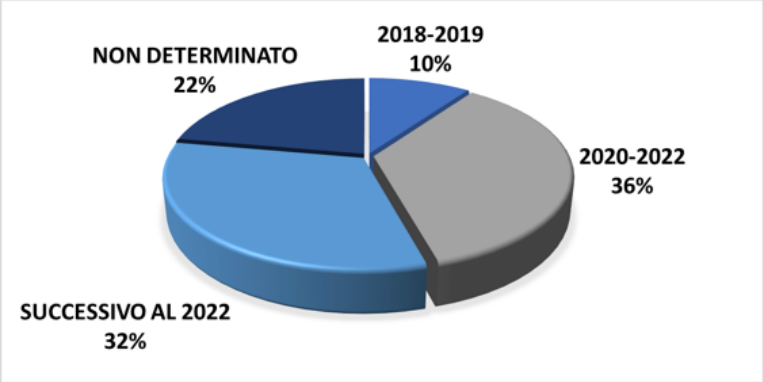
Figura 13 Distribuzione per aree terapeutiche della pipeline relativa alle ATMP delle 35 principali aziende farmaceutiche



AREA TERAPEUTICA	N° ATMP	% ATMP
PATOLOGIE ONCOLOGICHE E ONCOEMATOLOGICHE	31	39%
PATOLOGIE EMATOLOGICHE	12	15%
PATOLOGIE METABOLICHE	8	10%
PATOLOGIE OFTALMOLOGICHE	6	8%
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	5	6%
ALTRO	19	23%

In funzione della fase degli studi clinici è stato stimato il lancio di 8 ATMP nel biennio 2018-2019, 29 per il biennio 2020-2022 e 26 dopo il 2022 *(Figura 14)*. Tale previsione non tiene conto del margine di incertezza legato alle probabilità di successo degli studi clinici.

Figura 14 Stima del periodo del lancio delle ATMP presenti nella pipeline delle 35 principali aziende farmaceutiche.



PERIODO DI LANCIO STIMATO	N° ATMP	% ATMP
2018-2019	8	10%
2020-2022	29	36%
SUCCESSIVO AL 2022	26	32%
NON DETERMINATO	18	22%

Sulla base dell'analisi fatta, escludendo le ATMP già approvate da EMA o in fase di valutazione del CAT, i prodotti in fase di sviluppo più avanzata sono:

AIC (EU)	TIPOLOGIA TECNOLOGIA	AZIENDA	INDICAZIONE	CHMP STIMATO
Lenti-D	GT	Bluebird bio	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	Q1 2020
valoctocogene roxaparvovec*	GT	Biomarin	Emofilia A	Q1 2020
JCAR017	CT	Celgene-Juno	DLBCL recidivante refrattario	Q1 2020
bb2121	CT	Celgene Bluebird bio	Mieloma multiplo recidivante refrattario	Q1 2021
SAR422459	GT	Sanofi	Malattia di Stargardt	Q3 2022

CT: terapia cellulare; GT: terapia genica. *BMN270

8. PREVISIONE DELL'IMPATTO DI SPESA DELLE ATMP PROSSIME AL MERCATO

BACKGROUND

In Italia, la spesa farmaceutica attuale per le ATMP è oggi molto limitata, ma è destinata ad aumentare nei prossimi anni in funzione dei farmaci in sviluppo e approvazione a livello europeo.

Di seguito, sono riportati i dati delle terapie ad oggi disponibili, estratti dal rapporto Osmed 2017 [93].

ATMP	N° PAZIENTI TRATTATI NEL 2017	TIPOLOGIA DI BUDGET	SPESA EX-FACTORY A CARICO SSN
STIMVELIS	2	Fondo innovativi	€ 1.138.000,00
ZALMOXIS	1	Fondo AIFA legge 326/2003	€ 569.00,00
TOTALE			€ 1.707.000,00

Va notato che non sono disponibili dati pubblici per quanto riguarda la spesa per Zalmoxis dopo l'ottenimento della rimborsabilità, ma risulta che a novembre 2018, la commercializzazione in Italia non sia ancora iniziata [12].

L'aumento significativo di ATMP nei prossimi anni per trattare patologie ad elevato bisogno terapeutico e con una numerosità di pazienti sicuramente crescente pone la necessità di capire in anticipo quale possa essere l'impatto sulla spesa farmaceutica, in quanto ognuna di queste, proprio per il fatto di trattare pazienti che ad oggi non hanno alternative terapeutiche, rappresenterà sicuramente un aumento di sopravvivenza dei pazienti, ma anche una voce di spesa incrementale per il farmaco.

OBIETTIVO

Obiettivo di questo lavoro è quello di prevedere l'impatto sulla spesa farmaceutica nei prossimi 5 anni delle principali terapie ATMP. Il limite dello studio è quello di non considerare il budget impact complessivo, che tenga conto di tutte le voci di spesa a carico SSN, né la prospettiva sociale, ma fornisce un range di spesa, al fine di poter meglio pianificare l'impatto sulla spesa farmaceutica.

Il modello include una serie di parametri, che sono stati analizzati impiegando solo dati pubblicati, reperibili e giustificabili con una serie di assunzioni comuni:

- Malattie in cui saranno disponibili le principali terapie che arriveranno in Italia nei prossimi 5 anni, secondo il percorso di Horizon scanning identificato nei capitoli precedenti;
- Data di lancio in Italia;
- Descrizione, epidemiologia e standard of care della malattia;
- % di pazienti trattati con la terapia avanzata per ogni anno solare;
- Prezzo delle ATMP.

Il modello intende stimare il solo effetto sulla spesa farmaceutica, essendo molto più complesso (e non essendoci dei dati ancora sufficienti) per poter valutare l'impatto complessivo sulla spesa sanitaria.

8.1 PATOLOGIE CONSIDERATE E DATE PRESUNTE DI COMMERCIALIZZAZIONE

Il modello prevede 11 malattie, in cui sono disponibili 13 farmaci. Per ognuna di queste, è stata stimata la data di lancio, assumendo circa 1 anno di tempo necessario dalla valutazione CHMP all'ottenimento della rimborsabilità in Italia, come indicato nella *Tabella 12*

Tabella 12 Malattie analizzate e data di ingresso sul mercato in Italia

PATOLOGIA	ATMP	STIMA LANCIO IN ITALIA
A. Graft vs Host Disease (GVHD) in caso di trapianto per neoplasie ematologiche	Zalmoxis ATIR-101	feb 2018* lug 2020
B. Fistole perianali complesse da CD	Alofisel	Lug 2019
C. Leucemia Linfoblastica Acuta (LAL)	Kymriah	Lug 2019
D. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	Yescarta Kymriah JCAR017	Lug 2019 Lug 2019 Gen 2021
E. Distrofie Retiniche	Luxturna	Lug 2019
F. β -talassemia	Lenti-G	Lug 2020
G. Atrofia muscolare spinale (SMA1)	AVXI-101	Lug 2020
H. Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	BMN270	Gen 2021
I. Emofilia A	bb2121	Gen 2022
J. Mieloma Multiplo (MM)	Lenti-D	Gen 2021
K. Stargardt Disease	SAR422459	Lug 2022

Per semplicità di calcolo, l'impatto è stato simulato con effetto sull'anno pieno (inizio a gennaio), o sul secondo semestre (luglio), secondo la data prevista di approvazione EMA. A titolo esemplificativo, un farmaco lanciato a gennaio avrà 12 mesi pieni di terapia, mentre per un farmaco lanciato nel secondo semestre sono calcolati 6 mesi di terapia.

8.2 DESCRIZIONE DELLE PATOLOGIE ED EPIDEMIOLOGIA

8.2.A. GRAFT VS HOST DISEASE (GVHD) IN CASO DI TRAPIANTO PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE

La *Graft Versus Host Disease* (GVHD) è una grave complicazione del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), in cui le cellule T attivate del donatore di midollo attaccano e danneggiano i tessuti del ricevente. La GVHD è classificata come acuta se insorge entro 100 giorni dal trapianto o cronica se più tardiva.

Indicazione della ATMP

Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.

Epidemiologia

Nel 2017, GITMO ha registrato 1961 allotrapianti, di cui l'83,5% (1.638) [94] come conseguenza di malattie ematologiche maligne, prevalentemente Leucemia Mieloide Acuta (LAM, n=678) e Leucemia Linfoblastica Acuta (LAL, n=328). Considerando la totalità degli allotrapianti, i *family mismatch/aplo* sono stati il 31,4% (514). La frequenza della GvHD dopo HSCT riportata in letteratura è del 40-60% [95].

Standard of care

Da linee guida EBMT-ELN, il trattamento della GVHD [96-98] può essere distinto in:

- Profilassi: trattamento mieloablativo con ciclosporina A (CsA) + metothrexate (MTX) o CsA + micofenolato di moftile (MMF);
- Trattamento della GVHD acuta: i corticosteroidi, soprattutto il metilprednisolone, sono il trattamento di prima linea per la GVHD acuta. Nella GVHD con manifestazioni cutanee possono anche essere impiegati a livello topico;

- Trattamento della GVHD cronica: dipende da gravità e tipologia dei sintomi della malattia. Il trattamento di prima linea è dato dai farmaci corticosteroidi che possono essere associati a CsA.

Non esistono trattamenti di seconda linea standardizzati per la GVHD acuta o cronica, sono ampiamente utilizzati rituximab, inibitori della calcineurina e gli inibitori di mTOR, MMF e fotoferesi extracorporea in aggiunta ai cortisonici. Nel 2018, ha ottenuto la rimborsabilità Zalmoxis, mentre una nuova terapia in Italia è attesa nel 2020.

8.2.B. FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD

La malattia di Crohn (CD) è una patologia infiammatoria cronica che può colpire qualsiasi area del tratto gastrointestinale. Le manifestazioni perianali sono tra le più comuni del CD, in particolare fistole, ascessi, ragadi e stenosi. Queste complicazioni impattano significativamente sulla qualità di vita del paziente sia perché molto dolorose che perché fortemente limitanti nella vita quotidiana [99]. Le fistole anali complesse sono inoltre associate ad un elevato rischio di setticemia [100].

Indicazione della ATMP

Pazienti con Fistole complesse recidivanti-refrattarie in pazienti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, con risposta inadeguata alla terapia convenzionale o biologica. Solo un terzo dei pazienti va incontro ad un remissione di lungo periodo e solo una percentuale limitata di fistole rimane continuativamente aperta [100].

Epidemiologia

Uno studio sui dati epidemiologici della Regione Lazio ha identificato una prevalenza del CD rispettivamente di 91 e 81 casi su 100.000 per uomini e donne e un'incidenza di 7.4 e 6.5 su 100.000 [101]. Questi dati trovano riscontro anche nella stima dell'Associazione Nazionale Amici Onlus [102]. Le fistole perianali rappresentano una complicanza della malattia e si presentano nel 20% dei pazienti affetti da CD [103].

Le fistole perianali possono essere semplici o complesse: le fistole perianali complesse sono caratterizzate da ascessi e si presentano come inter-sfinteriche sovra-sfinteriche o extra-sfinteriche, con orifizi esterni spesso multipli o presenti in concomitanza con stenosi o lesioni. L'incidenza delle fistole perianali complesse è del 79% circa [104]. La malattia è altamente recidivante: il tasso di recidiva varia a seconda dei trattamenti dal 23 al 62% [105], con la comparsa di recidive nell'89% dei casi [39, 106, 107]. Applicando tali stime alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2018, i pazienti con CD e fistole perianali complesse sono circa 8.615, di cui 3.463 con malattia luminale non attiva. In accordo con quanto indicato dagli esperti, di questi circa 1.012 pazienti sarebbero potenzialmente trattabili con Alofisel, farmaco indicato per il 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.

Standard of care

Il trattamento delle fistole [106, 108] perianali complesse prevede la somministrazione di antibiotici e immunosoppressori (azatioprina, 6 – mercaptopurina, methotrexate, ciclosporina, tacrolimus) come trattamento di prima linea e, al fallimento, il trattamento con anti-TNFa (infliximab: l'unico farmaco con indicazione per il trattamento della MC fistolizzante in fase attiva). In associazione alla terapia farmacologica è previsto il trattamento chirugico (repair surgery): questo approccio combinato comprende il posizionamento del setone con drenaggio dell'ascesso, oppure la fistulotomia, la fistolectomia [109], la legatura del tratto inter-sfinterico (LIFT) o l'applicazione di colla di fibrina [110]. Nei pazienti refrattari al trattamento farmacologico, anche in combinazione con intervento chirurgico di riparazione, si ricorre alla proctectomia come ultima ratio e alla stomia di deviazione [109-111]. Gli approcci terapeutici descritti per il trattamento delle fistole perianali hanno dimostrato una ridotta efficacia nell'indurre la guarigione.

8.2.C. LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LAL)

LAL è una neoplasia a carico del midollo osseo, caratterizzata dalla proliferazione incontrollata e dal conseguente accumulo dei precursori linfoidi.

Indicazione della ATMP
Pazienti giovani (fino 25 anni) con LAL recidivante-refrattaria dopo almeno due linee di trattamento.

Epidemiologia
L'incidenza stimata da AIRC è 1,6 casi su 100.000 nei maschi e 1,2/100.000 nelle femmine [112]. Colpisce prevalentemente in età pediatrica ed è il tumore più comune per questa fascia di età [113]: il registro SEER riporta che il 55,4% dei pazienti LAL ha <20 anni di età [114], il 10,4% tra 20 e 34 anni. Nonostante la prognosi della LAL sia progressivamente migliorata negli anni, il 20% dei casi va incontro a recidiva[113, 115]. Applicando tali stime alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2018, in Italia sono circa 500 i pazienti LAL incidenti con età ≤25 anni, di cui 100 vanno incontro a recidiva. Di questi, la popolazione candidabile al trattamento con CAR-T sarebbe di circa 40 pazienti.

Standard of care
Come riportato dal protocollo ALL IC-BFM 2009 (AIEOP) [113, 116, 117], il trattamento di prima linea della LAL è suddivisa in 4 fasi e prevede la somministrazione in tempi ben stabiliti e calendarizzati:

1. Induzione: prednisone, vincristina, daunorubicina, asparaginasi, 6-mercapopurina, citarabina e metotrexato intratecale
2. Consolidamento: 6-mercapopurina, metotrexato, metotrexato intratecale, leucovorina
3. Re-induzione: desametasone, vincristina, doxorubicina, asparaginasi, ciclofosfamide, 6-tioguanina, citarabina e metotrexato intratecale.
4. Mantenimento: 6-mercapopurina, metotrexato e metotrexato intratecale

Non esiste un protocollo comune per il trattamento di seconda linea della LAL[118]. Una strategia è la somministrazione di daunorubicina e citarabina [119-121]; imatinib, dasatinib, blinatumomab e ponatinib sono indicati nel trattamento di 2° linea della LAL [122].
Dopo il trattamento di prima linea l'80-90% [123, 124] dei pazienti raggiunge la remissione completa (CR), mentre solamente il 40% dei pazienti LAL raggiunge la CR dopo una seconda linea di trattamento.

8.2.D. DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)

Il linfoma diffuso a grandi cellule B è una forma aggressiva di linfoma non Hodgkin che origina a partire dai linfociti B del sistema linfatico.

Indicazione della ATMP
Pazienti adulti con DLBCL recidivante-refrattario dopo almeno due linee di trattamento.
La prognosi dei Pazienti adulti con DLBCL recidivante-refrattario dopo almeno due linee di trattamento non è soddisfacente. Recenti dati suggeriscono una *overall survival* (OS) mediana di 6.3 mesi con solo il 20% di sopravviventi a 2 anni [125].

Epidemiologia
L'incidenza del DLBCL in Italia, stimata da AIRTUM, è di 6,94 casi su 100.000, di questi il 30-40% [126, 127] è refrattario alle cure o va incontro a recidiva. Applicando tali stime alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2018, i pazienti adulti incidenti con DLBCL refrattario o recidivato sono 1.300 - 1.400, di cui 700 candidabili al trattamento con CAR-T [128].
In aggiunta, vista la complessità di erogazione della terapia CAR-T e il numero esiguo di centri inizialmente qualificati, si presume abbastanza complesso offrire questo trattamento a più del 50% dei pazienti eleggibili per i prossimi anni.

Standard of care
I pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) riescono a beneficiare di buoni risultati clinici di lungo termine in seguito a trattamento farmacologico di prima linea che segue lo schema posologico (R)CHOP: (rituximab), ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone [129-134]. Al contrario, i pazienti refrattari/ricaduti al trattamento hanno spesso esiti clinici non soddisfacenti. Alcuni potrebbero essere trattati con chemoimmunotherapia (CIT) seguita da

trapianto di cellule staminali (HSCT) possibile solo per circa il 50% a causa della bassa risposta al CIT o comorbidità [135]. Il tasso di risposta globale (ORR, Overall Response Rate)[136-138] al trattamento di prima linea è del 60-90%, ma si riduce a 20-30% dopo ricaduta.

8.2.E. DISTROFIE RETINICHE

Le distrofie retiniche sono un'ampia famiglia di patologie genetiche croniche a carico della retina che comportano una progressiva perdita della funzionalità visiva fino, in alcuni casi, alla cecità. Tra le più rilevanti sono la retinite pigmentosa (RP) e l'Amaurosi congenita di Leber (LCA). La prima è caratterizzata da cecità notturna che può degenerare in una progressiva perdita della visione diurna, la seconda da fotofobia, nictalopia e visione a tunnel.

Indicazione della ATMP
Distrofie retiniche con mutazione biallelica RPE65.

Epidemiologia
La prevalenza delle malattie è 1/4.000 - 3.500 per la retinite pigmentosa, 1/81.000 per l'Amaurosi di Leber [139-142]. Tali patologie sono fortemente sotto-diagnosticate; il registro della Regione Toscana riporta infatti 900 casi diagnosticati di RP, di cui il 60% extraregione. Circa il 2% dei casi RP e il 10% dei casi di LCA presentano la mutazione per il gene RPE65 [140, 143, 144], gene essenziale per la visione. I pazienti con RP o LCA e la mutazione RPE65 in Italia possono essere stimati in circa 200-300. Di questi, 70 sono potenzialmente candidabili al trattamento con terapia genica.

Standard of care
Ad oggi non esistono trattamenti soddisfacenti per la cura di queste patologie [145].

8.2.F. β-TALASSEMIA

La beta talassemia è una patologia ematologica caratterizzata da deficit o assenza della sintesi delle catene di β-globina, un componente dell'emoglobina [146-149]. Questo ha implicazioni negative sulla funzionalità e vita dei globuli rossi. I pazienti β-talassemici sono infatti anemici e possono presentare alterazioni nella funzionalità degli organi (es. splenomegalia), nell'accrescimento (deformità, osteoporosi…), maggior sensibilità a infezioni e cachessia.

Indicazione della ATMP
Pazienti adolescenti-adulti trasfusione dipendenti (TDT), escluso il genotipo β0/β0.

Epidemiologia
La beta talassemia colpisce prevalentemente le aree del bacino mediterraneo, con un'incidenza superiore in Italia, in cui i pazienti prevalenti sono circa 7.000. Di questi, il 76% circa, 4.769 pazienti, è affetto da β-talassemia major che comprende le forme β0/β0, β0/β+ e β+/β+ [150, 151].

Standard of care
I pazienti affetti da β-talassemia major necessitano di trasfusioni ematiche per tutta la vita, unite alla terapia ferrochelante per minimizzare il sovraccarico di ferro. L'unico trattamento curativo è il trapianto allogenico HSCT, il cui impiego però è limitato dalla disponibilità di donatori [152-155].

8.2.G. ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA1)

L'atrofia muscolare spinale prossimale tipo 1 (SMA1) è una grave forma di atrofia muscolare caratterizzata dalla perdita di motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e nel tronco encefalo, con importante e progressiva debolezza muscolare e ipotonia. La malattia è la conseguenza di un difetto nei geni che codificano per la proteina SMN, necessaria per la sopravvivenza dei motoneuroni. La tipologia 1 è quella più grave, colpisce fin dai primi mesi di età, è spesso associata a insufficienza respiratoria e può essere fatale.

Indicazione della ATMP
SMA1 nei pazienti pediatrici.

Epidemiologia
La SMA ha un'incidenza globale di 8,5-10,3 /100.000 nascite [156, 157]. SMA 1 è la forma più comune e riguarda il 58% dei casi, applicando tali dati al numero di nascite in Italia nel 2017, i pazienti affetti da SMA1 sono compresi tra 23 e 28.

Standard of care
L'unica terapia specifica approvata per la SMA è nusinersen che ha ottenuto la rimborsabilità in Italia con determina n.1611/2017, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n.226 del 27/09/2017.

8.2.H. ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)

L'adrenoleucodistrofia (X-ALD) è una patologia genetica rara, caratterizzata da alterazioni del gene ABCD1 sul cromosoma X. Il gene codifica per la proteina transmembrana ALDP necessaria per il trasporto degli acidi grassi a lunga catena (VLCFA) all'interno dei perossisomi per essere degradati. Ne consegue l'accumulo di livelli tossici di VLCFA, soprattutto nel sistema nervoso centrale e nel surrene.
Esistono diverse forme di X-ALD, tra queste la più devastante è la forma cerebrale (X-CALD) che si manifesta in età precoce, generalmente prima dei 17 anni, con deficit funzionali importanti fino a disabilità e morte [158, 159].

Indicazione della ATMP
Pazienti pediatrici affetti da X-ALD non candidabili al trapianto HSCT.

Epidemiologia
I quaderni Orphanet 2018 riportano una prevalenza dell'X-ALD di 5/100.000 nascite, di cui il 30-40% dei casi è rappresentato dalla forma X-CALD [160, 161]. Applicando tali dati al contesto italiano, sarebbero 8 i nuovi nati con CALD. In accordo con quanto affermato dagli esperti durante il II ATMP Forum, i pazienti candidabili alla terapia genica sarebbero solamente 3.

Standard of care
Non esiste una cura farmacologica per l'X-CALD, l'unico trattamento efficace è il HSCT che tuttavia viene impiegato in pochi casi per la mancanza di donatori compatibili o per la diagnosi tardiva della malattia, infatti, una volta che compaiono i sintomi neuroinfiammatori, il trapianto non è più percorribile [162, 163]. Inoltre, l'HSCT non è in grado di contrastare le disfunzioni ormonali indotte dalla malattia, per le quali si ricorre a una dieta che mantenga bassi i livelli di VLCFA.

8.2.I. EMOFILIA A

L'emofilia A è una patologia genetica dove la carenza del fattore VIII di coagulazione comporta un difetto nella coagulazione del sangue. Tale difetto consegue a un'alterazione presente sul cromosoma X, per questo motivo i maschi sono più colpiti delle femmine. I sintomi più caratteristici dell'emofilia sono gli ematomi muscolari e gli emartri, spontanei o conseguenti a traumi.

Indicazione della ATMP
Pazienti con emofilia A. Non sono disponibili dettagli sulle tipologie di pazienti

Epidemiologia
I dati del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (Rapporto Istituto Superiore di Sanità, ISTISAN, 2016) riportano 11.373 pazienti con emofilia [164]. L'emofilia A è la più frequente e riguarda il 36,2% (4.120) dei pazienti di cui il 44,8% (1.846) in forma grave.

Standard of care
Il trattamento dell'emofilia A è la terapia sostitutiva del fattore VIII, ovvero la somministrazione del fattore carente di origine umana o ricombinante [165]. Il fattore VIII può essere somministrato on demand (a domanda) o periodicamente come profilassi. Il trattamento profilattico permette di controllare la malattia, riducendo di fatto o azzerando l'insorgenza di sanguinamenti ed emorragie intra-articolari. I farmaci specifici per l'emofilia A sono: octocog alfa (Kovaltry, Advate,

Kogenate, Iblias, Helixate), efmoroctocog alfa (Elocta), lonoctocog alfa (Afstyla), moroctocog alfa (ReFacto), rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Simoctocog alfa (Nuwiq , Vihuma), susoctocog alfa (Obizur), turoctocog alfa (NovoEight), fattore VIII umano (Voncento), emicizumab (Hemlibra, solo per pazienti che hanno sviluppato anticorpi inibitori verso il fattore VIII). In questo caso, la terapia genica sostituirebbe, nei pazienti trattati e curati, la somministrazione annuale di fattore VIII, che è caratterizzato da costi elevati (200.000,00 € per anno).

8.2.J. MIELOMA MULTIPLO (MM)

Il mieloma multiplo è un tumore raro del sangue e rappresenta l'1% di tutte le neoplasie e il 10% delle neoplasie ematologiche ed è responsabile di circa l'1.5% delle morti per tumore. È caratterizzato dalla proliferazione incontrollata di un clone di plasmacellule neoplastiche e dall'accumulo di queste nel midollo osseo.

Indicazione della ATMP

Pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario (RRMM) dopo trattamento con farmaci immunomodulanti, inibitori del proteosoma e anticorpi monoclonali.

Epidemiologia

Secondo i dati epidemiologici di AIOM e AIRTUM [127, 166], l'incidenza del MM è 8 casi su 100.000, principalmente nella popolazione anziana, mentre la prevalenza è di 47,76/100.000. In Italia, sono quindi circa 4.800 i nuovi casi di MM ogni anno e 28.887 i casi prevalenti. Il numero di pazienti con RRMM già trattati con immunomodulanti, inibitori del proteosoma e anticorpi monoclonali è limitato e si può stimare essere intorno a 1400 pazienti. Ad oggi la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 24%, anche se la patologia, dopo alcuni anni – attualmente si è arrivati a stimare un periodo di circa 6 anni – non è più responsiva al trattamento [167].

Standard of care

Il MM è una patologia ad oggi incurabile di natura cronica e progressiva, caratterizzata da recidive e refrattarietà ai trattamenti. Le opzioni terapeutiche permettono di tenere sotto controllo la malattia prolungando i tempi di remissione tra una recidiva e l'altra e cronicizzando di fatto la malattia. La sopravvivenza resta comunque bassa: dal 72% a un anno si riduce al 42% a 5 anni [166].

Diverse sono le strategie terapeutiche disponibili, con specifiche indicazioni per linea di trattamento. La chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) è il trattamento di prima scelta per i pazienti eleggibili al trapianto. I farmaci antitumorali indicati per il trattamento del MM sono gli immunomodulanti orali (talidomide, lenalidomide, pomalidomide), gli inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), alcuni anticorpi monoclonali (elotuzumab, daratumumab), utilizzati in diverse combinazioni tra di loro e con desametasone e altre molecole, a seconda della linea di trattamento.

8.2.K. STARGARDT DISEASE

La malattia di Stargardt (SD) è la distrofia maculare ereditaria ad esordio giovanile più comune. È caratterizzata da macchie giallastre attorno alla macula nell'epitelio pigmentato della retina, in alcuni pazienti può manifestarsi con fotofobia, discromatopsia e scotomi centrali.

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da SD. Non è noto il target specifico delle ATMP in fase di sviluppo.

Epidemiologia

La prevalenza della malattia è di 1/8.000-10.000 casi. Il registro della Toscana ha registrato 200 casi, il 60% in pazienti extraregione. Rapportando i dati alla popolazione italiana, i pazienti prevalenti sono 1.293 [168].

Standard of care

Ad oggi non esistono terapie risolutive.

SINTESI DELLE POPOLAZIONI TARGET

Di seguito è riassunto il numero dei pazienti potenzialmente candidabili alle ATMP, secondo le indicazioni (ove già disponibili) per cui i farmaci hanno richiesto o stanno chiedendo l'autorizzazione ad EMA.

Considerazioni generali:

- Per le patologie con più ATMP è stato considerato un numero di pazienti tale da ricomprendere le indicazioni per tutte le ATMP interessate.
- La numerosità dei pazienti affetti da malattia di Crohn, LAL, DLBCL, MM e CALD, potenzialmente candidabili al trattamento con ATMP, è stata validata dal board scientifico di esperti in occasione del 2° ATMP Forum meeting.
- Per GVHD, malattia di Stargardt, β-talassemia, emofilia A e SMA1 non è stato possibile definire un target specifico. Per queste patologie, i valori si riferiscono alle stime epidemiologiche.

PATOLOGIA	PAZIENTI POTENZIALMENTE CANDIDABILI AL TRATTAMENTO CON ATMP
A. Graft vs Host Disease (GVHD) in caso di trapianto per neoplasie ematologiche	514
B. Fistole perianali complesse da CD	1.012
C. Leucemia Linfoblastica Acuta (LAL)	40
D. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	700
E. Distrofie Retiniche	70
F. β -talassemia	4.769
G. Atrofia muscolare spinale (SMA1)	23
H. Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	3
I. Emofilia A	4.094
J. Mieloma Multiplo (MM)	1.400
K. Stargardt Disease	1.293

8.3 TASSO DI TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON ATMP

Per ciascuna patologia, si è stimato di trattare una percentuale limitata di pazienti, e coerente tra le patologie. La limitazione è determinata principalmente dal fatto che nei primi tempi, ci sono limiti strutturali alla disponibilità delle terapie, determinate da:

La limitazione è determinata principalmente dal fatto che nei primi tempi, ci sono limiti strutturali alla disponibilità delle terapie, determinate da:

- Limiti di produzione e tempi di disponibilità/emivita dei farmaci (capacity produttiva)
- Selezione dei centri con esperienza consolidata nella gestione di terapie complesse, abilitate secondo le norme europee e i requisiti specifici (capacity di somministrazione)

Sono stati considerati i pazienti trattati negli anni solari. Per questo motivo, per le terapie il cui accesso al mercato è stimato nel secondo semestre dell'anno, il tasso di trattamento dei pazienti è dimezzato nel primo anno rispetto al secondo anno solare. I tassi di trattamento sono stati considerati fissi negli anni.

Nello specifico, sono state le seguenti % di trattamento:

- 10% per le patologie con pazienti target >100 (GVHD, fistole perianali complesse, emofilia A, beta- talassemia, Stargardt, mieloma multiplo)
- 20% per le patologie con pazienti target intermedi di popolazioni e caratteristiche di urgenza di trattamento (DLBCL, LAL)
- 33-40% per le patologie con pazienti target <100 (CALD, distrofie retiniche, SMA1)

Tabella 13 Tasso di trattamento e numerosità di pazienti considerati nella previsione di spesa.

	Y1 2019	Y2 2020	Y3 2021	Y4 2022	Y5 2023
GVHD					
Pazienti *target*	514	514	514	514	514
Tasso di trattamento	5%	10%	10%	10%	10%
Pazienti trattati potenziali	26	51	51	51	51
Fistole perianali complesse nel CD					
Pazienti *target*	1.012	1.012	1.012	1.012	1.012
Tasso di trattamento	5%	10%	10%	10%	10%
Pazienti trattati potenziali	51	101	101	101	101
LAL					
Pazienti *target*	40	40	40	40	40
Tasso di trattamento	10%	20%	20%	20%	20%
Pazienti trattati potenziali	4	8	8	8	8
DLBCL + PMBCL					
Pazienti *target*	700	700	700	700	700
Tasso di trattamento	10%	20%	20%	20%	20%
Pazienti trattati potenziali	70	140	140	140	140
Distrofie retiniche					
Pazienti *target*	70	70	70	70	70
Tasso di trattamento	20%	40%	40%	40%	40%
Pazienti trattati potenziali	14	28	28	28	28
β-talassemia					
Pazienti *target*		4.769	4.769	4.769	4.769
Tasso di trattamento		5%	10%	10%	10%
Pazienti trattati potenziali		239	477	477	477
SMA1					
Pazienti *target*		23	23	23	23
Tasso di trattamento		20%	40%	40%	40%
Pazienti trattati potenziali		5	9	9	9
CALD					
Pazienti *target*			3	3	3
Tasso di trattamento			33%	33%	33%
Pazienti trattati potenziali			1	1	1
Emofilia A					
Pazienti *target*			4.094	4.094	4.094
Tasso di trattamento			10%	10%	10%
Pazienti trattati potenziali			409	409	409
Mieloma multiplo					
Pazienti *target*				1.400	1.400
Tasso di trattamento				10%	10%
Pazienti trattati potenziali				140	140
Malattia di Stargardt					
Pazienti *target*				1.293	1.293
Tasso di trattamento				5%	5%
Pazienti trattati potenziali				65	65

8.4 PREZZO PER ANNO DI TERAPIA

Al momento, come già discusso, sono state rimborsate in Italia due terapie ATMP, con una ampia forchetta di prezzo, in considerazione della tipologia di risultati e della popolazione target.

Per definire in modo ragionevole il prezzo per paziente da usare nel modello, sono stati impiegati:
- Per i farmaci non ancora rimborsati in Italia, i prezzi dei farmaci pubblicati a livello europeo (NICE, Germania), ad esempio nel caso del trattamento delle fistole anali da CD, LAL e DLBCL
- Per le nuove terapie per GVHD il prezzo della singola infusione di Zalmoxis.
- Per le altre terapie, sono stati considerati degli analoghi, e nello specifico:
  - il prezzo ex-factory di Zalmoxis per patologie in cui i pazienti sono superiori ai 100,
  - il prezzo *ex factory* di Strimvelis per patologie che coinvolgano meno di 10 pazienti per anno,
  - la media tra Zalmoxis e Strimvelis, per casi intermedi.

È stato utilizzato un unico costo terapia per patologia
Di seguito sono riportati i prezzi impiegati nel modello base, ed il relativo razionale e fonte

PATOLOGIA	PREZZO EX-FACTORY	RAZIONALE
A. Graft vs Host Disease (GVHD) in caso di trapianto per neoplasie ematologiche	149.000 €	Prezzo di 1 infusione di Zalmoxis
B. Fistole perianali complesse da CD	60.433 €	Prezzo darvadstrocel UK** [39]
C. Leucemia Linfoblastica Acuta (LAL)	320.000 €	Prezzo CAR-T (Kymriah) in Germania [67]
D. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	320.000 €	Prezzo CAR-T (Kymriah) in Germania [67]
E. Distrofie Retiniche	332.000 €	Prezzo Luxturna US***(per occhio) [169]
F. β -talassemia	372.500 €	Media Zalmoxis - Strimvelis
G. Atrofia muscolare spinale (SMA1)	596.000 €	Prezzo EF Strimvelis
H. Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	596.000 €	Prezzo EF Strimvelis
I. Emofilia A	372.500 €	Media Zalmoxis - Strimvelis
J. Mieloma Multiplo (MM)	320.000 €	Prezzo CAR-T (Kymriah) in Germania [67]
K. Stargardt Disease	372.500 €	Media Zalmoxis - Strimvelis

* Costo di 1 infusione di Zalmoxis. Il costo terapia non è disponibile in quanto oggetto di accordi negoziali. Si rileva che da EPAR il numero medio di infusioni è 1,6.
**Tasso di conversione 0,98.
***Tasso di conversione 1,13.

8.5 PREVISIONE DI SPESA

Il modello di spesa analizza due variabili: il prezzo e la dilazione di pagamento nel tempo.

8.5.1 EFFETTO PREZZO

Per il prezzo, sono stati sviluppati 3 modelli di spesa:
1. BASE, costruito con i prezzi delle terapie indicate nel capitolo precedente
2. MASSIMO, in cui si adotta per tutte le terapie il costo/paziente (o infusione) medio tra Zalmoxis e Strimvelis
3. MINIMO, in cui si adotta per tutte le terapie il costo/infusione di Zalmoxis

Il modello di spesa BASE per i prossimi 5 anni (2019-2023) prevede una spesa farmaceutica che passa dai **43,6 milioni di € nel 2019 a 503,8 milioni nel 2023** *(Tabella 14)*. Si prevede che la spesa nel 2019 sia contenuta, sia per effetto della rimborsabilità dei farmaci nel secondo semestre dell'anno, che del numero contenuto di pazienti trattati. Il primo significativo incremento di spesa avverrà nel 2020, quando saranno disponibili le terapie geniche per la beta- talassemia che in Italia ha una prevalenza superiore alla media europea.

Nel caso dell'emofilia A, va però ricordato che questa spesa one shot andrà a sostituire, almeno in parte, una spesa annuale di fattore VIII pari a circa 300 milioni di €.

Tabella 14 Previsione di spesa delle ATMP nel periodo 2019-2023, **SCENARIO BASE.** Numero medio, da EPAR, di infusioni di Zalmoxis: 1,6

	2019	2020	2021	2022	2023
BUDGET	43.568.483	166.553.133	410.913.133	479.925.633	503.765.633
A. Graft vs Host Disease (GVHD) in caso di trapianto per neoplasie ematologiche	12.158.400	12.158.400	12.158.400	12.158.400	12.158.400
B. Fistole perianali complesse da CD	3.082.083	6.103.733	6.103.733	6.103.733	6.103.733
C. Leucemia Linfoblastica Acuta (LAL)	1.280.000	2.560.000	2.560.000	2.560.000	2.560.000
D. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	22.400.000	44.800.000	44.800.000	44.800.000	44.800.000
E. Distrofie Retiniche	4.648.000	9.296.000	9.296.000	9.296.000	9.296.000
F. β -talassemia	-	88.655.000	177.682.500	177.682.500	177.682.500
G. Atrofia muscolare spinale (SMA1)	-	2.980.000	5.364.000	5.364.000	5.364.000
H. Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	-	-	596.000	596.000	596.000
I. Emofilia A	-	-	152.352.500	152.352.500	152.352.500
J. Mieloma Multiplo (MM)	-	-	-	44.800.000	44.800.000
K. Stargardt Disease	-	-	-	24.212.500	24.212.500

Ipotizzando invece un prezzo/paziente delle terapie avanzate pari al prezzo rimborsato a Strimvelis (tranne nei casi in cui esiste già un riferimento pubblicato), lo scenario MASSIMO porterebbe ad una spesa di circa **47,3 milioni** nel 2019 per salire a 612 milioni nel 2021 e **776,7 milioni nel 2023.**

Tabella 15 Previsione di spesa delle ATMP nel periodo 2019-2023, (prezzo Strimvelis tranne dove già disponibile analogo) **SCENARIO MASSIMO.** Numero medio, da EPAR, di infusioni di Zalmoxis: 1,6

	2019	2020	2021	2022	2023
BUDGET	47.264.483	227.138.133	616.326.133	738.506.133	776.650.133
A. Graft vs Host Disease (GVHD) in caso di trapianto per neoplasie ematologiche	12.158.400	12.158.400	12.158.400	12.158.400	12.158.400
B. Fistole perianali complesse da CD	3.082.083	6.103.733	6.103.733	6.103.733	6.103.733
C. Leucemia Linfoblastica Acuta (LAL)	1.280.000	2.560.000	2.560.000	2.560.000	2.560.000
D. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	22.400.000	44.800.000	44.800.000	44.800.000	44.800.000
E. Distrofie Retiniche	8.344.000	16.688.000	16.688.000	16.688.000	16.688.000
F. β -talassemia	-	141.848.000	284.292.000	284.292.000	284.292.000
G. Atrofia muscolare spinale (SMA1)	-	2.980.000	5.364.000	5.364.000	5.364.000
H. Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	-	-	596.000	596.000	596.000
I. Emofilia A	-	-	243.764.000	243.764.000	243.764.000
J. Mieloma Multiplo (MM)	-	-	-	83.440.000	83.440.000
K. Stargardt Disease	-	-	-	38.740.000	38.740.000

Ipotizzando infine un prezzo/paziente delle terapie avanzate pari al prezzo rimborsato di una infusione di Zalmoxis, ammesso che questo prezzo sia sostenibile da parte delle aziende, lo scenario MINIMO vedrebbe una spesa dimezzata rispetto allo scenario BASE: 36,2 milioni nel 2019 per arrivare a potenziali 338 milioni nel 2023.

Tabella 16 Previsione di spesa delle ATMP nel periodo 2019-2023, costo/terapia 149.000€ (Zalmoxis, o prezzo dichiarato inferiore) Numero medio, da EPAR, di infusioni di Zalmoxis: 1,6

	2019	2020	2021	2022	2023
BUDGET	36.219.683	118.151.733	273.826.933	322.698.933	337.956.533
A. Graft vs Host Disease (GVHD) in caso di trapianto per neoplasie ematologiche	12.158.400	12.158.400	12.158.400	12.158.400	12.158.400
B. Fistole perianali complesse da CD	3.082.083	6.103.733	6.103.733	6.103.733	6.103.733
C. Leucemia Linfoblastica Acuta (LAL)	953.600	1.907.200	1.907.200	1.907.200	1.907.200
D. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	16.688.000	33.376.000	33.376.000	33.376.000	33.376.000
E. Distrofie Retiniche	3.337.600	6.675.200	6.675.200	6.675.200	6.675.200
F. β -talassemia	-	56.739.200	113.716.800	113.716.800	113.716.800
G. Atrofia muscolare spinale (SMA1)	-	1.192.000	2.145.600	2.145.600	2.145.600
H. Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	-	-	238.400	238.400	238.400
I. Emofilia A	-	-	97.505.600	97.505.600	97.505.600
J. Mieloma Multiplo (MM)	-	-	-	33.376.000	33.376.000
K. Stargardt Disease	-	-	-	15.496.000	30.753.600

Si ritiene che questo scenario sia difficilmente sostenibile in quanto il prezzo rimborsato di una infusione di Zalmoxis o di Holoclar pare non essere sostenibile per le aziende. In questo senso, esistono ancora poche evidenze, ma uno studio indipendente del 2013 dell'Università della California stima in 54.000 $ solo il costo di produzione per un prodotto di *single transduced hematopoietic stem cell* [170].

8.5.2. EFFETTO DILAZIONE DI PAGAMENTO

Le ATMP sono terapie curative che cambiano la storia della malattia del paziente che risponde al trattamento, risolvendone in molti casi la causa genetica. Questo determina un cambiamento sostanziale perché è efficace in pazienti che non avevano alternative terapeutiche con una somministrazione unica (in alcuni casi ripetuta ma in tempi ravvicinati), ma con un effetto duraturo nel tempo.

In US, le assicurazioni pubbliche Medicare e Medicaid impiegano diversi sistemi di pagamento delle terapie, come analizzato dalla National Academy of Medicine's Vital Directions for Health and Health Care Initiative- ref nella *Tabella 17*.

Tabella 17 CMMI Innovation Initiative categories

Table 1 | CMMI Innovation Initiative Categories

Initiative	Description	Example Programs
Accountable Care	Accountable Care Organizations and similar care models are designed to incentivize health care providers to become accountable for a patient population and to invest in infrastructure and redesigned care processes that provide for coordinated care, high quality and efficient service delivery.	• Pioneer ACOs • Medicare Health Care Quality Demonstration • Comprehensive ERSD Care Model • Rural Community Hospital Demonstration

Table 1 | CMMI Innovation Initiative Categories

Initiative	Description	Example Programs
Episode-Based Payment	Under these models, health care providers are held accountable for the cost and quality of care beneficiaries receive during an episode of care, which usually begins with a triggering health care event (such as a hospitalization or chemotherapy administration) and extends for a limited period of time thereafter.	• Bundled Payments for Care Improvement Models
Primary Care Transformation	Primary care providers are a key point of contact for patients' health care needs. Strengthening and increasing access to primary care is critical to promoting health and reducing overall health care costs. Advanced primary care practices – also called "medical homes" – utilize a team-based approach, while emphasizing prevention, health information technology, care coordination, and shared decision making among patients and their providers.	• Advanced Primary Care Practice (medical home) • Comprehensive Primary Care Initiative • Independence at Home Demonstration • Multi-Payer Advanced Primary Care Practice Demonstration
Medicaid and CHIP	Medicaid and the Children's Health Insurance Program (CHIP) are administered by the states but are jointly funded by the federal government and states. Initiatives in this category are administered by the participating states.	• Medicaid Innovation Accelerator Program • Medicaid Incentives for Prevention of Chronic Diseases • Strong Start for Mothers and Newborns
Dual-Eligibles (Medicare-Medicaid)	The Medicare and Medicaid programs were designed with distinct purposes. Individuals enrolled in both Medicare and Medicaid (the "dual eligibles") account for a disproportionate share of the programs' expenditures. A fully integrated, person-centered system of care that ensures that all their needs are met could better serve this population in a high quality, cost effective manner.	• Financial Alignment Initiative • Initiative to Reduce Avoidable Hospitalization Among Nursing Facility Residents
New Payment, Service Delivery, and Accountability Models	Many innovations necessary to improve the health care system will come from local communities and health care leaders from across the entire country. By partnering with these local and regional stakeholders, CMS can help accelerate the testing of models today that may be the next breakthrough tomorrow.	• Accountable Health Communities Model • Health Care Innovation Awards • Health Plan Innovation Initiatives • State Innovation Models
Best Practices Adoption	The Innovation Center is partnering with a broad range of health care providers, federal agencies professional societies and other experts and stakeholders to test new models for disseminating evidence-based best practices and significantly increasing the speed of adoption.	• Community-based Care Transitions Program • Health Care Payment Learning and Action Network • Partnership for Patients

SOURCE: Centers for Medicare & Medicaid Services, 2016.

Per queste ragioni, è stato analizzato l'effetto di un pagamento dilazionato nel tempo. Questa ipotesi, già applicata nel caso dei dispositivi medici, è stata avanzata come una delle possibili soluzioni che possano aiutare a gestire l'impatto incrementale sulla spesa, l'incertezza nel lungo periodo dell'esito curativo delle terapie avanzate, ed il valore delle stesse lungo la vita del paziente.

Esistono diverse forme di pagamenti dilazionati, e se si considera che il *payment by results* è uno di questi, anche se in un periodo più corto (1-12 mesi), di fatto l'Italia è stata uno dei primi Paesi ad applicare questo schema.

Il pagamento dilazionato potrebbe includere un sistema di *pay for performance* associato ad *outcome* che consentirebbe di gestire l'incertezza dei dati nel lungo periodo: nel caso il farmaco smetta di funzionare, non sarebbe dovuta la quota parte restante di pagamento.

Il modello ha analizzato l'impatto sulla spesa di un potenziale meccanismo di dilazione di pagamento a 3 e 5 anni. Nel caso del periodo di 5 anni, è stato aggiunto un 10% sul costo complessivo e nel caso di 3 anni un 5%, come effetto del costo del denaro.

Nel caso del pagamento su 3 anni, l'esborso annuale si ridurrebbe al 30% nel 2019 per arrivare nel 2023 ad avere effetto cumulato, in cui la spesa derivante dal pagamento dilazionato raggiunge il 95%.

Tabella 18 Previsione di spesa dilazionata in 3 anni

	2019	2020	2021	2022	2023
Spesa annuale	**43.568.483**	**166.553.133**	**410.913.133**	**479.925.633**	**503.765.633**
Pagamento dilazionato a 3 anni	13.162.969	69.320.259	215.276.162	370.087.165	479.637.165
Delta cash	-30.405.514	-97.232.874	-195.636.971	-109.838.468	-24.128.468
% pagamento	30%	42%	52%	77%	95%

Nel caso del pagamento su 5 anni, l'esborso annuale si ridurrebbe al 22% nel 2019 per arrivare a quasi a regime nel 2023 in cui si arriverebbe al 69% dell'importo effettivo in caso di pagamento dilazionato.
In questo caso, l'incremento di spesa del modello sarebbe pagato dal 2024 in poi.

Tabella 19 Previsione di spesa dilazionata in 5 anni

	2019	2020	2021	2022	2023
Spesa annuale	**43.568.483**	**166.553.133**	**410.913.133**	**479.925.633**	**503.765.633**
Pagamento dilazionato a 5 anni	9.585.066	46.226.756	136.627.645	242.211.284	347.712.973
Delta cash	-33.983.417	-120.326.377	-274.285.488	-237.714.349	-156.052.660
% pagamento	22%	28%	33%	50%	69%

8.6 DISCUSSIONE

La definizione del prezzo e del valore di un farmaco è sicuramente una delle sfide principali dei Sistemi Sanitari. La CTS con la definizione di innovatività ha chiarito che va considerata una vera innovazione ciò che apporta un valore aggiunto incrementale nella cura di malattie che mancano di alternative terapeutiche.

Rispetto al finanziamento attuale per i farmaci innovativi (1 miliardo nel 2018), la spesa prevista per le ATMP nei prossimi 5 anni è relativamente contenuta arrivando a circa 500 milioni di € nel 2023.

Sicuramente la dimensione dell'investimento incrementale richiederà un'attenta pianificazione della spesa e una modalità di finanziamento e rimborso che tenga conto delle peculiarità e dell'innovazione determinata da queste terapie.

In attesa di approvazione del nuovo sistema di *governance*, è auspicabile che le scelte sulla politica del farmaco partano da una pianificazione accurata delle voci di spesa che garantiscano equità di trattamento a tutti i malati e in tutte le Regioni, anche sfruttando nuove modalità e meccanismi di rimborso.

LIMITI DELL'ANALISI

Qui di seguito sono elencati i limiti dell'analisi:

1. **ATMP analizzate.** Le **popolazioni** analizzate sono basate su dati certi, in particolare le valutazioni del CAT e la disponibilità di ATMP in studi di Fase III. L'analisi non include terapie che potrebbero richiedere autorizzazione EMA con studi di fase II, e quindi che avverranno nel periodo analizzato, ma con dati precoci. Per questo l'analisi verrà aggiornata in funzione della

disponibilità di nuovi dati.

2. % di trattamento stabile negli anni. L'assunzione di un numero stabile di pazienti trattati nel tempo può essere un limite, ma viene considerato che di solito gli accordi negoziali vengono rivisti ogni due anni, portando quindi ad una revisione di prezzo in funzione dell'aumento del numero dei trattamenti. Nel momento in cui ci sono elementi quali la selezione dei centri e la necessità di elevata specializzazione, questo limite viene in parte ad annullarsi, se ad esempio si pensa al numero di pazienti trattati all'anno per HCV che è rimasto più o meno costante nel tempo.

3. Prezzi. Trattando di farmaci non ancora rimborsati, i prezzi impiegati si riferiscono al prezzo degli stessi farmaci approvati in Italia o altri Paesi, o se non disponibili, di ATMP analoghe per prevalenza della popolazione. Pertanto, i prezzi impiegati possono essere sovrastimati, se si considera ad esempio che il differenziale di prezzo tra Germania e Italia è di circa il 40%. D'altro canto, ad esempio nel caso dei farmaci contro l'emofilia, il prezzo potrebbe essere sottostimato in quanto non si è tenuto conto del fatto che la terapia genica andrà a sostituire il fattore VIII che costa ad oggi 150-250 mila € all'anno.

4. Costo efficacia e valore della terapia. Nessuno di questi prezzi è basato su un'analisi di costo efficacia che possa aiutare a determinare l'impatto complessivo delle risorse risparmiate, né il giusto valore del farmaco.

9. I CAMBIAMENTI ORGANIZZATIVI DERIVANTI DALLE ATMP

Le terapie avanzate costituiscono oggi il più recente stadio dell'evoluzione della medicina nell'approccio terapeutico alle patologie e una pietra miliare, come sono stati i farmaci biotecnologici e l'immunoterapia.
Tale cambiamento comporta anche la necessità di rivedere il modello organizzativo del Sistema, in tutto il processo che parte dalla fase di ricerca e sviluppo, alla produzione e ''distribuzione del farmaco, fino alla fase di rimborsabilità e infine all'impiego sul paziente da parte del centro specializzato.

In questo capitolo, sono stati analizzati i seguenti elementi:
1. Presenza di cell factory accreditate GMP in Italia
2. Requisiti organizzativi determinati dalle prime ATMP in approvazione

9.1 LE CELL FACTORY ACCREDITATE GMP IN ITALIA

La produzione di terapie avanzate segue la filiera del farmaco tradizionale con complessità aggiuntive tipiche della natura di questi prodotti che, non essendo soggetti ad una sterilizzazione terminale, richiedono un processo produttivo di alta qualità con un pannello di test di controllo che ne garantiscano la sterilità, l'efficacia e la sicurezza degli operatori in caso di manipolazione complesse. Questi requisiti sono stabiliti dalle *Good Manufacturing Practice* (GMP o Norme di Buona Fabbricazione) e la verifica del loro rispetto, insieme all'accreditamento delle unità produttive, è ad opera da AIFA. EMA ha recentemente stabilito delle GMP specifiche per le ATMP (adottate dalla Commissione Europea il 22 novembre 2017) [171].
Di seguito viene riportata la lista delle cell factory accreditate GMP per la produzione di ATMP. Tale elenco è stato creato incrociando i dati pubblici sul sito web di AIFA (ultimo aggiornamento 30 settembre 2016) con i dati sulle officine autorizzate successivamente, forniti da Assobiotec.
In Italia, ci sono 18 strutture accreditate GMP, con una forte concentrazione in Lombardia (39%), seguita poi da Emilia-Romagna e Lazio (16,6% ciascuna). E' interessante notare che solo il **22%** di queste è una società privata, mentre il **78%** è una università o struttura ospedaliera.

Tabella 20 Elenco delle cell factory accreditate GMP e produzione autorizzata. TC: terapia cellulare, GT: terapia genica, TE: prodotti di ingegneria tissutale. *Accreditamento successivo all'ultimo aggiornamento pubblicato da AIFA il 30 settembre 2016. **Uniche due facility in Europa ad essere autorizzate per la produzione commerciale di terapie cell&gene ex-vivo

CELL-FACTORY	CITTÀ	PRODUZIONE AUTORIZZATA	TIPOLOGIA ATMP
PIEMONTE	**2**		
UNIVERSITÀ TORINO*	TORINO	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC,GT
LABORATORIO CENTRO TRAPIANTI, SC ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA E CENTRO TRAPIANTI, AOU CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO*	TORINO	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC
LOMBARDIA	**7**		
ANEMOCYTE (ex ARETA INTERNATIONAL SRL)	GERENZANO (VA)	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC
AZIENDA OSPEDALIERA PAPA GIOVANNI XXIII - LABORATORIO DI TERAPIA CELLULARE E GENICA	BERGAMO	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC
AZIENDA OSPEDALIERA S. GERARDO DI MONZA LABORATORIO PER LA TERAPIA CELLULARE E GENICA	MONZA (MB)	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC,GT

CELL-FACTORY	CITTÀ	PRODUZIONE AUTORIZZATA	TIPOLOGIA ATMP
LOMBARDIA	**7**		
FONDAZIONE IRCSS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	MILANO	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	TC
FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO	PAVIA	MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	TC
ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA - UNITA' PRODUTTIVE PER TERAPIE CELLULARI (UPTC)	MILANO	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC
MOLMED S.P.A	MILANO	MEDICINALI COMMERCIALI** MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	TC, GT
VENETO	**1**		
FONDAZIONE BANCA DEGLI OCCHI DEL VENETO ONLUS	ZELARINO (VE)	MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	TE
EMILIA-ROMAGNA	**3**		
HOLOSTEM TERAPIE AVANZATE S.R.L.	MODENA	MEDICINALI COMMERCIALI MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TE, TC
ISTITUTI ORTOPEDICI RIZZOLI - BANCA DEL TESSUTO MUSCOLOSCHELETRICO E DELLE CELLULE	BOLOGNA	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA MEDICINALI PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA	TC
ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (I.R.S.T.) S.R.L.	MELDOLA (FO)	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC
LAZIO	**3**		
ADVENT S.r.l.	POMEZIA (RM)	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	GT
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' - OFFICINA FABIOCELL	ROMA	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC
OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	ROMA	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC, GT
UMBRIA	**1**		
AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA DI TERNI	TERNI	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC
PUGLIA	**1**		
ISTITUTO DI MEDICINA RIGENERATIVA CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA*	S. GIOVANNI ROTONDO (FG)	MEDICINALI PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	TC, GT

9.2 REQUISITI ORGANIZZATIVI LEGATI ALLA PRODUZIONE E IMPIEGO DELLE TERAPIE AVANZATE

Le ATMP sono una classe molto rivoluzionaria e nuova di prodotti. La loro apparizione sul mercato implica dover considerare problematiche organizzative, e non, nuove e fortemente specifiche per il singolo farmaco. La necessità di considerazioni ad hoc sulle ATMP si riflette anche nel piano d'azione di EMA che ha recentemente emanato GMP ad hoc per le ATMP e ha in programma una serie di attività specifiche tra cui le GCP per le ATMP [172].

Il ciclo produttivo delle ATMP si discosta molto da quello di un farmaco "tradizionale" di sintesi del principio attivo – scale-up – confezionamento del prodotto finito – distribuzione e dispensazione/somministrazione del farmaco ai pazienti. Un ruolo fondamentale, soprattutto nelle terapie autologhe, viene giocato dall'Ospedale dove le cellule vengono prelevate ai pazienti

per iniziare il ciclo produttivo e ritornano al paziente per essere infuse dopo la manipolazione nella Cell Factory.

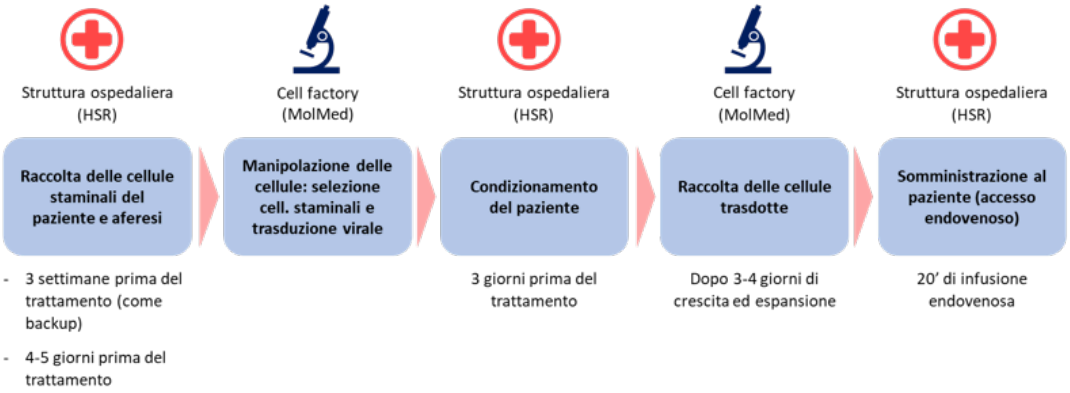
Infatti, per le terapie avanzate il processo è spesso circolare, con l'isolamento di cellule, geni o tessuti specifici dal paziente o da un donatore, la manipolazione degli stessi (trasduzione, espansione, crescita su *scaffold* tridimensionali…) per essere poi raccolte e somministrazione ("tornare") al paziente. Più simile al ciclo produttivo classico è quello delle terapie geniche *in-vivo*. Tra le principali criticità nella fase di produzione ci sono l'impossibilità di impiegare tecniche di sterilizzazione (il prodotto è materiale vivente) o le problematiche nella manipolazione dei virus. Inoltre, non soltanto la produzione, ma anche la somministrazione delle ATMP può richiedere *expertise, facility* o aspetti logistici specifici che incidono fortemente su quali Centri possano impiegare in sicurezza e qualità la terapia.

Per spiegare come varia il ciclo produttivo sono stati riportati alcuni esempi per le diverse ATMP.

9.3.1 ESEMPIO DI MODELLO ORGANIZZATIVO PER LA TERAPIA GENICA NEL TRATTAMENTO DELL'ADA-SCID

Nel trattamento dell'ADA-SCID, la prima terapia genica approvata in Italia e frutto della ricerca italiana, le cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza codificante per l'adenosina deaminasi (ADA) umana rappresentano una terapia genica *ex-vivo* autologa, in cui le stesse cellule staminali ematopoietiche del paziente sono manipolate in modo da esprimere il gene carente. Di seguito è rappresentato il flusso semplificato per questo farmaco.

Figura 15 Rappresentazione schematica del processo produttivo della terapia genica autologa nel trattamento dell'ADA-SCID. HSR: Ospedale San Raffaele, Milano [173-175].



Requisiti essenziali per il successo della terapia [173-175]

1. Data la *shelf life* del prodotto di sole 6 ore, è necessario che la *cell factory* (accreditata GMP) si trovi a breve distanza dal dipartimento ospedaliero dove la terapia verrà somministrata.
2. La *cell factory* deve essere dotata di **stanze appropriate per la manipolazione di virus**
3. Poiché non è possibile sterilizzare il prodotto, **l'assenza di contaminanti** viene garantita grazie alla qualità del processo e alla lavorazione in stanze sterili
4. Per un impiego efficace della terapia è importante che il *team* dedicato abbia una **pregressa esperienza non soltanto nella gestione del paziente con ADA-SCID, ma anche nell'utilizzo di prodotti di terapie geniche ex-vivo a base di CD34+.**

Per i motivi sopra citati, ad oggi solamente l'Ospedale San Raffaele di Milano, in collaborazione con l'azienda biotecnologica come officina di produzione (con sede all'interno dell'ospedale), sono in grado di fornire la terapia ai pazienti, tanto che il NICE ha approvato l'uso del farmaco con somministrazione presso il centro di Milano con relativo viaggio dei pazienti.

Ad oggi il centro sta trattando pazienti italiani, ma anche pazienti provenienti da diversi Paesi EU ed extra EU.

9.3.2 ESEMPIO DI MODELLO ORGANIZZATIVO PER L'IMPIEGO DI PRODOTTI DI INGEGNERIA TESSUTALE NEL TRATTAMENTO DELLE FISTOLE ANALI NELLA MALATTIA DI CROHN

La terapia cellulare allogenica per questa malattia (darvadstrocel) è costituita da cellule mesenchimali estratte dal tessuto adiposo subdermico di donatori sani. Le cellule vengono selezionate, fatte crescere in terreni specifici, raccolte e confezionate per essere poi somministrate al paziente [176, 177].

In questo caso la manipolazione delle cellule avviene in Spagna, e il prodotto finito viene rispedito nella struttura ospedaliera sede del paziente.

Figura 18 Rappresentazione schematica del processo produttivo e somministrazione di Darvadstrocel. *Da RCP.

Requisiti essenziali per il successo della terapia [176, 177]

1. Le fasi di trattamento del paziente devono essere attentamente pianificate, verificando la reale disponibilità del farmaco: la *shelf life* di darvadstrocel è di sole 48 ore, non può essere né refrigerato né congelato e ritardi nella consegna del prodotto (il sito produttivo è in Spagna) e nella somministrazione possono compromettere l'efficacia del trattamento.
2. La ricostituzione del farmaco richiede particolari accorgimenti per evitare di danneggiare le cellule o comprometterne la vitalità.
3. Darvadstrocel deve essere iniettato con precisione direttamente nel sito della lesione: lungo le pareti della fistola e non nel lume, altrimenti il rischio è che il prodotto si disperda. Per questa fase, è necessario verificare preventivamente la disponibilità del *team* esperto e della sala operatoria.
4. Prima del trattamento sono necessari accurati accertamenti per verificare anatomia e topografia della/e fistola/e da trattare, che non siano presenti ascessi e che la patologia nella mucosa intestinale sia inattiva o di entità lieve.
5. Le fistole da trattare devono essere prima condizionate: rimozione dei setoni, pulizia della fistola, identificazione e suturazione delle aperture interne.

9.3.3 ESEMPIO DI MODELLO ORGANIZZATIVO PER LA TERAPIA CELLULARE CON CAR-T NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE EMATOLOGICHE

Le CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) attualmente in approvazione prevedono un flusso di produzione misto che implica il prelievo di sangue e l'invio successivo ai siti produttivi delle aziende: per tisagenlecleucel i siti produttivi si trovano in Germania e Francia [178] e quello responsabile del rilascio del lotto in Germania [179, 180]. Per axicabtagene cioleucel, il sito produttivo si trova in California mentre Lonza Netherlands B.V (Paesi Bassi) è il responsabile del rilascio del lotto in EU [181, 182].
Questo fa sì che sia necessario il trasferimento all'estero del materiale raccolto, con adeguamento

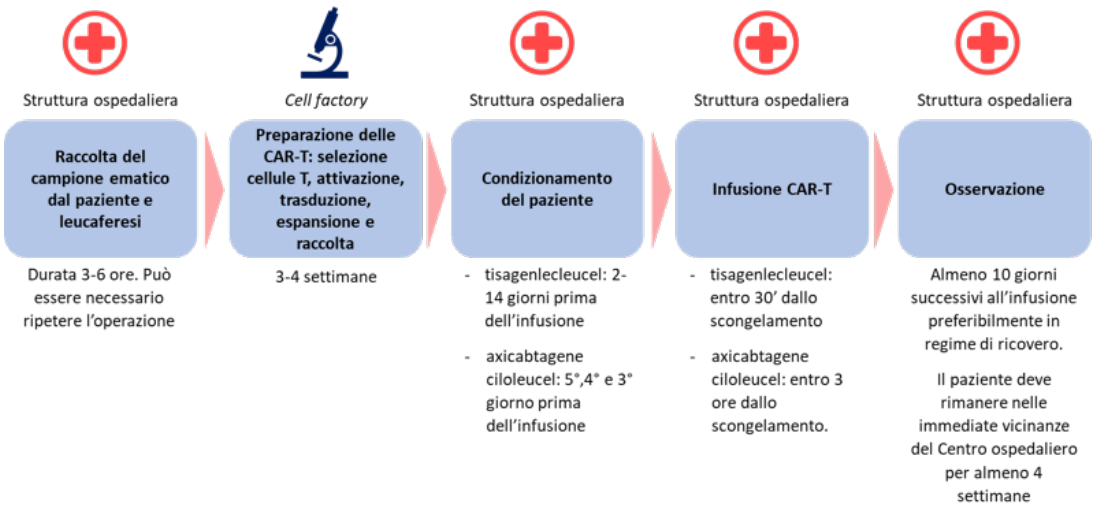
alle leggi vigenti, e relativo ritorno entro i tempi previsti di emivita dello stesso, come da Figura 17

A titolo esemplificativo, viene descritta la struttura organizzativa dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù (OPBG), che ha ottenuto l'accreditamento GMP da AIFA per la produzione e manipolazione di terapie cellulari e geniche per sperimentazione clinica [183]. L'OPBG rappresenta un esempio rilevante dell'eccellenza italiana nell'ambito delle terapie avanzate, sono infatti già in studi clinici CAR-T per neoplasie ematologiche e neuroblastoma oltre a terapie a base di cellule mesenchimali, di cellule T ingegnerizzate e terapie geniche applicabili in ematologia-oncoematologia. La facility dell'OPBG comprende:

- 5 stanze sterili per i prodotti di terapia cellulare;
- 3 stanze sterili per i prodotti medicinali di terapia genica;
- 2 stanze per la manipolazione di vettori retrovirali (una per la produzione e una per la purificazione).

La scheda tecnica dei farmaci prevede invece la somministrazione in un centro clinico qualificato. La terapia deve essere iniziata sotto la direzione e supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento di neoplasie ematologiche maligne e istruito a somministrare e gestire pazienti trattati con queste terapie.
La *Figura 17* descrive invece il flusso del processo produttivo delle CAR-T prodotte all'estero.

Figura 17 Rappresentazione schematica del processo produttivo e somministrazione delle CAR-T. Ai fini della schematizzazione del processo, sono state considerate le terapie che ad oggi hanno ottenuto l'AIC.



Requisiti essenziali per il successo della terapia [179-182]

1. Attenta **pianificazione di ogni step** nel percorso di trattamento del paziente, calendarizzando gli interventi in funzione della disponibilità del prodotto finito e della *shelf life*, e del trasferimento di materiale all'estero;
2. Le terapie devono essere somministrate esclusivamente in **centri qualificati e da personale** non soltanto esperto nel trattamento delle patologie ematologiche per le quali i farmaci sono indicati, ma anche istruite ed esperte nell'utilizzo delle CAR-T;
3. Disponibilità di **posti letti per il ricovero dei pazienti in terapia intensiva** nel periodo di osservazione successivo al trattamento a causa dell'elevato rischio per il paziente di sviluppare la sindrome da rilascio di citochine o danni neurologici.

9.3.4 ESEMPIO DI MODELLO ORGANIZZATIVO PER LA TERAPIA GENICA NEL TRATTAMENTO DELLE DISTROFIE RETINICHE

Voretigene neparvovec-rzyl è una terapia genica che impiega un vettore derivante da virus adeno-associati (AVV) per inserire nel genoma delle cellule retiniche del paziente una copia funzionale

del gene RPE65 per ripristinare la funzionalità visiva.
Il vantaggio di questi vettori è che possono contenere inserti molto piccoli, come lo è il gene RPE65 (4.7 kb), e possono trasdurre le cellule *in-vivo*.

Figura 16 Rappresentazione schematica del processo di somministrazione della terapia genica. In questo caso, il farmaco viene spedito dal sito di produzione ai Centri di somministrazione e deve essere conservato a temperature inferiori ai -65°C. Solo al momento dell'utilizzo il farmaco viene scongelato e portato a temperatura ambiente [184].

Requisiti essenziali per il successo della terapia [184]
1. La diluizione deve essere effettuata in condizioni di sterilità, usando una cappa di sicurezza biologica a flusso laminare verticale e con la presenza di due operatori per massimizzare la condizione di sterilità;
2. **L'operazione chirurgica richiede la massima precisione. Per la riuscita del trattamento è fondamentale che venga eseguita solamente da un chirurgo altamente specializzato nella chirurgia intraoculare ed esperto nella procedura;**
3. La somministrazione, dal primo al secondo occhio, deve essere intervallata da **almeno 6 giorni**, non è possibile trattare contemporaneamente entrambi gli occhi;
4. Il trattamento non è raccomandato al di sotto dei 12 mesi di età: durante il primo anno di vita le cellule della retina sono in attiva proliferazione e il farmaco potrebbe essere perso o diluito durante la replicazione cellulare.

9.4. DISCUSSIONE

Tutte le terapie avanzate, seppure nelle diversità, richiedono un modello organizzativo particolarmente complesso per gestire terapie con emivita più o meno breve e prodotte oggi quasi esclusivamente all'estero.

Pertanto, le strutture ospedaliere italiane che tratteranno le ATMP dovranno dotarsi di:

- Sistema di pianificazione del lavoro e dei passaggi per assicurare il rispetto dei tempi di emivita del farmaco, e sua somministrazione
- Camere sterili per la ricomposizione del prodotto (in alcuni casi)
- Team multifunzionale (specialista, chirurgo, farmacista ospedaliero, infermiere…) per gestire l'intero flusso fino alla somministrazione del farmaco.
- Personale esperto, se non dedicato, nella gestione delle terapie, capace di riconoscere e gestire effetti collaterali in tempi molto rapidi
- Posti letto dedicati in terapia intensiva (per le malattie ematologiche in particolare)
- Modelli nazionali o regionali di accreditamenti di centri selezioni capaci di gestire tutti i requisiti delle terapie

10. CONCLUSIONI E PROPOSTE

Le ATMP, per la loro natura e peculiarità, stanno rivoluzionando il mondo della medicina e rappresentano una pietra miliare nella lotta contro gravi malattie, oggi senza alternativa di cura, con tassi di guarigione variabili da malattia a malattia.

Sicuramente l'impiego di cellule somatiche, geneticamente modificate e tessuti rappresenta una innovazione tecnologica impressionante a cui conseguono esiti rilevanti sulla vita di pazienti con compromessa qualità o durata della vita.

I primi esempi di ATMP approvati in Europa sono frutto dell'eccellenza della ricerca italiana (privata) e riempiono il Paese di orgoglio, nascendo da storie di successo di *partnership* tra istituzioni pubbliche, società di capitali e organizzazioni senza fini di lucro. L'Italia è stato anche il primo Paese europeo a rimborsare queste terapie.

Nel frattempo, sono nate moltissime start up in Europa e nel mondo, riducendo così la quota di prodotti *"made in Italy"*. Questo è avvenuto perché, nonostante l'expertise del Paese nel campo, si sente la mancanza e l'esigenza di sviluppare un Sistema Paese che renda l'Italia competitiva nella ricerca e sviluppo di ATMP e attrattiva di capitali dall'estero in ambito di ricerca sviluppo e accesso al mercato.

Alla luce di quanto analizzato, si avanzano le seguenti proposte

1. Creare un ecosistema con regole certe che finanzi o sia attrattivo di investimenti per ricerca sviluppo produzione e accesso, con la promozione di *partnership* pubblico-private, come già avvenuto in alcune Regioni;
2. Far crescere l'eccellenza italiana nella ricerca, condividendo esperienze e con un dialogo precoce tra *payer* e aziende sin dalla fase di sviluppo del farmaco, ad esempio con il tramite di istituzioni eccellenti nel campo;
3. Assicurare il finanziamento dell'innovazione modulato con opportuna pianificazione di spesa.
4. Sviluppare modelli alternativi di pagamento che consentano la sostenibilità del SSN, ma allo stesso tempo la remuneratività per le Aziende, anche in considerazione degli alti costi legati alla produzione delle ATMP. Le ATMP ritirate dal mercato sono una conseguenza della scarsa remuneratività del prodotto piuttosto che delle problematiche di sicurezza ed efficacia;
5. Preparare il SSN e tutti gli operatori coinvolti ad un modello organizzativo che tenga conto delle peculiarità e dei requisiti tecnici delle ATMP:
- **5.1 Selezionare con parametri chiari e definiti a livello nazionale i Centri abilitati alle ATMP, attraverso la definizione di requisiti minimi, come è stato fatto per l'identificazione dall'identificazione dei Centri appartenenti agli *European Reference Network* (ERN). Il successo del trattamento con terapie avanzate è strettamente legato all'alta specializzazione, competenza e preparazione di Centri e specialisti, se non alla disponibilità di *facility* specifiche;**
- **5.2 Costruire *network* tra Regioni di centri ad alta specializzazione per l'ottimizzazione della gestione dei pazienti anche in funzione della capacity degli stessi;**

6. Implementare la raccolta di dati epidemiologici per poter identificare con maggior certezza la popolazione *target* delle ATMP in Italia e ridurre l'incertezza dell'impatto sul *budget*.

In conclusione, alla novità portata dalle ATMP deve corrispondere un nuovo approccio organizzativo e di finanziamento. Inoltre, per far sì che le ATMP possano rappresentare un'opportunità complessiva di crescita per il nostro Paese, occorre stabilire un dialogo stabile tra tutti gli stakeholder e definire congiuntamente un piano strategico.

11. DEFINIZIONI

ABCD1	ATP Binding Cassette subfamily D member 1
ADA-SCID	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIRC	Associazione italiana per la ricerca sul cancro
AIRTUM	Associazione Italiana Registri Tumori
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (Atto di Riforma del Mercato dei Prodotti Medicinali, Germania)
ASMR	Amélioration du Service Medical Rendu
AVV	Virus Adeno-Associati
BLAs	Biologics license applications
CALD (X-CALD)	Adrenoleucodistrofia cerebrale
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor-T
CAT	Committee for Advanced Therapies
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CD	Crohn Disease
CD34+	Cellule staminali ematopoietiche
cDNA	DNA complementare, generato a partire da una sequenza di mRNA
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIPM	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
CR	Complete Remission
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CsA	Ciclosporina A
CT	Commission de la Transparence
CTS	Commissione Tecnico Scientifica
DCC	Document Control Center
DGCByF	Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia
DLBCL	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ELN	European Leukemia Net
EMA	European Medicines Agency
ERN	European Reference Network
Ex-vivo	In tessuti o cellule presi da un organismo vivente
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss (Comitato Federale Congiunto, Germania)
GCP	Good Clinical Practices
GCPT	Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico

GITMO	Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo
GKV-SV	GKVSpitzenverband (Associazione Federale dei Fondi di Assicurazione Sanitaria Statale, Germania)
GMP	Good Manufacturing Practices
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTMPs	Gene Therapy Medicinal Products
GvHD	Graft vs Host Disease
HAS	Haute Autorité de Santé
In-vivo	Direttamente nell'organismo vivente
IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
LAL	Leucemia Linfoblastica Acuta
LAM	Leucemia Mieloide Acuta
LCA	Amaurosi congenita di Leber
Leucaferesi	Raccolta delle cellule staminali direttamente dal sangue periferico
MM	Mieloma multiplo
mTOR	mechanistic/mammalian Target Of Rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OTAT	Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT
PTOR	Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali
RCM	Review Committee Members
RP	Retinite pigmentosa
RPE65	Retinal Pigment Epithelium 65
RPM	Regulatory Project Manager
sCTMP	Somatic Cell Therapy Medicinal Products
SD	Malattia di Stargardt
SEER	Surveillance, Epidemiology and End RFesults Programm, National Cancer Institute (US)
Shelf-life	Period di conservazione e utilizzo di un farmaco
SMA	Atrofia muscolare spinale
SMN	Survival Motor Neuron protein
SMR	Service Médical Rendu
TEP	Tissue Engineered Products
Trasduzione	Inserimento di materiale genetico all'in terno delle cellule tramite vettore virale
TTO	Technology Transfer Office
Vettore retrovirale/lentivirale	Virus a RNA impiegati nell'inserzione di geni in terapia genica. I lentivirus possono trasdurre anche cellule non proliferanti.
VLCFA	Very Long Chain Fatty Acid

BIBLIOGRAFIA

1. AIFA - Terapie Avanzate. [cited 2018 November]; Available from: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/terapie-avanzate
2. Hanna, E., et al., Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. J Mark Access Health Policy, 2016. 4.
3. EMA/CAT/600280/2010 rev.1 - Committee for Advanced Therapies (CAT) - Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 2015 [cited 2018 November]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf.
4. Bresciani e Ferraris. Imprese multinazionali: innovazione e scelte localizzative. Maggioli editori, 2012.
5. Abramo e Pugini, L'attività di licensing delle università italiane: un'indagine empirica in "Economia e politica industriale " 3/2005.
6. Arundeep S. Pradhan, The evolution of Technology Transfer. Apio Innovation, 2016. [cited 2018 november]; Available from: https://www.linkedin.com/pulse/evolution-technology-transfer-arundeep-s-pradhan-rttp.
7. The European House –Ambrosetti, 2017.
8. Holostem - L'Azienda. [cited 2018 November]; Available from: https://www.holostem.com/chi-siamo/lazienda/.
9. Amgen - Amgen to Acquire BioVex, a Privately Held Biotechnology Company Headquartered in Woburn, Mass. [cited 2018 November]; Available from: http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=irol-newsArticle&ID=1519312.
10. Genetic Engineering and Biotechnology News - bluebird Rides in Celgene CAR T-cells Program. [cited 2018 November]; Available from: https://www.genengnews.com/topics/translational-medicine/bluebird-rides-in-celgene-car-t-cells-program/81248130/?kwrd=Baylor%20College%20of%20Medicine.
11. bluebird bio - bluebird bio and Celgene Corporation Enter into Agreement to Co-Develop and Co-Promote Anti-BCMA CAR T Cell Therapy bb2121 in the United States. [cited 2018 November]; Available from: http://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-and-celgene-corporation-enter-agreement-co-develop.
12. AboutPharma - Molmed-Dompé, risolto accordo di licenza e distribuzione per terapia cellulare. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aboutpharma.com/blog/2018/11/13/molmed-dompe-trovato-accordo-di-licenza-e-distribuzione-per-terapia-cellulare/.
13. AboutPharma - Accordo tra Molmed e Dompé per commercializzare Zalmoxis, la terapia cellulare per il trattamento dei tumori del sangue [cited 2018 November]; Available from: https://www.aboutpharma.com/blog/2017/07/26/accordo-molmed-dompe-commercializzare-zalmoxis-la-terapia-cellulare-trattamento-dei-tumori-del-sangue/.
14. Gilead - Gilead Sciences Completes Acquisition of Kite Pharma, Inc. [cited 2018 November]; Available from: https://www.gilead.com/news/press-releases/2017/10/gilead-sciences-completes-acquisition-of-kite-pharma-inc.
15. BioPharm - Takeda Acquires TiGenix. [cited 2018 November]; Available from: http://www.biopharminternational.com/takeda-acquires-tigenix.
16. Spark Therapeutics - Spark Therapeutics Enters into a Licensing and Supply Agreement for Investigational Voretigene Neparvovec Outside the U.S. [cited 2018 November]; Available from: http://ir.sparktx.com/news-releases/news-release-details/spark-therapeutics-enters-licensing-and-supply-agreement.
17. Novartis - Novartis successfully completes acquisition of AveXis, Inc. [cited 2018 November]; Available from: https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-successfully-completes-acquisition-avexis-inc.
18. Novartis - Novartis enters agreement to acquire AveXis Inc. for USD 8.7 bn to transform care in SMA and expand position as a gene therapy and Neuroscience leader. [cited 2018 November]; Available from: https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-enters-agreement-acquire-avexis-inc-usd-87-bn-transform-care-sma-and-expand-position-gene-therapy-and-neuroscience-leader.
19. Sole24Ore - Celgene acquista Juno per 9 miliardi. [cited 2018 November]; Available from: https://www.ilsole24ore.com/art/tecnologie/2018-01-23/celgene-acquista-juno-9-miliardi--171558.shtml?uuid=AEji4WnD.
20. GSK - GSK firma un accordo strategico per il trasferimento del portfolio di terapia genica per le malattie rare a Orchard Therapeutics. [cited 2018 November]; Available from: https://www.gsk.it/sala-stampa/gsk-firma-un-accordo-strategico-per-il-trasferimento-del-portfolio-di-terapia-genica-per-le-malattie-rare-a-orchard-therapeutics.
21. U.S. Food and Drug Administration - Vaccines, Blood & Biologics - Cellular & Gene Therapy Products. [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/.
22. U.S. Food and Drug Administration - Vaccines, Blood & Biologics - Biologics License Applications (BLA) Process (CBER). [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicsLicenseApplicationsBLAProcess/.
23. U.S. Food and Drug Administration - CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [cited 2018 November]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=600&showFR=1.
24. Electronic Code of Federal Regulations [cited 2018 November]; Available from: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=ed2972565ea5fe912c6a97d2f215107d&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21cfrv7_02.tpl.
25. U.S. Food and Drug Administration - Advisory Committees - Charter of the Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee. [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/CellularTissueandGeneTherapiesAdvisoryCommittee/ucm129402.htm.
26. FDA - Good Review Management Principles and Practices for New Drug Applications and Biologics License Applications Guidance for Industry and Review Staff. [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm079748.pdf.
27. FDA - Biologics License Applications (BLA) Process (CBER). [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicsLicenseApplicationsBLAProcess/.
28. U.S. Food and Drug Administration - About FDA - CBER Product Jurisdiction. [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm471141.htm.
29. U.S. Food and Drug Administration - Advisory Committees - Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee. [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/cellulartissueandgenetherapiesadvisorycommittee/default.htm.
30. U.S. Food and Drug Administration - For Patients - Priority Review. [cited 2018 November]; Available from: https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405405.htm.
31. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea - REGOLAMENTO (CE) N. 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO - Sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004. 2007 [cited 2018 November]; Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex%3A32007R1394.
32. Committee for Advanced Therapies (CAT). [cited 2018 November]; Available from: https://www.ema.europa.eu/committees/committee-advanced-therapies-cat.
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [cited 2018 November]; Available from: https://www.ema.europa.eu/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp.
34. Jommi, C., Innovation and drugs price and reimbursement: a comparison between Italy and the other major EU countries. 2015. Global&Regional HTA 2015. 2(3):117-162.
35. NICE - Technology appraisal guidance [TA467] - Holoclar for treating limbal stem cell deficiency after eye burns. 2017 [cited 2018 November]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta467/history.
36. NICE - Technology appraisal guidance [TA410] - Talimogene laherparepvec for treating unresectable metastatic melanoma. 2016 [cited 2018 November]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/history.
37. NICE - Highly specialised technologies guidance [HST7] - Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency–severe combined immunodeficiency. 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/history.
38. NICE - Technology appraisal guidance [TA508] - Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta508/history.
39. NICE -Darvadstrocel for treating complex perianal fistula in Crohn's disease [ID960]. 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10170/documents.
40. NICE - News and features - NICE encourages further discussions on Kymriah for adult lymphoma. 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.nice.org.uk/news/article/nice-encourages-further-discussions-on-kymriah-for-adult-lymphoma.
41. PMLive - Novartis' CAR-T Kymriah gets green light in England. 2018 [cited 2018 November]; Available from: http://www.pmlive.com/pharma_news/novartis_car-t_kymriah_gets_green_light_in_england_1251386.
42. NHS England - NHS England strikes deal for ground breaking cancer treatment in a new European first. 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.england.nhs.uk/2018/10/nhs-england-strikes-deal-for-ground-breaking-cancer-treatment-in-a-new-european-first/
43. Chevreul K, Berg Brigham K, Durand-Zaleski I, Hernández-Quevedo C. - France: Health system review. Health Systems in Transition, 2015; 17(3): 1–218. . 2015. p. 1-218.
44. Cour des comptes -Sécurité sociale 2017 – Chapitre 3: La fixation du prix des médicaments des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer. [cited 2018 November]; Available from: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf
45. PMC - J Mark Access Health Policy - Market access pathways for cell therapies in France. [cited 2018 November]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802688/.
46. Dr Nicolas Albin, R.I.-G., LES INCONTOURNABLES EN CANCEROLOGIE - Accès aux molécules innovantes : aspects scientifiques et réglementaires 2017.
47. HAS - Synthèses d'avis et fiches bon usage - HOLOCLAR (cellules souches limbiques autologues amplifiées), cellules souches pour transplantation autologue. 2016 [cited 2018 November]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2661389/fr/holoclar-cellules-souches-limbiques-autologues-amplifiees-cellules-souches-pour-transplantation-autologue.
48. Legifrance.gouv.fr - JORF n°0214 du 14 septembre 2016 texte n° 22 - Arrêté du 9 septembre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics 2016 [cited 2018 November]; Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/9/9/AFSS1624383A/jo/texte/fr.
49. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ - OURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Arrêté du 30 août 2017 portant classement sur les listes des substances vénéneuses [cited 2018 November]; Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035519684&oldAction=rechExpTexteJorf.
50. HAS - Décision n°2018.0047/DC/SEESP du 21 mars 2018 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit ZALMOXIS® 5-20 x 106 cellules/ml sur les dépenses de l'assurance maladie. [cited 2018 November]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-04/dc_2018_0047_eco_effi_zalmoxis_cd_2018_03_21_vd.pdf.
51. Legifrance - Arrêté du 14 mai 2018 portant classement sur les listes des substances vénéneuses - Article 3. [cited 2018 November]; Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=43A04466BECD8614B44D252D1AEC2F67.tplgfr35s_1?idArticle=JORFARTI000036920951&cidTexte=JORFTEXT000036920946&dateTexte=29990101&categorieLien=id.
52. HAS - Décision n° 2018.0103/DC/SEESP du 11 juillet 2018 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit ALOFISEL® 5 millions de cellules/ml sur les dépenses de l'assurance maladie. [cited 2018 November]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/dc_2018_0103_eco_effi_alofisel_cd_2018_07_11_vd.pdf.
53. ANSM - Autorisation de la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation portant sur un médicament à usage humain - KYMRIAH (Tisagenlecleucel). 2018.
54. HAS - Développer la qualité dans le champs sanitaire, social et médico-social - Séance du collège délibératif. [cited 2018 November]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-08/2018_08_30_odj_cd_2018_09_05_vd_signe.pdf.
55. ANSM - Liste des spécialités soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique - YESCARTA, 1 x 106 - 2 x 106 cellules/ kg dispersion pour perfusion. 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/YESCARTA-1-x-106-nbsp-2-x-106-nbsp-cellules-kg-dispersion-pour-perfusion.
56. HAS - Décision n° 2018.0120/DC/SEESP du 29 août 2018 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit YESCARTA®(axicabtagene ciloleucel) sur les dépenses de l'assurance maladie. [cited 2018 November]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/dc_2018_0120_eco_effi_impact_yescarta_cd_2018_08_29_vd.pdf.
57. ANSM - Décision d'autorisation de la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation portant sur un médicament à usage humain - LUXTURNA® (voretigene neparvovec). Available from: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9289eab90461af68c0993b041f3dde16.pdf.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss - The benefit assessment of pharmaceuticals in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a. [cited 2018 November]; Available from: http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/information/.
59. Henschke C, S.L., Busse R., Structural changes in the German pharmaceutical market: price setting mechanisms based on the early benefit evaluation. ELSEVIER, 2013. Volume 109(Issue 3): p. 263-269.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ex-vivo expandierte autologe menschliche Hornhautepithelzellen, die Stammzellen enthalten. [cited 2018 November]; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2203/.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss - Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Talimogen laherparepvec. 2016 [cited 2018 November]; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2799/.

62. Gemeinsamer Bundensausschuss - (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen. [cited 2018 November]; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/340/#tab/beschluesse.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss - Beschlüsse - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Sphäroide aus humanen autologen matrixassoziierten Chondrozyten. 2017 [cited 2018 November]; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2997/.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss - (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darvadstrocel
[cited 2018 November]; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/366/#tab/nutzenbewertung.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss - (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie)
[cited 2018 November]; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/.
66. G-BA - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)). [cited 2018 November]; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/408/.
67. Bloomberg - Economics - A Breakthrough Cancer Drug Has Been Approved. Now Comes the Battle Over the Price. [cited 2018 November]; Available from: https://www.bloomberg.com/news/articles/2018-09-12/novartis-faces-price-tussle-in-europe-after-cancer-breakthrough.
68. Ministerio de Sanidad, Secretaria General Desanidad y Consumo- Reglamento interno de la comisión interministerial de precios de losmedicamentos (cimp). [cited 2018 November]; Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO_CIMP.pdf.
69. Laia Maynou-Pujolràs, G.L.-C., COMPARATIVA DE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS: EVIDENCIA EUROPEA. ¿ES NECESARIA UNA UNIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE EVALUACIÓN? Colección Health Policy Papers 2016 – 08.
70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - Plan Anual De Trabajo 2018. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/planificacion-AEMPS/docs/plan-anual-trabajo-AEMPS-2018.pdf.
71. Ministerio De Sanidad. Servicios sociales ed Igualdad - Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos - Documento aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia del SNS 21 de Mayo de 2013 [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf.
72. AEMPS - Medicamentos de uso humano - Reuniones del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico / 2018. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/home.htm
73. Ministerio de Sanidad. Servicios sociales e Igualdad, AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - Información sobre la reunión del 14 de Enero de 2015 Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2015/docs/informa-reunion-14-enero-2015-GCPT.pdf.
74. AEMPS - CIMA (Medicine Online Information Center of AEMPS). Available from: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html.
75. AEMPS - Informe de Posicionamiento Terapéutico de células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas ex vivo, entre las que se encuentran células madre (Holoclar®) en el tratamiento de pacientes adultos con deficiencia de células madre limbares debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-celulas-epiteliales-Holoclar-deficiencia-celulas-limbares.pdf.
76. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - Información sobre la reunión del 03 de noviembre de 2015. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2015/docs/informa-reunion-03-nov-2015-GCPT.pdf.
77. AEMPS - Informe de Posicionamiento Terapéutico de talimogén laherparepvec (Imlygic®) en el tratamiento de melanoma irresecable metastásico. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-talimogen-laherparepvec-Imlygic-melanoma.pdf.
78. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO CORREO ELECTRÓNICO - Información sobre la reunión del 12 de abril de 2016 [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2016/docs/informa-reunion-GCPT-12-abril-2016.pdf.
79. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO CORREO ELECTRÓNICO - Información sobre la reunión del 05 de julio de 2016. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2016/docs/informa-reunion-GCPT-05-julio-2016.pdf.
80. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - Información sobre la reunión del 18 de julio de 2018. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2018/docs/informa-reunion-GCPT-18-julio-2018.pdf.
81. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - Información sobre la reunión del 6 de junio de 2017. [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2017/docs/informa-reunion-GCPT-06-junio-2017.pdf.
82. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - Información sobre la reunión del 30 de enero de 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2018/docs/informa-reunion-GCPT-30-enero-2018.pdf.
83. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - Información sobre la reunión del 26 de junio de 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2018/docs/informa-reunion-GCPT-26-junio-2018.pdf.
84. AEMPS - GRUPO DE COORDINACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO - Información sobre la reunión del 25 de septiembre de 2018 [cited 2018 November]; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2018/docs/informa-reunion-GCPT-25-septiembre-2018.pdf.
85. AIFA - Determina n. 519/2017 - Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402, della legge 11 dicembre 2016, n. 232. 2017: Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.80 del 05-04-2017.
86. AIFA DETERMINA 3 febbraio 2017 - Classificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano «Holoclar». (Determina n. 204/2017). 2017: Gazzetta Ufficiale n.46 del 24-2-2017.
87. AIFA - DETERMINA 26 luglio 2016 - Regime di rimborsabilita' e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Strimvelis». (Determina n. 1028/2016). 2016: Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.178 del 01-08-2016.
88. AIFA - DETERMINA 29 gennaio 2018 - Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Zalmoxis». (Determina n. 139/2018). 2018: Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.37 del 14-02-2018.
89. AIFA - Determina n. 1438/2018, GU Serie Generale n.234 del 08-10-2018 Regime di rimborsabilita' e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Alofisel». 2018 [cited 2018 November]; Available from: http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/10/08/18A06269/SG.
90. EMA - CAT: Agendas, minutes and reports [cited 2018 November]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/committees/cat/cat-agendas-minutes-reports.
91. EMA - Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use, November 2018. [cited 2018 November]; Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-november-2018_en.pdf.
92. European Medicines Agency - Withdrawal of the marketing authorisation application for Raligize (axalimogene filolisbac) 2018, EMA.
93. OsMed - L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2017. [cited 2018 November]; Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf.
94. Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo,cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare (GITMO) - GITMO Trapianto Autologo [cited 2018 November]; Available from: http://www.gitmo.it/images/pdf/segreteria/presentazioni/Attivit2017.pdf.
95. Koreth, M.G.a.J., Haematologica - Better acute graft-versus-host disease outcomes for allogeneic transplant recipients in the modern era: a tacrolimus effect? Haematologica, 2017. 102(5): p. 806–808.
96. Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche di Marco Zecca (Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.). [cited 2018 November]; Available from: https://docplayer.it/9378946-Il-trapianto-allogenico-di-cellule-staminali-emopoietiche.html.
97. T Ruutu, A.G., T de Witte, B Afanasyev, J Apperley, A Bacigalupo, F Dazzi, P Dreger, R Duarte, J Finke, L Garderet,H Greinix, E Holler, N Kroger, A Lawitschka, M Mohty, A Nagler, J Passweg, O Ringden, G Socie´, J Sierra, A ureda,W Wiktor-Jedrzejczak, A Madrigal and D Niederwieser, Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplantation, 2013. 49: p. 168–173.
98. TENDAS, A., Fotoaferesi extracorporea come terapia di prima linea nel trattamento della GVHD cronica dopo trapianto allogenico di cellule staminali, in FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA. UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA".
99. Dailey, F.E., Turse, E. P., Naseer, M., Bragg, J. D., & Tahan, V. , Review of stem cells as promising therapy for perianal disease in inflammatory bowel disease. . World journal of transplantation, 2018. 8(4): p. 97-101.
100. NICE - Single Technology Appraisal - Darvadstrocel for treating perianal fistula in Crohn's disease [ID960] - Committee Papers National Institute for Health and Care Excellence 2018: NICE - Single Technology Appraisal - Darvadstrocel for treating perianal fistula in Crohn's disease [ID960] - Committee Papers
101. Riccardo Di Domenicantonio, G.C., Massimo Arcà, Nera Agabiti, Anna Kohn, Piero Vernia, Livia Biancone, Alessandro Armuzzi, Claudio Papi, Marina Davoli, Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. Digestive and Liver Disease. 46(9): p. 777 - 782.
102. AMICI ONLUS Associazione Nazionale - La malattia di Chron. [cited 2018 November]; Available from: https://amiciitalia.eu/index.php/malattia-di-crohn.
103. Sciaudone, G., et al., Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery or combined approach. Can J Surg, 2010. 53(5): p. 299-304.
104. Alessandroni, L., Papparella, L. G., Addarii, M. C., Guadagni, I., Papi, C., and Kohn, A, P.01.21 CLINICAL COURSE OF PERIANAL FISTULAS IN CROHN'S DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY. Digestive and liver disease, 2013. 45, S96-S97.
105. Present, D.H., et al., Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med, 1999. 340(18): p. 1398-405.
106. Scanu, A.M., ITER FORMATIVO IN COLOPROCTOLOGIA -CORSO AVANZATO E UPDATE IN COLOPROCTOLOGIA - FISTOLE PERIANALI NELLA MALATTIA DI CROHN, S.I.d.C. Colo-Rettale, Editor. 2008.
107. Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia Biblioteca Medica - ASCESSI E FISTOLE PERIANALI
108. RADICE, E., VALUTAZIONE DELL'ATTIVITA' E DELLE COMPLICANZE DELLA MALATTIA DI CROHN PERIANALE: CONFRONTO TRA ECOANGIOGRAFIA PERFUSIONALE, ELASTOGRAFIA ECOGRAFICA E RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE, in Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali - Dipartimento di Scienze Mediche. UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO.
109. Orlando, A., et al., The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis, 2011. 43(1): p. 1-20.
110. Gecse, K.B., et al., A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut, 2014. 63(9): p. 1381-92.
111. Gionchetti, P., et al., 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis, 2017. 11(2): p. 135-149.
112. AIRC - Guida ai Tumori - Leucemia linfoblastica acuta. [cited 2018 November]; Available from: http://www.airc.it/cancro/tumori/leucemia/linfoblastica-acuta/.
113. Valentino Conter, A.C., Francesco Ceppi. Prospettive in Pediatria - Oncologia pediatrica - La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA): quali sfide per il tumore più frequente? 2016 [cited 2018 November]; Available from: https://www.sip.it/a/wp-content/uploads/2017/10/02B_Valentino.pdf.
114. National Cancer Institute - Surveillance, Epidemiology and End Result Program - Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). [cited 2018 November]; Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html.
115. Mahajan, A., ELSEVIER - Apollo Medicine - Guidelines for the management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood. ELSEVIER, 2011. 8(4): p. 297-301.
116. ALL IC-BFM 2009 - A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia 2009 [cited 2018 November]; Available from: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
117. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Direzione Generale Sanità e Politiche sociali - Servizio Politica del Farmaco - Leucemie e Linfomi. 2014 [cited 2018 November]; Available from: http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/convegni-e-seminari/corsi-di-formazione/convegno-201cschemi-terapeutici-in-onco-ematologia-pediatrica-prescrizione-allestimento-e-somministrazione201d-bologna-2-ottobre-2014/Pession_Leucemie%20e%20linfomi.pdf.

118. ESMO - Guidelines - Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. [cited 2018 November]; Available from: http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Acute-Lymphoblastic-Leukaemia.
119. Anna Candoni, A.M., Erica Simeone, Daniela Damiani, Michele Baccarani, Renato Fanin, Efficacy of liposomal daunorubicin and cytarabine as reinduction chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukaemia despite expression of multidrug resistance-related proteins. European Journal of Haematology, 2006. 77(4): p. 293-9.
120. RICERCA E ASSISTENZA NELLA PEDIATRIA CHE CAMBIA: LA PRESCRIZIONE OFF LABEL - Legislativa e Giuridica, Ricercatori e Autorità: Confronto tra Clinici - Off-label in Onco-Ematologia. 2017 [cited 2018 November]; Available from: https://www.burlo.trieste.it/sites/default/files/slides-corsi/BIONDI_Off-label_Oncologia2017.pdf.
121. AIFA - Attività - Sperimentazione e ricerca - Legge 648/96. [cited 2018 November]; Available from: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896.
122. EMA - Medicines - Search. [cited 2018 November]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.
123. FDA - Summary Basis for Regulatory Action - KYMRIAH. 2017.
124. Weili Sun, J.M., Richard Sposto, Anupam Verma, Jennifer J. Wilkes, Robyn Dennis, Kenneth Heym, Theodore W. Laetsch, Melissa Widener, Susan R Rheingold, Javier Oesterheld, Nobuko Hijiya, Maria Luisa Sulis, Van Huynh, Andrew E. Place, Henrique Bittencourt, Raymond Hutchinson, Yoav Messinger, Bill Chang, Yousif Matloub, David S. Ziegler, Rebecca Gardner, Todd Cooper, Francesco Ceppi, Michelle Hermiston, Luciano Dalla-Pozza, Kirk R. Schultz, Paul Gaynon, Alan S. Wayne & James A. Whitlock Acute lymphoblastic leukemia - Outcome of children with multiply relapsed B-cell acut lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. Leukemia, 2018. 32: p. 2316–2325.
125. Crump, M., et al., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood, 2017. 130(16): p. 1800-1808.
126. Chakrabarti, L.S.R.a.P.P., Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. South Asian Journal of Cancer, 2014. 3(1): p. 66–70.
127. EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE - AIRTUM Working Group - THE BURDEN OF RARE CANCERS IN ITALY. 2016 [cited 2018 November]; Available from: https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2016/TUMORIRARI/AIRTUM_RARI_full.pdf.
128. ANSA - Medicina - Arriva in Ue Car-T, cura tumori sangue usando le cellule del paziente. [cited 2018 November]; Available from: http://www.ansa.it/canale_saluteebenessere/notizie/medicina/2018/06/29/tumori-del-sangue-arriva-in-ue-terapia-car-t-che-usa-le-cellule-del-paziente_736c480f-1f29-43e3-b18c-b8a6e713b4dd.html.
129. NHS - Westminster PCT - Protocol Name: CHOP & Rituximab W.L.C. Network, Editor. 2008.
130. Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI REGIONALI DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI. 2016 [cited 2018 November]; Available from: http://www.reteoncologica.it/images/stories/Linee_guida_raccomandazioni_RETE/Linfomi/Lavoro_Gruppo__Linfomi.pdf.
131. Machover D, D.-M.B., Misra SC, Gumus Y, Goldschmidt E, Schilf A, Frénoy N, Emile JF, Debuire B, Guettier C, Farrokhi P, Boulefdaoui B, Norol F, Parquet N, Ulusakarya A, Jasmin C., Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology, 2001. 12(10): p. 1439-43.
132. NHS - South East London Cancer Network - DHAP +/- R (dexamethasone, cytarabine, cisplatin +/- rituximab) for relapsed / refractory Lymphoma
133. The Oncologist - 2016 ASH Annual Meeting Highlights - R-CHOP Remains the Standard of Care in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2016 [cited 2018 November]; Available from: http://theoncologist.alphamedpress.org/site/conference/ash/2016/r-chop.html.
134. Friedberg, J.W., ASH - Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ASH (American Society of Haematology), 2011. 2011 no. 1: p. 498-505.
135. Gisselbrecht, C., et al., Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol, 2010. 28(27): p. 4184-90.
136. V. A. Morrison, P.H., P. Soubeyran, R. Stauder, P. Wadhwa, M. Aapro, S. M. Lichtman, Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary Annals of Oncology, 2015. 26(6): p. 1058–1068.
137. FDA - Summary Basis for Regulatory Action - YESCARTA. 2017.
138. Lena Modvig, M.V., Francesco d'Amore, BJH - Clinical and treatment-related features determining the risk of late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. BJH (British journal of Haematology), 2017. 179(1): p. 75-82.
139. C, H., OJRD - Retinitis pigmentosa. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006. 1: 40.
140. University of IOWA Health Care - Ophtalmology and Visual Sciences - and RPE65-associated Leber Congenital Amaurosis. [cited 2018 November]; Available from: https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/genetic/001-RPE65-LCA.htm.
141. Allikmets, R., Ophatalmic Genetics - Leber congenital amaurosis: a genetic paradigm. Ophatalmic Genetics, 2009. 25(2): p. 67-79.
142. Policlinico "Umberto I" - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Distrofie Retiniche - DISTROFIE RETINICHE: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE [cited 2018 November]; Available from: http://www.aslromah.it/operatori/dipartimenti/malattierare/doc/areao/policlinico_distrofie%20retiniche.pdf.
143. Hiroyuki Morimura, G.A.F., Sandeep A. Grover, Anne B. Fulton, Eliot L. Berson, and Thaddeus P. Dryja, Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or leber congenital amaurosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A., 1998. 95 (6): p. 3088-3093.
144. A Georgiadis, Y.D., J Ribeiro, L Abelleira-Hervas, S J Robbie, B Sünkel-Laing, S Fourali, A Gonzalez-Cordero, E Cristante, M Michaelides, J W B Bainbridge, A J Smith, and R R Ali, Development of an optimized AAV2/5 gene therapy vector for Leber congenital amaurosis owing to defects in RPE65. Gene Therapy, 2016. 23(12): p. 857–862.
145. EMA - Public summary of opinion on orphan designation Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of retinitis pigmentosa, C.f.O.M. Products, Editor. 2015.
146. Origa, R.G.a.R., OJRD - Articles - Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010. 5:11.
147. Nancy F. Olivieri, M.D., NEJM - Medical Progress - The beta-thalassemias. The New English Journal of Medicine, 1999. 341 (2): p. 99-109.
148. Deborah Rund, M.D., and Eliezer Rachmilewitz, M.D, NEJM -Medical Progress - **B**Thalassemia. NEJM. 353;11: p. 1135-46.
149. Northern California Comprehensive Thalassemia Center - UCSF Benioff Children's Hospital Oakland - Synthoms and Diagnosis. [cited 2018 November]; Available from: http://thalassemia.com/diagnosis.aspx#gsc.tab=0.
150. Osservatorio Malattie Rare (OMAR) - Osservatorio Farmaci Orfani - Talassemia. [cited 2018 November]; Available from: https://www.osservatoriomalattierare.it/talassemia.
151. DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 2 maggio 2018, n. 712 - Approvazione Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i soggetti affetti da Talassemia. Istituzione della "Rete della talassemia e delle emoglobinopatie" della Regione Puglia. 2018.
152. National Heart, Lung and Blood Institute - Health Topics - Thalassemias. [cited 2018 November]; Available from: www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/thalassemia/treatment.
153. Cooley's Anemia Foundation - A Guide to Living with Thalassemia. [cited 2018 November]; Available from: http://www.cooleysanemia.org/updates/pdf/GuideToLivingWithThalassemia.pdf.
154. Angelucci E, M.-M.S., Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C; EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties., EHA - Haematologica - Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica, 2014. 99(5): p. 811-20.
155. Angelucci, E., ASH - Haematology, The Education Program - Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. ASH - Education Book, 2010. 2010 no. 1: p. 456-462.
156. AIFA - DETERMINA 25 settembre 2017 - Regime di rimborsabilita' e prezzo del medicinale per uso umano «Spinraza». (Determina n. 1611/2017). (17A06571). 2017: Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.226 del 27-09-2017.
157. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Assessment report - Spinraza C.f.M.P.f.H.U. (CHMP), Editor. 2017.
158. Marc Engelen, S.K., Marianne de Visser, Björn M van Geel, Ronald JA Wanders, Patrick Aubourg and Bwee Tien Poll-The, X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012. 7:51.
159. LE Polgreen, S.C., W Miller, S. Rothman, J Tolar, T Kivisto, D. Nascene, PJ Orchard, and A Petryk, Early Diagnosis of Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy in Boys with Addison's Disease Improves Survival and Neurological Outcomes. European Journal of Pediatrics, 2011. 170(8): p. 1049–1054.
160. bluebird bio - Updated Data from Phase 2/3 Starbeam Study of Investigational Lenti-D™ Gene Therapy for CALD and Initial Data from Observational Study ALD-103 of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant in CALD at 2018 SSIEM. [cited 2018 November]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427263/.
161. Christoph Wiesinger, F.S.E., and Johannes Berger, The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. The Application of Clinical Genetics, 2015. 8: p. 109–121.
162. Associazione Italiana Adrenoleucodistrofia ONLUS - Trattamento. [cited 2018 November]; Available from: https://www.adrenoleucodistrofia.it/il-trattamento/.
163. Miller WP, R.S., Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ., Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. American Society of Hematology - Blood, 2011. 118(7): p. 1971-1978.
164. FedEmo - RAPPORTI ISTISAN 17/44 - Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite - Rapporto 2016. [cited 2018 November]; Available from: https://fedemo.it/wp-content/uploads/2018/07/17_44_web.pdf.
165. Regione Lazio - Malattie Rare - MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE - PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE [cited 2018 November]; Available from: http://www.regione.lazio.it/malattierare/pdt/RDG020_MEC_due.pdf.
166. Associazione Italiana Oncologia Medica - Linee-Guida - Mieloma. [cited 2018 November]; Available from: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017_LGAIOM_Mieloma.pdf.
167. OMAR - Mieloma multiplo, 30.000 i pazienti in Italia. Incidenza maggiore negli over 65. [cited 2018 November]; Available from: https://www.osservatoriomalattierare.it/mieloma-multiplo/11572-mieloma-multiplo-30-000-i-pazienti-in-italia-incidenza-maggiore-negli-over-65.
168. Telethon - La Ricerca - Le malattie studiate - Sindrome di Stargardt. [cited 2018 November]; Available from: http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/sindrome-di-stargardt.
169. CNN - Gene therapy for rare retinal disorder to cost $425,000 per eye. [cited 2018 November]; Available from: https://edition.cnn.com/2018/01/03/health/luxturna-price-blindness-drug-bn/index.html.
170. Abou-El-Enein, M., et al., Good Manufacturing Practices (GMP) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs. Cytotherapy, 2013. 15(3): p. 362-83.
171. European Commission - EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Good Manufacturing - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. 2017.
172. EMA - European Commission-DG Health and Food Safety and European Medicines Agency Action Plan on ATMPs.
173. EMA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Strimvelis. [cited 2018 November]; Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823142323/anx_142323_en.pdf.
174. Santoleri, L. Aferesi per ottenimento di prodotti per terapie cellulari innovative [cited 2018 November]; Available from: http://www.proeventi.it/wp-content/uploads/2017/07/Aferesi-per-ottenimento-di-prodotti-per-terapie-cellulari-innovative.-Luca-Santoleri.pdf.
175. MolMed GMP Solutions. [cited 2018 November]; Available from: https://www.molmed.com/node/69.
176. EMA - ANNEX - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - ALOFISEL, INN-darvadstrocel.
177. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Assessment report - ALOFISEL, C.f.M.P.f.H.U. (CHMP), Editor. 2017.
178. The Pharma Letter - Biotecnology - Novartis agrees deal to manufacture CAR-T therapies in France. [cited 2018 November]; Available from: https://www.thepharmaletter.com/article/novartis-agrees-deal-to-manufacture-car-t-therapies-in-france.
179. EMA - ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - KYMRIAH.
180. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Assessment report - KYMRIAH, C.f.M.P.f.H.U. (CHMP), Editor. 2018.
181. EMA - ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - YESCARTA, INN-axicabtagene ciloleucel.
182. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Assessment report - YESCARTA C.f.M.P.f.H.U. (CHMP), Editor. 2018.
183. AIFA - ELENCO DELLE OFFICINE AUTORIZZATE ALLA PRODUZIONE DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE (ATMPs).
184. FDA - Package Insert - LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl).

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

piazza San Salvatore in Lauro 10
00186 Roma
tel | fax +39 06 68806614
e-mail | info.roma@maprovider.com

web | www.maprovider.com