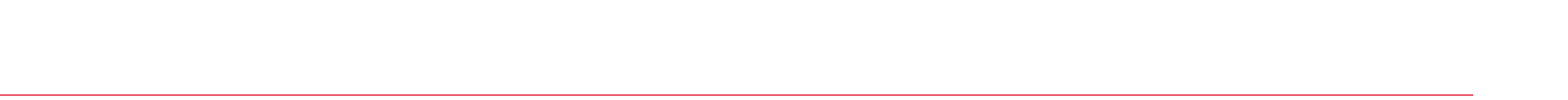




TERZO
REPORT ITALIANO
sulle **ADVANCED THERAPY**
MEDICINAL PRODUCT



INDICE

	PREFAZIONE	PAG. 1
1.	VALUTAZIONE DELLE ATMP PER L'ACCESSO E STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	PAG. 2
	1.1. VALUTAZIONE E ACCESSO DELLE ATMP	PAG. 2
	1.2. LE EVIDENZE DI LETTERATURA	PAG. 3
2.	ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO	PAG. 5
	2.1. ACCESSO NAZIONALE	PAG. 9
	2.2. ACCESSO REGIONALE	PAG. 12
	2.3. IL PERCORSO DELLE CAR-T GESTITO DAL SSN: IL RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO	PAG. 15
	2.4. LA GESTIONE DEL PAZIENTE TRATTATO CON LE CAR-T: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN RAFFAELE	PAG. 20
	2.5. SURVEY DELL'ATMP FORUM: IMPATTO ORGANIZZATIVO DELLE ATMP	PAG. 23
	2.6. CONCLUSIONI	PAG. 42
	2.7. KEY LEARNINGS: COSA CI HANNO INSEGNATO LE CAR-T	PAG. 43
3.	ATMP, SCENARI FUTURI ED ESPERIENZE PASSATE	PAG. 44
	3.1. FALLIMENTI E MANCATE APPROVAZIONI	PAG. 47
4.	MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI	PAG. 45
	4.1. ATMP INCLUSE NEL MODELLO	PAG. 49
	4.2. DATE DI COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA	PAG. 62
	4.3. DIMENSIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET E TASSO DI TRATTAMENTO	PAG. 63
	4.4. COSTO/TRATTAMENTO PER PAZIENTE	PAG. 64
	4.5. CONFRONTO DELLA SPESA 2019 PER CAR-T: VISIONE II REPORT VS. SPESA RAPPORTO OSMED 2019	PAG. 65
	4.6. ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA DELLE ATMP PER IL PERIODO 2021-2025	PAG. 66
5.	PROPOSTE DELL'ATMP FORUM	PAG. 71
6.	EXECUTIVE SUMMARY	PAG. 72
	ALLEGATO 1: QUADRO ANALITICO SULL'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	PAG. 75
	BIBLIOGRAFIA	PAG. 80



*Prefazione a cura dell'Onorevole Michela Rostan,
Vicepresidente XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati*

Autori (in ordine alfabetico)

Pier Luigi Canonico
Matteo Carrabba
Fabio Ciceri
Myriam Dilecce
Fabrizio Iannello
Claudio Jommi
Elena Lanati
Marcello Pani
Virginia Ronco

Si ringraziano tutte le Regioni e i Centri che hanno partecipato alla survey dell'ATMP Forum

Acronimi	
AADC	<i>Aromatic L-Aminoacid Decarboxylase</i> , Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici
ADA-SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency due to Adenosine Deaminase Deficiency</i> , Immunodeficienza Grave Combinata da Deficit di Adenosina Deaminasi
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
AIRTUM	Associazione Italiana Registri Tumori
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia, Leucemia Linfoblastica Acuta
AMNOG	<i>Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz</i> , Legge di Riorganizzazione del Mercato Farmaceutico
AON	Azienda Ospedaliera Nazionale
AORN	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale
AOU	Azienda Ospedaliero Universitaria
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i> , Miglioramento del Servizio Medico Reso
ASST	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale
ATMP	<i>Advanced Therapy Medicinal Product</i> , Prodotto Medicinale di Terapia Avanzata
ATU	<i>Authorization for Temporary Use</i> , Autorizzazione Temporanea di Utilizzo
CALD	<i>Cerebral Adrenoleukodystrophy</i> , Adrenoleucodistrofia Cerebrale
CAR-NK	<i>Chimeric Antigen Receptor Natural Killer cell</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i>
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i>
CD	<i>Crohn Disease</i> , Malattia di Crohn
CDF	<i>Cancer Drugs Fund</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CLL	<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> , Leucemia linfocitica cronica
CNT	Centro Nazionale Trapianti
CNS	Centro Nazionale Sangue
COVID	<i>COroNaVirus Disease</i>
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
CRS	Sindrome da Rilascio Citochinico
CTS	Commissione Tecnico Scientifica
DLBCL	<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , Linfoma Diffuso A Grandi Cellule B
DMD	Distrofia di Duchenne
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i>
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> , Società Europea per i Trapianti di Midollo Osseo
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Agenzia Europea per i Medicinali
FVIII	Fattore VIII
FIX	Fattore IX
G-BA	<i>Federal Joint Committee</i> , Comitato Federale Congiunto
GOM	Grande Ospedale Metropolitano
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i> , Malattia Acuta da Rigetto
hHSC	<i>haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> , Trapianto Aploidentico di Cellule Staminali Ematopoietiche
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> , Antigene Leucocitario Umano
HRQoL	<i>Health-Related Quality Of Life</i> , Qualità della Vita Correlata alla Salute
HSC	<i>Haematopoietic Stem Cells</i> , Cellule Staminali Ematopoietiche

HSCT	<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> , Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i> , Rapporto Incrementale Costo-Efficacia
ICRS	<i>International Cartilage Repair Society</i>
InEK	<i>Institut Für Das Entgeltsystem Im Krankenhaus</i> , Istituto di Remunerazione degli Ospedali
iNHL	<i>indolent Non-Hodgkin's Lymphoma</i> , Linfoma non Hodgkin indolente
IRCCS	Istituto di Ricovero e Cura di Carattere Scientifico
ISCT	<i>International Society for Cellular Therapy</i>
JACIE	<i>Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT</i>
LCA	<i>Leber Congenital Amaurosis</i> , Amaurosi Congenita di Leber
LPLD	<i>Lipoprotein Lipase Deficiency</i> , Deficit di Lipasi Lipoproteica
MA	<i>Marketing Authorisation</i>
MCL	<i>Mantle Cell Lymphoma</i> , Linfoma mantellare
MEA	<i>Managed Entry Agreement</i>
MLD	<i>Metachromatic Leukodystrophy</i> , Leucodistrofia Metacromatica
MM	Mieloma Multiplo
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NUB	<i>Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden</i> , Nuovo Metodo Diagnostico e Terapeutico
OR	Ospedali Riuniti
PEI	Paul-Ehrlich-Institute
PMBCL	<i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i> , Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B
PO	Presidio Ospedaliero
RP	Retinite Pigmentosa
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
SMA 1	<i>Spinal Muscular Atrophy Type 1</i> , Atrofia Muscolare Spinale di Tipo 1
SoC	Standard of Care
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TDT	<i>Transfusion-Dependent β-Thalassemia</i> , β -Talassemia Trasfusione-Dipendente
UK	<i>United Kingdom</i> , Regno Unito
WAS	Sindrome di Wiscott Aldrich
WHO	<i>World Health Organization</i>

PREFAZIONE

Sono molto onorata di presentare la Terza edizione del Report italiano sulle ATMP, redatto dall'ATMP Forum.

In qualità di Vicepresidente della XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati, ritengo sia fondamentale affrontare una tematica così attuale e importante come quella delle terapie avanzate.

Le ATMP rappresentano una speranza di guarigione per pazienti costretti a convivere con patologie molto gravi e, nei casi peggiori, senza alternative terapeutiche disponibili.

L'ATMP Forum è il primo progetto italiano che promuove il confronto tra gli Stakeholder coinvolti nei processi clinici, regolatori e decisionali riguardanti le ATMP e la Terza edizione del Report conferma la necessità di un coinvolgimento di tutti gli attori del Sistema.

Anche l'edizione 2020 affronta lo stato dell'arte delle ATMP nei principali Paesi europei, la visione delle Istituzioni italiane, le modalità di partnership pubblico-privato, i traguardi raggiunti dalla ricerca italiana e le sfide future, le dinamiche di accesso al mercato delle terapie avanzate e l'impatto organizzativo nelle Regioni.

Il mio impegno in Parlamento è quello di continuare a supportare la ricerca italiana, la cui autorevolezza ha reso possibile posizionare l'Italia quale Paese leader in ambito ATMP e stimolare, a livello normativo e procedurale, l'individuazione di concreti percorsi clinico regolativi, funzionali all'implementazione sul territorio nazionale delle nuove terapie avanzate in arrivo.



*Onorevole Michela Rostan,
Vicepresidente XII Commissione
Affari Sociali, Camera dei Deputati*

1. VALUTAZIONE DELLE ATMP PER L'ACCESSO E STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

1.1. VALUTAZIONE E ACCESSO DELLE ATMP

Il presente capitolo discute il tema della valutazione delle ATMP nella prospettiva del “pagatore” e le conseguenti decisioni di accesso (rimborso, prezzo, contratti). Nella prima parte viene descritto il posizionamento della letteratura su tale tema. Nella seconda viene aggiornato, rispetto al Secondo Report Italiano sulle ATMP (1), il quadro dell'accesso delle ATMP ad oggi approvate a livello europeo nei cinque principali Paesi Europei (Francia, Germania, Italia, Regno Unito – nello specifico Inghilterra - e Spagna).

In *Tabella 1* sono riportate le ATMP approvate da EMA ad oggi. Rispetto al precedente report è stata autorizzata Zolgensma e ritirata dal commercio Zalmoxis.

Tabella 1: ATMP approvate da EMA (aggiornamento al 23 ottobre 2020)

ATMP	STATUS MA	MA EU	AZIENDA	INDICAZIONE
CHONDROCELECT	✘	Ottobre 2009	TiGenix N.V.	Riparazione dei difetti singoli sintomatici della cartilagine del condilo femorale del ginocchio nell'adulto (ICRS di grado III o IV) (2)
GLYBERA	✘	Ottobre 2012	uniQure biopharma B.V.	Deficit di lipasi lipoproteica (<i>lipoprotein lipase deficiency</i> , LPLD) familiare e attacchi di pancreatite severa o multipli nonostante la dieta con restrizione dei grassi (3)
MACI	✘	Giugno 2013	Vericel	Riparazione dei difetti asintomatici a tutto spessore del ginocchio (grado III o IV della Modified Outerbridge Scale) di 3-20 cm ² in pazienti adulti scheletricamente maturi (4)
PROVENGE	✘	Settembre 2013	Dendreon	Trattamento del carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico (non viscerale) della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata (5)
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 mm ² di tessuto limbare non danneggiato (6)
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 (7)
STRIMVELIS	✔	Maggio 2016	GSK-Telethon	Trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (<i>severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency</i> , ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano) – compatibili (8)
ZALMOXIS	✘	Agosto 2016	MolMed	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio (9)
SPHEROX	✔	Luglio 2017	Co.Don	Riparazione di difetti della cartilagine articolare sintomatici del condilo femorale o della patella del ginocchio (<i>International Cartilage Repair Society</i> [ICRS] grado III o IV) con dimensione del danno fino a 10 cm ² negli adulti (10)

1. VALUTAZIONE DELLE ATMP PER L'ACCESSO E STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP	STATUS MA	MA EU	AZIENDA	INDICAZIONE
ALOFISEL	✓	Marzo 2018	Takeda Pharma A/S	Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale lievemente attiva, quando le fistole mostrano una risposta inadeguata ad almeno un trattamento convenzionale o con farmaci biologici (11)
KYMRIAH	✓	Agosto 2018	Novartis	Trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (<i>acute lymphoblastic leukemia</i>, ALL) 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 (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica (12)
YESCARTA	✓	Agosto 2018	Gilead	Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (<i>primary mediastinal large B-cell lymphoma</i> , PMBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica (13)
LUXTURNA	✓	Novembre 2018	Spark Ther.	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali (14)
ZYNTLEGRO	✓	Maggio 2019	bluebird bio	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (<i>haematopoietic stem cells</i> , HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (<i>human leukocyte antigen</i> , HLA)-compatibile (15)
ZOLGENSMA	✓	Maggio 2020	AveXis (ora Novartis Gene)	Trattamento di pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure di pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2 (16)

✓ MA attiva ✗ ritirata per motivi commerciali

1.2. LE EVIDENZE DI LETTERATURA

I contributi di letteratura sulla valutazione tecnica (*assessment*), le decisioni (*appraisal*) e la gestione delle condizioni di accesso delle ATMP, e in particolare delle terapie geniche, sono letteralmente esplosi nell'ultimo anno, ovvero dalla pubblicazione del secondo Rapporto italiano sulle ATMP (1). Sono state pubblicate sia revisioni sistematiche di letteratura sugli studi che hanno affrontato il tema delle valutazioni economiche delle terapie geniche (17), sia nuovi contributi di posizionamento sull'HTA (*Health Technology Assessment*) applicata alle terapie geniche (18-20).

La conclusione di questi contributi è che le ATMP non hanno peculiarità tali da giustificare un processo di valutazione specifico, ma che presentano diversi elementi che richiedono una particolare attenzione alla loro valutazione. Questo è il motivo per cui sia la letteratura sia i soggetti che svolgono attività di HTA (ad esempio il NICE [*National Institute for Health and care Excellence*] attraverso una "*mock appraisal*" su CAR-T) (21) hanno suggerito che per le ATMP non debbano essere applicati metodologie/modelli di analisi specifici (*reference case*), ma vanga comunque suggerita una grande attenzione alla valutazione e alla decisione di prezzo e rimborsabilità.

Il primo elemento peculiare, condiviso da diversi farmaci a designazione orfana, è che la approvazione delle ATMP avviene nella maggior parte dei casi in tempi rapidi, sulla base di studi registrativi a braccio singolo, su una popolazione limitata, con *endpoint* surrogati non sempre validati, ovvero di cui non si conosce la

natura predittiva di sopravvivenza. A questo si aggiunge l'aspettativa che le terapie avanzate (in particolare quelle geniche) hanno effetti curativi e non di semplice rallentamento della progressione della malattia.

Le caratteristiche degli studi clinici sopra citati e la conoscenza non approfondita delle patologie target hanno tre effetti. Il primo, di carattere generale, è rappresentato dalla sostanziale incertezza delle evidenze, elemento chiave per la valutazione e le decisioni di accesso. Il secondo e il terzo riguardano le valutazioni economiche (e la costo-efficacia nello specifico). Data l'incertezza e la rilevanza degli effetti, (i) sono molto complesse le estrapolazioni di lungo periodo della sopravvivenza a partire dagli studi clinici. Non è noto, infatti, quanto i tradizionali modelli parametrici siano adatti per simulare le curve di sopravvivenza dei pazienti; (ii) sono molto importanti le analisi di sensibilità del rapporto incrementale di costo-efficacia a variazioni dei parametri dei modelli sottostanti tali analisi.

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

- per il valore intrinseco delle terapie in lancio, in particolare per l'elevato livello di bisogno insoddisfatto e le prospettive di guarigione dalla malattia;
- gli elevati costi di produzione, sui quali però le evidenze sono ancora piuttosto scarse e limitate a due studi specifici su CAR-T (22, 23);
- per la bassa numerosità della popolazione e la conseguente necessità di compensare volumi bassi di vendita con prezzi elevati, per poter coprire i costi fissi di ricerca e sviluppo, in gran parte sommersi, attraverso marginalità elevate.

La rilevanza del prezzo richiesto si associa alla natura *one-shot* di tali costi per la maggior parte delle terapie, con costi molto rilevanti nel breve periodo e benefici (e costi evitati) nel lungo periodo, qualora il paziente risponda alle terapie stesse. Il disallineamento temporale tra costi e benefici, più significativo rispetto a terapie croniche, ma anche a farmaci che prevedono cicli di trattamento e che comunque non producono una remissione della patologia, rappresenta un fattore di complessità (i) tecnica per le valutazioni economiche, che prevedono l'attualizzazione di benefici e costi evitati futuri, (ii) operativa, dovendo i pagatori esborsare una somma rilevante e vederne gli effetti in termini di risparmio nel lungo periodo e (iii) politica, in quanto il lancio di un farmaco a prezzo molto elevato ha un effetto molto più forte sull'opinione pubblica rispetto a terapie a basso prezzo (e costo) e a target ampio di popolazione. Alti costi unitari per paziente trattato possono produrre, soprattutto in presenza di incertezza degli effetti, dubbi sull'opportunità di usare tante risorse per pochi pazienti, minando i principi della solidarietà redistributiva, essendo per i cittadini più accettabile investire soldi per malattie diffuse che spendere tanto per pochi pazienti. A questo si aggiunge che queste terapie possono presentare una costo-efficacia ragionevole, nella misura in cui viene adottato un orizzonte temporale sufficientemente lungo da incorporare tutti i benefici incrementali (ed i costi evitati) rispetto alle eventuali terapie alternative, ma presentano un impatto sulla spesa importante: le valutazioni di impatto sul budget trascurano gli eventuali risparmi di lungo periodo. Un ulteriore elemento distintivo rilevante per l'accesso è che le ATMP sono complesse da gestire e richiedono un investimento importante nei centri di erogazione, nonché un *expertise* specifico, rendendole un "farmaco" sotto il profilo regolatorio, ma con elementi tipici delle procedure mediche/chirurgiche e dei dispositivi medici. Questo richiede

- la definizione *ex ante* di centri accreditati;
- sistemi adeguati di (i) rendicontazione della spesa per il farmaco, che dovrebbe essere scorporata dal costo della prestazione collegata; (ii) finanziamento della prestazione;
- un disegno della gestione della mobilità dei pazienti, per evitare che si verifichino dei problemi di equità nell'accesso.

Le patologie target delle terapie avanzate hanno poi importanti effetti che vanno al di là del sistema sanitario: si tratta degli effetti sull'assistenza remunerata o informale al paziente, prestazioni sociali erogate per patologie ad alto impatto sulle abilità, perdita di produttività dei pazienti e dei loro eventuali care-giver.

Questo dovrebbe comportare (i) l'adozione nelle analisi di costo-efficacia di una prospettiva sociale nella valutazione dei costi, (ii) l'uso nelle analisi di budget impact di una visione ampia dei terzi pagatori, che includa anche le prestazioni sociali erogate ai pazienti affetti da tali patologie.

In alcuni casi viene anche suggerito di considerare, nella valutazione dei benefici, effetti che vadano al di là del miglioramento dello stato di salute. Ad esempio, potrebbe essere incorporato l'effetto di un'eventuale preferenza dei pazienti per una terapia *one-shot*, rispetto a una somministrazione di diversi cicli nel tempo. In altri termini la qualità della vita non dovrebbe essere misurata solo per gli effetti correlati alla salute (*Health-related Quality of Life, HRQoL*) ma anche per l'impatto che tali terapie hanno in una prospettiva più ampia di quella generata dallo stato di salute. Rientrano in questa categoria non solo le preferenze dei pazienti, ma anche il valore della prospettiva di guarigione e gli effetti che questa prospettiva ha sullo stato psicologico del paziente.

La contemporanea presenza di diverse peculiarità rende, quindi, piuttosto complessa la valutazione del valore delle ATMP. Questo si traduce in un'altrettanta elevata complessità delle decisioni di accesso. Sono diversi i suggerimenti forniti dagli esperti su questo tema.

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

Il secondo suggerimento è di prevedere sistemi di dialogo precoce tra imprese, valutatori per l'accesso e pagatori, che vedano un coinvolgimento di diversi Stakeholder (inclusi clinici e rappresentanti dei pazienti). Con riferimento al tema dell'incertezza, gli esperti evidenziano l'opportunità di affrontare in modo sistematico l'accettabilità di evidenze meno rigorose (ad esempio, confronto con dati storici in presenza di studi a braccio singolo) e di utilizzare, qualora utili, valutazioni post-marketing per consolidare le evidenze sul profilo di efficacia e di rischio delle ATMP. A queste valutazioni possono essere agganciati accordi di rimborso totalmente o parzialmente condizionato agli effetti del farmaco nella pratica clinica (*Managed Entry Agreement, MEA*), effetti misurati sulla risposta individuale del paziente (valutata attraverso i registri farmaco) o sulla risposta complessiva della popolazione trattata (studi osservazionali).

Dati i costi molto elevati e gli effetti importanti sulla spesa, la letteratura suggerisce di introdurre dei valori-soglia all'impatto sul budget, modulati per fasce di target di popolazione, con sconti ulteriori, rispetto a quelli negoziati per rendere il costo unitario coerente con il valore dei farmaci, qualora tali valori soglia vengano superati. A questi potrebbero aggiungersi sistemi di pagamento rateizzato, eventualmente agganciati agli effetti del farmaco, ovvero modelli misti, finanziari e di esito. La rateizzazione dei costi pone però problemi rilevanti sotto il profilo (i) contabile, in quanto le ATMP sono spese correnti e non di investimento (ii) di coerenza con la programmazione e allocazione delle risorse per la sanità pubblica, che tipicamente si basa su un orizzonte temporale limitato, da annuale a massimo triennale (con rimodulazione annuale delle risorse). Per poter superare queste due problematiche è necessario classificare le ATMP come beni di investimento e prevedere dei fondi *ad hoc* per tale investimento nel tempo. Il rischio di fondi specifici è di aumentare ulteriormente la filosofia di assegnazione a "silos" delle risorse per la sanità, ma tale modalità di finanziamento troverebbe una sua giustificazione se i fondi fossero vincolati per un investimento e non per la gestione corrente.

La *Tabella 1* illustra in sintesi i risultati dei contributi di letteratura sul tema della valutazione e delle politiche di accesso delle ATMP.

Tabella 2: Sintesi dei contributi di letteratura su valutazione e politiche di accesso per le ATMP

ASPETTI GENERALI HTA	VALUTAZIONI ECONOMICHE (COSTO-EFFICACIA)	VALUTAZIONI ECONOMICHE (BUDGET IMPACT)	MODELLI DI PAGAMENTO
<ul style="list-style-type: none"> Raccomandazioni specifiche su incertezza (raccomandazioni su uso di evidenze integrative derivanti da studi non randomizzati) Prospettiva sociale nella valutazione di impatto Valore al di là dell'effetto specifico sulla patologia (ad esempio effetto psicologico della cura) 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzo di 2 <i>reference case</i> (prospettiva sociale e sistema sanitario) Raccomandazioni specifiche su incertezza (uso sistematico di approcci bayesiani, analisi di sensibilità probabilistica) Uso per la costo-efficacia di differenti orizzonti temporali Attualizzazione di benefici futuri e costi evitati a un tasso più basso Modelli di estrapolazione specifica degli effetti di lungo periodo (approcci alternativi ai modelli parametrici nel caso di aspettativa di cura per i pazienti) 	<ul style="list-style-type: none"> Budget Impact con prospettiva temporale più lunga (5 anni massimi previsti da Raccomandazioni ISPOR) Valori soglia all'impatto sul budget 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzo di MEA (anche misti finanziari/<i>outcome-based</i>) Frazionamento della spesa Fondi dedicati/Qualificazione delle ATMP come investimenti Risorse "ad hoc" per i centri erogatori

Adattamento da Renske et al, 2020 (17).

1.3 L'ACCESSO ALLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Questo paragrafo illustra lo stato dell'accesso alle ATMP nei principali Paesi Europei. Per maggiori dettagli sui sistemi di rimborso e prezzo delle ATMP, si rimanda al Secondo Report Italiano sulle ATMP (1). Non vi sono, infatti, variazioni importanti sul sistema di accesso delle ATMP, sistema caratterizzato da due elementi: Il primo è rappresentato da procedure di prezzo e rimborso tendenzialmente analoghe a quelle dei farmaci (24). Fa eccezione la Germania, in cui le ATMP vengono preliminarmente classificate dalla Commissione G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, Commissione Federale) in (i) farmaci inseriti nel sistema Amnog (*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*, Legge di Riorganizzazione del Mercato Farmaceutico), sistema che prevede la negoziazione, entro un anno dall'ingresso di un nuovo farmaco a prezzo liberamente determinato dalle imprese, di uno sconto sul prezzo; tale negoziazione si basa su diversi elementi, tra cui il valore terapeutico aggiunto e l'impatto sulla spesa; (ii) procedure mediche e chirurgiche valutate dall'Istituto PEI (*Paul Ehrlich Institut*, Istituto Paul Ehrlich).

Il secondo consiste nell'assenza di sistemi strutturati e programmati di finanziamento delle prestazioni associate alla somministrazione di ATMP, con la sola eccezione di:

- Germania, in cui gli ospedali possono richiedere all'Istituto InEK (*Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus*, Istituto di Remunerazione degli Ospedali), attraverso la procedura NUB (*Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode*, Nuovo esame/procedura), un rimborso di farmaci (e dispositivi) usati in ambito ospedaliero, per i quali non sia stata ancora determinata la tariffa collegata al sistema di classificazione G-DRG (adattamento al contesto tedesco del sistema di classificazione dei ricoveri DRG, *Diagnosis Related Group*);
- Francia, che ha previsto, nel caso delle CAR-T, un finanziamento *ad hoc* di € 15.000 per giornata di degenza.

Al momento della redazione del presente rapporto, delle 10 ATMP approvate a livello EMA (Tabella 2, per maggiori dettagli si veda Allegato 1):






- 9 ATMP sono rimborsate in Germania (una è in fase di negoziazione dello sconto nell'ambito del sistema Amnog);
- 7 sono raccomandate in Inghilterra, anche se Holoclar e Spherox sono state approvate per il rimborso su popolazione più ristretta rispetto all'indicazione autorizzata e le due CAR-T sono state

1. VALUTAZIONE DELLE ATMP PER L'ACCESSO E STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

introdotte nel *Cancer Drugs Fund*, con un *Managed Access Agreement* che prevede una definizione più specifica della eleggibilità al trattamento dei pazienti;

- 4 sono rimborsate in Francia e Italia;
- 3 sono rimborsate in Spagna.

Tabella 3: Accesso alle ATMP nei principali Paesi Europei

ATMP					
Holoclax	MEA (Payment by result)	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	ASMR IV	Procedura medica NUB 4	
Imlygic	Richiesta di rimborso non sottomessa	MEA (PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valore aggiunto NUB 1	Richiesta di rimborso non sottomessa
Strimvelis	Innovatività piena (scaduta) MEA (Payment by result)	HST	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valutazione AMNOG (prezzo non definito)	
Spherox	Richiesta di rimborso non sottomessa	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	Procedura medica	
Alofisel	Class C	Non raccomandato	ASMR IV	Beneficio non quantificabile NUB 1	
Kymriah	Innovatività piena, confermata a rivalutazione ad un anno MEA (sconto per DLBCL e <i>Payment at result</i> per entrambe le indicazioni)	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ATU ASMR IV per DLBCL ASMR III per ALL	Beneficio non quantificabile Outcome-based MEA con alcune casse mutue NUB 1	MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni)
Yescarta	Innovatività piena, da confermare a rivalutazione ad un anno MEA (sconto e <i>Payment "at" result</i> per entrambe le indicazioni)	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ATU ASMR III	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 3 anni) Outcome-based MEA con alcune assicurazioni NUB 1	MEA (<i>Payment at result</i> per entrambe le indicazioni)
Luxturna	In negoziazione (CPR)	HST CAA (sconto)	ASMR II, Prezzo in negoziazione	Valore aggiunto importante NUB 1	In valutazione AEMPS
Zynteglo	In valutazione (CTS)	In valutazione NICE (termine atteso: 24/3/21)	ASMR III (pazienti 12-35 anni) Prezzo in negoziazione	Beneficio non quantificabile (MEA: 315k € all'acquisto + 4 pagamenti annuali alla risposta)	In valutazione AEMPS
Zolgenmsa	In valutazione (CTS)	In valutazione NICE (HST) (termine atteso: 25/3/21)	ATU	In fase Amnog	In valutazione AEMPS

Legenda: in verde le ATMP rimborsate, in rosso quelle non rimborsate, in giallo quelle in valutazione.

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

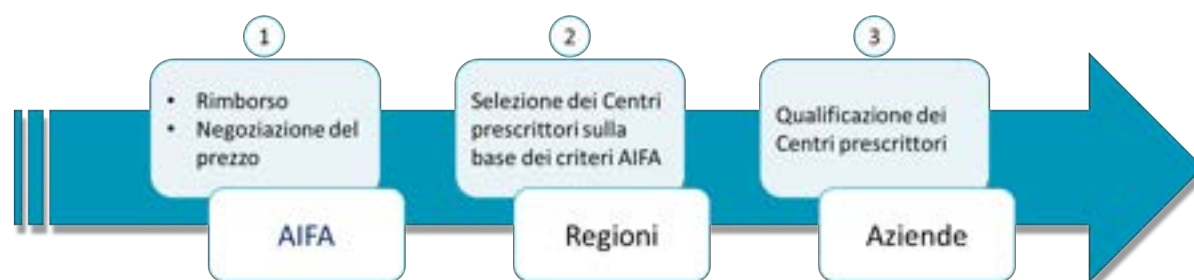
L'incertezza sulle evidenze di beneficio e rischio e l'impatto economico rilevante per paziente trattato hanno spinto i principali Paesi Europei a negoziare sconti e/o stipulare accordi di rimborso condizionato alla risposta del paziente (*Tabella 2*). Con la sola eccezione della Francia, in tutti i paesi è stato introdotto almeno un accordo di rimborso condizionato alla risposta del paziente (Germania, Italia, Spagna) o agli effetti complessivi sulla popolazione eleggibile a trattamento (Inghilterra). Si tratta di un fenomeno (i) interessante in quanto la recente letteratura ha evidenziato diverse criticità dei MEA, sotto il profilo teorico (25, 26), di impatto nei singoli paesi (27-29), di effetto sulle strategie di *pricing* da parte delle imprese (30), e (ii) nuovo per alcuni paesi. In Spagna accordi basati sull'esito sono stati stipulati nel passato per i farmaci oncologici solo in alcune regioni; in Germania, le Casse Mutue hanno una lunga esperienza di accordi finanziari, ma molto meno di contratti basati sull'esito; in Italia gli accordi basati sull'esito clinico non sono una novità, ma si è assistito a una drastica riduzione negli ultimi anni di accordi di payment by result applicati ai farmaci oncologici.

È, invece, ancora poco diffusa la stipulazione di contratti di frazionamento della spesa in più anni: un accordo di questo tipo è stato stipulato solo per il farmaco Zynteglo in Germania e, comunque, tale accordo è collegato ad una valutazione degli effetti anno per anno (accordo misto finanziario ed *outcome-based*). L'accesso delle ATMP al mercato è stato quindi complesso, ha richiesto un importante sforzo da parte di soggetti che effettuano valutazioni di impatto delle tecnologie, pagatori e imprese per trovare un accordo su condizioni di rimborso accettabili sotto il profilo del rapporto costo/beneficio e di impatto sulla spesa. Inoltre, si evidenziano ancora limiti strutturali, ad esempio la limitata attenzione alla copertura dei costi di gestione dei pazienti a cui vengono somministrate le ATMP. In futuro sarà importante affrontare in modo più sistematico tali aspetti e gestire l'accesso di terapie per patologie a maggiore prevalenza: il trade-off tra prezzi e volumi, tipico delle strategie di *pricing* delle imprese e fattore rilevante per l'impatto sulla spesa dovrà essere applicato a patologie a maggiore prevalenza (prezzi più bassi) e a minore prevalenza (prezzi più alti) a parità di valore.

2. ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

Le CAR-T sono le prime terapie avanzate rimborsate in Italia, giunte al paziente attraverso 3 fasi: (1) accesso nazionale, mediante richiesta di rimborso e negoziazione del prezzo con l'AIFA, (2) selezione dei Centri prescrittori, sulla base di criteri emanati dall'AIFA stessa e (3) qualificazione dei Centri prescrittori da parte delle Aziende produttrici titolari dell'autorizzazione di immissione in commercio (Figura 1).

Figura 1: Fasi di accesso al paziente delle CAR-T in Italia



2.1 ACCESSO NAZIONALE

11.1. TIMING DEL PROCESSO DI NEGOZIAZIONE DELLE DUE CAR-T AD OGGI RIMBORSATE

Per entrambe le CAR-T ad oggi rimborsate, Kymriah e Yescarta, il processo di valutazione in AIFA è stato avviato a ottobre 2018 (apertura procedura CTS), ma con differenze di iter tra i due farmaci. Infatti, mentre la valutazione da parte della CTS si è conclusa entro gli stessi tempi per entrambe (marzo 2019), la negoziazione con il CPR fino alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della decisione di rimborsabilità è durata circa 3 mesi in più per Yescarta (Tabella 3).

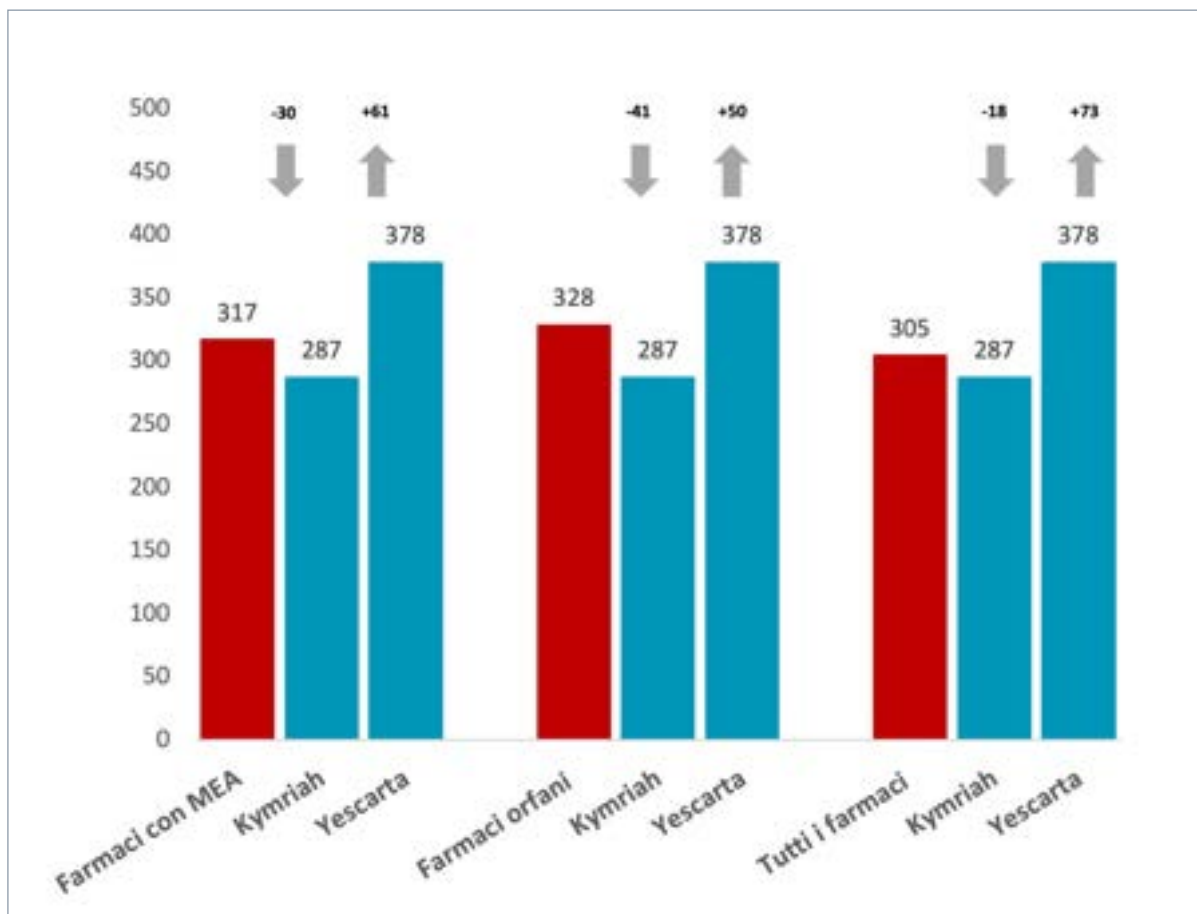
Tabella 4: Dettaglio timing del processo di valutazione e rimborsabilità in Italia delle due CAR-T ad oggi rimborsate, dalla data di opinione del CHMP alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale

CAR-T	CHMP	MA	APERTURA PROCEDURA CTS	ISTRUTTORIA CPR	DELIBERAZIONE CDA	GU
Kymriah	28/06/2018	23/08/2018	29/10/2018	22/03/2019	07/08/2019	12/08/2019
Yescarta	28/06/2018	23/08/2018	29/10/2018	22/03/2019	30/10/2019	11/11/2019

CdA: Consiglio di Amministrazione; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CPR: Comitato Prezzi e Rimborso; CTS: Commissione Tecnico Scientifica; GU: Gazzetta Ufficiale; MA: Marketing Authorisation

L'intero processo di valutazione AIFA (valutazione della CTS, negoziazione con il CPR, deliberazione del Consiglio di Amministrazione) fino alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale è durato circa 9,6 mesi (287 giorni) per Kymriah e circa 12,6 mesi (378 giorni) per Yescarta, con una tempistica media delle due di 11,1 mesi. Tali tempistiche sono sostanzialmente allineate a quelle dei farmaci "tradizionali" (rispetto al valore medio di 10,2 mesi, 1 mese in meno per Kymriah e 2,5 in più per Yescarta). Il differenziale di 1 mese per Kymriah e 2,5 mesi per Yescarta è confermato anche rispetto al sottogruppo di farmaci che hanno concordato con AIFA dei *Managed Entry Agreement* (MEA) e rispetto ai farmaci orfani (Figura 2, Tabella 4).

Figura 2: Delta timing del processo di rimborsabilità e negoziazione di Kymriah e Yescarta rispetto ai farmaci rimborsati con MEA, ai farmaci orfani e a tutti i farmaci approvati dal 2016 al 2020 – Numero di giorni



Elaborazione MA Provider

Tella 5: Delta timing del processo di rimborsabilità e negoziazione di Kymriah e Yescarta rispetto ai farmaci rimborsati con MEA, ai farmaci orfani e a tutti i farmaci approvati dal 2016 al 2020

	Δ KYMRIAH		Δ YESCARTA		Δ MEDIO	
	GIORNI	MESI	GIORNI	MESI	GIORNI	MESI
Farmaci con MEA	-30	-1,0	+61	+2,0	+16	0,5
Farmaci orfani	-41	-1,4	+50	+1,7	+4	0,1
Tutti i farmaci	-18	-0,6	+73	+2,4	+28	+0,9

Andando nel dettaglio degli step del processo di prezzo e rimborso (Figura 3), rispetto alle tempistiche medie dei farmaci approvati con procedura centralizzata, entrambe le CAR-T sono state valutate in CTS più rapidamente (di circa 2 mesi), ma poi il processo si è protratto in fase di contrattazione con il CPR, per Kymriah di quasi 2 mesi e per Yescarta di più di 4 mesi (Tabella 5).

Figura 3: Timing del processo di rimborsabilità e negoziazione in Italia delle due CAR-T vs. farmaci rimborsati con MEA, farmaci orfani e tutti i farmaci approvati, dal 2016 al 2020



Elaborazione MA Provider. Per i farmaci con MEA: analisi dal 2016 a settembre 2020; per i farmaci orfani: analisi dal 2016 a giugno 2020; Tutti i farmaci: analisi dal 2016 a giugno 2020.

Tabella 6: Dettaglio per fase del delta timing di Kymriah e Yescarta

	APERURA PROCEDURA CTS-FINE VALUTAZIONE CTS						INIZIO NEGOZIAZIONE CON CPR-GU					
	Δ KYMRIAH		Δ YESCARTA		Δ MEDIO		Δ KYMRIAH		Δ YESCARTA		Δ MEDIO	
	giorni	mesi	giorni	mesi	giorni	mesi	giorni	mesi	giorni	mesi	giorni	mesi
Farmaci con MEA	-83	-2,8	-83	-2,8	-83	-2,8	+48	+1,6	+132	+4,4	+90	+3,0
Farmaci orfani	-101	-3,4	-101	-3,4	-101	-3,4	+54	+1,8	+138	+4,6	+96	+3,2
Tutti i farmaci	-70	-2,3	-70	-2,3	-70	-2,3	+47	+1,6	+131	+4,4	+89	+3,0

2.1.2. UTILIZZO DI UN MECCANISMO INNOVATIVO DI RIMBORSO

L'AIFA ha negoziato per entrambe le CAR-T, Kymriah (GU n.188, 12.08.2019) e Yescarta (GU n.264, 11.11.2019), un nuovo modello di rimborso denominato "payment at result", attraverso cui il SSN è tenuto a pagare il farmaco solo se ne viene dimostrata l'efficacia.

Il *payment at result* rientra tra gli accordi di condivisione del rischio basati sull'outcome (*performance-based risk sharing*), di cui fanno parte anche il *Risk Sharing* (sconto esclusivamente ai pazienti non rispondenti al trattamento), il *Payment by Result* e il *Success Fee*. Differisce dal *payment by result* secondo cui l'obiettivo di trattamento non raggiunto viene ripianato tramite nota di credito, mentre è più simile al *Success Fee*, per

il quale si prevede che l'Azienda fornisca il farmaco inizialmente a titolo gratuito e, successivamente, alla valutazione della risposta al trattamento ed esclusivamente nei casi di successo terapeutico, il SSN provveda a rimborsare le confezioni dispensate (31).

Il *payment at result* ad oggi accordato è una modalità di pagamento condizionato al successo all'infusione, a 6 e a 12 mesi per Kymriah e a 180, 270 e 365 giorni per Yescarta. Tale innovativo meccanismo di rimborso permette di tutelare il SSN che può dilazionare il pagamento (sull'anno) e remunerare solamente i pazienti che effettivamente traggono beneficio (con la sopravvivenza come outcome) dal trattamento, senza la necessità di richiedere una nota di credito.

2.2 ACCESSO REGIONALE

Le singole Regioni hanno selezionato i Centri prescrittori sulla base dei seguenti criteri minimi obbligatori definiti da AIFA durante la riunione della CTS del 3-5 aprile 2019 e trasmessi alla "Commissione Salute" della Conferenza delle Regioni con nota prot. N. STDG/P/42891 del 12.04.2019:

1. certificazione del Centro Nazionale Trapianti, in accordo con le direttive EU
2. accreditamento JACIE¹ per trapianto allogenico, comprendente unità clinica, unità di raccolta e unità di processazione
3. disponibilità di un'unità di Terapia Intensiva e rianimazione
4. presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze

I Centri prescrittori CAR-T ad oggi selezionati in Italia sono in totale 43 e sono elencati in *Tabella 6*. Non tutte le Regioni hanno individuato i Centri (attualmente 15) e non tutti i Centri selezionati sono stati qualificati dalle Aziende titolari di AIC. È necessario che le Aziende qualificano i Centri prima che il Centro possa procedere alla somministrazione del farmaco, attraverso la verifica di parametri stabiliti dalle stesse Aziende.

L'approccio adottato dalle Regioni nella scelta dei Centri è stato eterogeneo se si considera il numero di Centri selezionati per Regione. Infatti, alcune hanno individuato solo un Centro prescrittore, mentre altre hanno preferito distribuire i pazienti scegliendo più Centri (vedi la Lombardia con 13 Centri selezionati). Sia per la Campania che la Toscana inizialmente era stato selezionato un numero limitato di Centri, ampliato con delibere successive: la Campania aveva scelto solo l'IRCCS Pascale, per poi aggiungere altri 5 Centri (A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, AOU Federico II, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, A.O.R.N. Cardarelli, A.O.R.N. S.G. Moscati); la Toscana, aveva individuato solo l'A.O.U. Careggi e l'A.O.U. Meyer (deliberazione n.400 del 25/03/2019), successivamente ha aggiunto anche l'A.O.U. di Pisa e l'A.O.U. di Siena. Nelle Regioni Umbria, Emilia-Romagna, Puglia, Veneto, Calabria, Abruzzo e Sardegna, al momento è stato selezionato un solo Centro prescrittore CAR-T. In Emilia-Romagna, l'unico Centro è il Policlinico S. Orsola-Malpighi, che la Deliberazione n. 1134 del 08.07.2019 definisce come Centro hub, poiché riserva la possibilità di selezionare altri centri sulla base delle necessità.

1. JACIE (*Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT*) è l'unico organismo di accreditamento ufficiale nel campo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) e della terapia cellulare. È rappresentato da membri dell'*European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) e dell'*International Society for Cellular Therapy* (ISCT) e promuove una cura del paziente e una pratica medica e di laboratorio (raccolta, manipolazione e trapianto) di alta qualità, attraverso un programma di accreditamento volontario. Il processo di accreditamento prevede la preparazione della documentazione richiesta, ispezioni e un aggiornamento continuo tramite audit e report annuali (<https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>).

Tabella 7: Centri prescrittori delle CAR-T individuati dalle singole Regioni sulla base di criteri definiti dall'AIFA (per ordine cronologico di pubblicazione dell'atto) (aggiornamento al 24 settembre 2020)

REGIONE	ELENCO CENTRI PRESCRITTORI	ATTO E DATA DI PUBBLICAZIONE*
Umbria	1. AO di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia	Deliberazione di Giunta Regionale n. 681 del 17.05.2019 (CAR-T).
Emilia-Romagna	1. AOU di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi	Deliberazione di Giunta Regionale n. 1134 del 08.07.2019 (CAR-T).
Liguria	1. IRCCS Istituto G. Gaslini (per i pazienti pediatrici), Genova IRCCS Policlinico San Martino, Genova	Deliberazione n. 245 del 7.08.2019 (CAR-T).
Lazio	1. Policlinico Umberto I, Roma 2. Policlinico A. Gemelli, Roma 3. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	Nota Regione Lazio Protocollo n. 675635 del 22.8.2019 (Kymriah). Nota Regione Lazio Protocollo n. 1048587 del 24.12.2019 (Yescarta).
Puglia	1. PO SS Annunziata-Moscato, Taranto	Nota Protocollo n. AOO/081/4105 del 23.08.2019 (Kymriah). Nota Protocollo n. AOO/081/5670 del 18.11.2019 (Yescarta).
Toscana	1. AOU Careggi di Firenze 2. AOU Meyer di Firenze 3. AOU di Pisa 4. AOU di Siena	Delibera n. 1095 del 27.08.2019 (CAR-T).
Sicilia	1. AO OR Villa Sofia-Cervello, Palermo 2. Istituto oncologico "La Maddalena", Palermo 3. AOU "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania	Decreto Assessoriale n.1763 del 4.09.2019 (CAR-T).
Veneto	1. Ospedale di Vicenza dell'Azienda Ulss 8 Berica	Deliberazione di Giunta Regionale n. 1317 del 10.09.2019 (CAR-T).
Calabria	1. Azienda ospedaliera GOM di Reggio Calabria	Decreto Dirigenziale n. 10966 del 12.09.2019 (CAR-T).
Abruzzo	1. P.O. Santo Spirito, Pescara – U.O.C. di Ematologia Clinica	Determinazione Dirigenziale n. 135 del 24.09.2019 (Kymriah). Determinazione Dirigenziale n. 162 del 02.12.2019 (Yescarta).
Friuli-Venezia Giulia	1. PO "Santa Maria della Misericordia" dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine 2. Oncoematologia dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Deliberazione di Giunta Regionale n. 1629 del 27.09.2019 (CAR-T).
Sardegna	1. Ospedale Oncologico A. Businco, Cagliari	Determinazione n.941/20752 del 21.10.2019 (Kymriah). Deliberazione di Giunta Regionale n. 1209 del 11.12.2019 (Yescarta).
Lombardia	1. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano 2. Istituto Europeo di Oncologia, Milano 3. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano 4. ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano 5. IRCCS Humanitas, Rozzano 6. IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano 7. ASST Spedali Civili di Brescia 8. ASST Spedali Civili Brescia – Clinica Pediatrica 9. ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo 10. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia – Dipartimento di Ematologia 11. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia – Oncoematologia Pediatrica 12. ASST di Monza 13. Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma	Circolare Protocollo G1.2019.0038103 del 12.11.2019 (Yescarta).

2. ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

REGIONE	ELENCO CENTRI PRESCRITTORI	ATTO E DATA DI PUBBLICAZIONE*
Campania	<ol style="list-style-type: none"> 1. Istituto nazionale tumori IRCCS Fondazione Giovanni Pa-scale, Napoli 2. AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona, Salerno 3. AOU Federico II, Napoli 4. AORN Santobono-Pausilipon, Napoli 5. AORN Cardarelli, Napoli 6. AORN S.G. Moscati, Avellino 	Decreto dirigenziale n. 348 del 11.12.2019 (CAR-T).
Piemonte	<ol style="list-style-type: none"> 1. AON SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria 2. AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino 3. AOU Città della Salute e della Scienza PO Ospedale Infan-tile Regina Margherita, Torino 	Deliberazione di Giunta Regionale n. 6-982 del 07.02.2020 (CAR-T).

*viene indicato se l’atto si riferisce a Kymriah o Yescarta o alle CAR-T. AO: Azienda Ospedaliera; AON: Azienda Ospedaliera Nazionale; AORN: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale; AOU: Azienda Ospedaliero Universitaria; ASST: Azienda Socio-Sanitaria Territoriale; GOM: Grande Ospedale Metropolitano; IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico; ND: non disponibile; OR: Ospedali Riuniti; PO: Presidio Ospedaliero.

Regioni come l’Emilia-Romagna e la Toscana hanno istituito un’apposita Commissione di esperti per disciplinare il trattamento dei pazienti con terapie CAR-T. Come da Determinazione dirigenziale n. 14293 del 01.08.2019, obiettivo della Commissione in Emilia-Romagna è:

- individuare i criteri di selezione per l’eleggibilità dei pazienti al trattamento CAR-T (pazienti candidabili);
- condividere le modalità di invio dei pazienti candidabili al centro abilitato al trattamento;
- definire i criteri per individuare le modalità di accesso ai servizi nelle diverse fasi del trattamento dei pazienti candidati al trattamento;
- definire il piano attuativo di gestione dei tempi d’attesa per garantire in modo equo l’erogazione dei trattamenti nei tempi utili al raggiungimento dei migliori risultati clinici e in armonia con eventuali indicazioni nazionali;
- definire il fabbisogno regionale sulla base dei dati epidemiologici e individuare le eventuali criticità nell’offerta terapeutica;
- promuovere in maniera condivisa la collaborazione dei servizi e dei professionisti coinvolti nelle varie fasi del trattamento;
- definire i criteri di follow-up clinico e di monitoraggio delle attività del centro abilitato al trattamento.

Con la Delibera n. 1095, 27.08.2019, la Toscana ha stabilito che la Commissione ha il compito di valutare la casistica e la qualità del percorso delle procedure CAR-T eseguite e che i Centri individuino percorsi di trattamento specifici interni, omogenei e condivisi, coinvolgendo le aree di trapianto di cellule staminali ematopoietiche, di terapia intensiva, di neurologia e la farmacia ospedaliera. Il coinvolgimento di tali aree prevede l’attuazione di un programma formativo del personale e di una logistica adeguatamente strutturata in un sistema documentale approvato dalla Direzione Sanitaria.

2.3 IL PERCORSO DELLE CAR-T GESTITO DAL SSN: IL RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO

A cura di: Dott. Marcello Pani, Farmacia Ospedaliera, A. Gemelli IRCCS, Roma

2.3.1. MODELLO DI ACQUISTO E RENDICONTAZIONE (ES. FILE F)

Le terapie CAR-T hanno ricevuto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il riconoscimento di farmaci innovativi (Legge n. 232 dell'11 dicembre 2016, cosiddetta Legge di Bilancio 2017), in seguito ad una valutazione basata su un approccio multidimensionale, che tiene conto di tre elementi fondamentali: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove, ovvero la robustezza degli studi clinici (Determinazione AIFA N° Det. 1535/2017). Grazie al riconoscimento di innovatività, questi farmaci accedono al fondo dello Stato di 500 milioni di euro, al di fuori dei finanziamenti ordinari erogati alle Regioni per i farmaci oncologici.

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 264 del 11/11/2019, a partire dal 12/11/2019 è stata introdotta la possibilità di utilizzare, in regime di rimborsabilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), i medicinali:

- KYMRIA (*tisagenlecleucel*) (G.U. agosto 2019), indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica; 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; confermata innovatività restanti 24 mesi CTS Luglio 2020 fino al 12/08/2022 (32)
- YESCARTA (*axicabtagene ciloleucel*), (G.U. novembre 2019) indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica; linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica; l'innovatività per 12 mesi fino al 11/11/2020 (32)

L'introduzione di tali terapie avanzate pone in atto sfide inedite alle agenzie regolatorie, sollecitandole all'assunzione di nuove responsabilità e all'individuazione di nuovi strumenti e strategie di governance, che rendano sostenibile la spesa per questi medicinali.

La produzione di CAR-T è molto complessa e ogni infusione costa centinaia di migliaia di euro: negli Stati Uniti si parla di 475mila dollari (circa 400mila euro) per *tisagenlecleucel* e 373 mila dollari (320mila euro circa) per *axicabtagene ciloleucel*. Sull'aspetto economico del trattamento, l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) ha pubblicato un report agli inizi del 2018, nel quale viene rappresentato come i prezzi stabiliti appaiono in linea con i benefici ottenuti, dimostrando come la terapia si sia dimostrata efficace sia in termini di sopravvivenza che di durata e qualità della vita. L'aspettativa media di vita dei pazienti, per i quali i due medicinali sono indicati, è tra i 6 mesi e 1 anno di vita. La terapia con CAR-T consente, nel 50% dei soggetti sottoposti a questo trattamento, di mantenere un quadro di remissione anche a 5 anni dalla infusione, con consistenti speranze di effettiva guarigione.

Nel contesto nazionale, per i malati e le loro famiglie, il trattamento non comporta alcuna spesa, in quanto a carico del SSN. Concorde con lo scenario americano, il costo medio per ogni paziente risulta essere di circa 320 mila euro per il solo farmaco. Oltre a tale spesa si aggiungono naturalmente i costi per la gestione del paziente nella struttura ospedaliera: assistenza clinica, degenza, eventuali complicanze, terapie aggiuntive, terapie intensive e il successivo follow-up. Anche il continuo monitoraggio del paziente determina un aggravio di lavoro per il servizio sanitario, essendo un protocollo particolarmente impegnativo, che prevede 3 controlli settimanali per i successivi 15 anni.

Complessivamente, sulla base della casistica registrata, presso i Centri accreditati/certificati si stimano circa 50 i casi che ogni anno rispondono ai requisiti di inclusione per essere curati.

Dopo diversi anni dall'introduzione degli schemi di rimborso, per la gestione delle CAR-T, si è intrapreso un meccanismo alternativo con una modalità di rimborso di *payment at result*. Tale pagamento è subordinato alla dimostrazione di efficacia del farmaco nei mesi successivi alla somministrazione, garantendo una

copertura totale del prezzo del farmaco utilizzato. Questo risulta essere una estensione del principio di risk-sharing, che prevede un rimborso parziale del costo del farmaco esclusivamente per i pazienti eleggibili, che risultino non rispondere alla rivalutazione clinica, stabilita nei tempi e nei modi dell'accordo stesso. Il payment at result è un approccio moderno basato sul valore e sull'efficacia che in questo caso prevede la prima infusione a costo zero e il successivo pagamento in tranche nel caso di esito positivo del trattamento. Nel modello di acquisto dei due farmaci innovativi, si riscontra una differenza di gestione delle terapie. Kymriah consente di crio-conservare le cellule e, quindi, di poter trattare successivamente il paziente con terapia di salvataggio e, se efficace, inviare in un secondo momento la aferesi alla Cell Factory e simultaneamente l'ordine di acquisto. Viceversa, Yescarta richiede la spedizione, con ordine contestuale, della aferesi a fresco, astenendosi dai trattamenti delle settimane precedenti.

Per quanto riguarda il contesto normativo della gestione degli acquisti, il DM del 16 febbraio 2018 prevede che l'acquisto di farmaci innovativi sia effettuato da centri ospedalieri pubblici, specificatamente individuati dalla Regione, che provvedono all'acquisto e all'erogazione agli ospedali privati autorizzati, al monitoraggio previsto dai registri AIFA e alla gestione del budget complessivo.

Al fine di correlare l'appropriatezza prescrittiva e l'efficienza economica all'efficacia dei trattamenti, il complesso percorso di gestione delle terapie avanzate richiede opportune procedure e sistemi applicativi in grado di mettere in relazione i dati clinici disponibili dai registri AIFA con quelli amministrativi sui farmaci (File F) e delle prestazioni (schede di dimissione ospedaliera, SDO).

Le attività di rendicontazione e monitoraggio, fra loro strettamente correlate, comportano molto lavoro per i Centri ospedalieri, sia da parte dei medici prescrittori che dei farmacisti ospedalieri. Gli strumenti disponibili di compilazione dei registri AIFA, la valutazione del bisogno clinico mediante survey, la rendicontazione mediante File F e l'elaborazione dei periodici report sulla spesa farmaceutica sono indispensabili per la valutazione di budget e per razionalizzare ed efficientare al meglio gli investimenti nel progresso scientifico delle terapie CAR-T.

2.3.2. GESTIONE DELLE TEMPISTICHE DI RICHIESTA (ALLINEATE ALLA PRODUZIONE)

Come spesso accade per le terapie più innovative, anche in questo caso, il Servizio Sanitario Nazionale, seguendo le linee guida internazionali, prevede l'utilizzo della terapia CAR-T per i pazienti più gravi, nel caso specifico quelli che hanno già effettuato almeno due cicli completi di terapie convenzionali (chemioterapia o anche trapianto di midollo) senza successo o comunque con successive ricadute. Nel caso della leucemia linfoblastica acuta, il trattamento è limitato ai pazienti pediatrici o comunque fino ai 25 anni di età. Inoltre, i pazienti devono poter disporre di un quantitativo di linfociti sufficiente per una buona aferesi, una caratteristica non sempre presente in casi sottoposti a multiple linee di trattamento.

Le tempistiche di produzione e somministrazione di una terapia CAR-T richiedono diversi delicati passaggi, che coinvolgono specifiche figure professionali e che sono articolati in più fasi:

1. **Prelievo:** i linfociti T vengono prelevati dal sangue del paziente in un Centro trasfusionale autorizzato, mediante un processo che consente di isolarli dal sangue periferico (leucaferesi), rimettendo in circolo i restanti elementi ematici. I linfociti T vengono successivamente congelati e inviati alla struttura che si occuperà dell'ingegnerizzazione genetica.
2. **Ingegnierizzazione genetica:** i linfociti T del paziente vengono geneticamente modificati in strutture altamente qualificate per la produzione di terapie avanzate. Utilizzando un virus inattivato (vettore virale), viene aggiunto al DNA dei linfociti un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR). Grazie a questo recettore, i linfociti T modificati (CAR-T cells) sono in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali e legarsi ad esse. Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in laboratorio, congelate e successivamente inviate al Centro che dovrà somministrare il trattamento.
3. **Chemioterapia pre-trattamento (linfodepletiva):** prima dell'infusione, il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione per permettere ai linfociti T modificati di espandersi e attivarsi

- nell'organismo. La chemioterapia può essere somministrata anche in regime di day hospital.
4. Infusione: dopo la chemioterapia, le cellule CAR-T vengono infuse nel paziente, con un procedimento simile a una trasfusione di sangue. L'infusione avviene in Centri ad alta specializzazione per il trattamento delle leucemie e dei linfomi, con disponibilità di accesso alla terapia intensiva.
 5. Monitoraggio: dopo l'infusione, il paziente resta in ricovero per alcuni giorni e viene costantemente monitorato per reazioni avverse al trattamento. Nelle quattro settimane successive alla dimissione, il paziente deve comunque rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per essere sottoposto a regolari controlli.

Tale protocollo presenta diversi punti di attività e controllo per garantire la qualità e l'efficacia dell'assistenza terapeutica al paziente. Pertanto, per la Farmacia ospedaliera rimane fondamentale considerare una opportuna programmazione delle richieste di acquisto, delle tempistiche di consegna e dei percorsi necessari per le linee di produzione della terapia.

Una volta ricevuta la programmazione di leucaferesi dei pazienti, viene attivata la procedura di richiesta, che deve essere precedente almeno di 3 fino a 7 giorni alla data del prelievo.

A livello organizzativo, gli elementi più critici per la fase 1, che inizia con il prelievo dei linfociti presso il settore "aferesi" del Centro Trasfusionale, sono: la crioconservazione nell'azoto liquido in speciali contenitori a una temperatura di -170 C°; la spedizione, entro 2-3 giorni, alle specifiche cell factory, negli Stati Uniti o in Europa, dove si trovano i laboratori delle due aziende farmaceutiche che detengono i brevetti richiesti per l'"ingegnerizzazione"; la spedizione di rientro al Centro di pertinenza, con conservazione in sala criogenica del Centro Trasfusionale.

Il processo prevede che l'aferesi venga eseguita sul paziente solo una volta ricevuto dalle aziende farmaceutiche uno "slot" per la loro ingegnerizzazione. Tale procedura permette di abbreviare il più possibile i tempi del trattamento, dato che siamo di fronte a pazienti molto delicati e fragili.

Alla consegna dei linfociti ingegnerizzati, un momento di grande delicatezza e rilevanza è il controllo del farmaco ricevuto e del documento di trasporto. Tale passaggio richiede la presenza del farmacista e dei diversi collaboratori del Centro. Si verificano i riferimenti dettagliati nel documento di trasporto con la reale consegna. Rapidamente vengono prelevate e conservate le "fustelle" e crioconservati i prodotti in azoto liquido.

Nella struttura sanitaria emergono le complessità cliniche, dove il paziente viene ricoverato presso l'Ematologia e viene eseguita l'infusione delle CAR-T, sotto stretto controllo dell'equipe trapiantologica ematologica, degli intensivisti e dei neurologi. Il paziente rimane in osservazione per almeno 15 giorni.

Le diverse fasi sopra descritte, dalla generazione alla consegna della terapia farmacologica, dall'aferesi alle dimissioni, durano circa 2-3 mesi.

Il sistema coinvolge la struttura ospedaliera a livello nazionale e contemporaneamente i contesti europei e mondiali, sostenendosi sul lavoro delle diverse figure professionali sanitarie, le figure di dogana e l'organizzazione dei corrieri di trasporto.

L'intero percorso richiede numerosi sforzi dal punto di vista organizzativo e, di conseguenza, di gestione di risorse umane e impegno economico. Per la produzione di tali farmaci si ha la necessità di avere una cell factory autorizzata e certificata sia a livello europeo che nazionale dall'AIFA. Un obiettivo ambizioso, a lungo termine, sarebbe puntare a produrre i farmaci CAR-T con licenza direttamente in sede nazionale. In questo modo si potrebbero evitare l'import/export negli Stati Uniti o in altri paesi dell'Europa, garantendo flussi, tempi e costi di produzione di terapia ridotti.

2.3.3. RIORGANIZZAZIONE DELLA FARMACIA OSPEDALIERA (ES. AREE/PERSONALE DEDICATI, FORMAZIONE, ADEGUAMENTO SOFTWARE...)

La farmacia è uno degli attori principali nella pianificazione e nella governance delle risorse necessarie per la gestione delle terapie CAR-T. L'innovazione scientifica dal profilo farmacologico richiede altrettanto investimento a livello organizzativo della struttura sanitaria e della Farmacia Ospedaliera.

La complessità che la gestione di questi farmaci richiede sul piano clinico, strutturale e organizzativo ne limita l'uso solo a Centri in possesso di determinati requisiti previsti da AIFA, quali l'accreditamento JACIE, certificazione del Centro Nazionale Trapianti e la presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle sue complicanze. In particolare, l'accreditamento JACIE viene rilasciato da un organismo internazionale, la *Joint Accreditation Committee* ISCT-EBMT, solo dopo attente verifiche ispettive del possesso di requisiti strutturali e della presenza di procedure collaudate e addestramento di tutto il personale coinvolto. Inoltre, per poter acquistare il farmaco, le ditte produttrici valutano e richiedono le procedure operative analizzandone una gestione appropriata del farmaco. Tutto ciò può richiedere una riprogettazione della struttura organizzativa del Centro clinico e la definizione di nuovi processi.

La farmacia è responsabile della ricezione, del controllo, della conservazione, preparazione e consegna delle CAR-T e dei farmaci ordinari necessari per l'assistenza clinica complessiva del paziente. Nello specifico del protocollo dei due farmaci, la Farmacia Ospedaliera è garante di un corretto stoccaggio, erogazione e somministrazione dei prodotti. Questi farmaci, però, richiedono una conservazione a temperature ultra-fredde (<150°C) in azoto liquido in fase vapore. Essendo apparecchiature molto costose e di uso specializzato, al momento non tutte le farmacie sono in grado di conservarli nel proprio dipartimento e per lo più vengono conservati nei laboratori di ematologia o cellule staminali.

Visto il rapido cambiamento dell'approccio farmacologico, è importante definire, all'interno della Farmacia, la formalizzazione dei singoli ruoli, gli spazi fisici utilizzati e i meccanismi di coordinamento con i vari dipartimenti collaboratori. Sono diversi gli elementi che hanno portato a nuovi assetti manageriali della azienda sanitaria, quale strutturare una rete di comunicazione che consenta al farmacista di concentrare le sue attitudini professionali sulla valutazione di idoneità alla terapia, l'erogazione della stessa e la gestione di eventuali eventi avversi.

2.3.4. COME IL FARMACISTA OSPEDALIERO "INTERAGISCE" CON LE CAR-T (ES. RICOSTITUZIONE, STOCCAGGIO, ATTIVITÀ DI MONITORAGGIO DEL PAZIENTE POST DIMISSIONI, PRENDERE PARTE A TEAM DEDICATI...)

Per quanto riguarda gli aspetti strettamente sanitari, la Farmacia ospedaliera è coinvolta in un team multidisciplinare (CAR-T team) di collaborazione con gli specialisti dell'Ematologia, del Centro Trasfusionale, del Laboratorio di Crioconservazione e, per la gestione delle possibili complicazioni, della Terapia Intensiva, della Neurologia, delle Malattie Infettive e della Cardiologia.

Rispetto alle terapie "convenzionali", le CAR-T permettono di ottenere remissioni complete anche in fasi di malattia molto avanzate. Tuttavia, le indicazioni terapeutiche piuttosto restrittive sono collegate anche ai rischi connessi al trattamento, in quanto in letteratura sono stati registrati casi di reazioni avverse anche molto gravi, potenzialmente mortali. Per questo motivo, il protocollo di somministrazione dei farmaci CAR-T prevede che durante l'infusione e nei giorni immediatamente successivi sia riservato per il paziente un posto letto in Terapia Intensiva e Rianimazione, in caso di necessità. Questo è solo uno dei tanti elementi di complessità sul piano organizzativo.

L'utilizzo di terapie CAR-T è associato al rischio di eventi avversi, quali:

- la sindrome da rilascio di citochine (CRS), osservata in una percentuale variabile tra il 58% e il 93% dei pazienti e, di questi, il 12-47% ha presentato una CRS grave, che in alcuni casi ha richiesto il ricovero in terapia intensiva e in rari casi è risultata fatale. In caso di CRS grave sono somministrati farmaci specifici per ridurre i livelli di sostanze infiammatorie in circolo (per esempio tocilizumab o cortisonici);
- riduzione dei linfociti B e degli anticorpi (ipogammaglobulinemia), con riduzione del livello di

anticorpi nel sangue riscontrabile nel 14-47% dei pazienti trattati. In alcuni casi, per raggiungere una concentrazione normale di anticorpi e ridurre il rischio infettivo, è stato necessario sottoporre i pazienti a infusioni periodiche di immunoglobuline umane (anticorpi);

- reazioni avverse neurologiche, di cui le più comuni osservate sono grave alterazione dello stato di coscienza (encefalopatia), tremore, incapacità di esprimersi o di comprendere informazioni scritte o verbali (afasia), delirio.

Per la gestione delle tossicità e farmacovigilanza, è importante considerare tutti gli strumenti necessari per gestire le tossicità e definire con il supporto della farmacia le procedure di approvvigionamento, segnalazione e appropriatezza d'uso dei farmaci necessari ed eventualmente ancillari.

2.3.5. ELEMENTI DI NOVITÀ CHE LE CAR-T HANNO INTRODOTTI NELLE ATTIVITÀ DEL FARMACISTA OSPEDALIERO E DIFFERENZE CON LE ATTIVITÀ “TRADIZIONALI” (ES. COME GESTIRE GLI ORDINI...)

Alla base della gestione di tali terapie innovative, si ritrova un intenso lavoro multidisciplinare, volto alla stesura di nuove procedure e di agevolati flussi di lavoro. Al fine di ottenere le necessarie certificazioni e autorizzazioni è necessario definire nei dettagli una grande varietà di procedure, sul piano medico, ma anche legale e amministrativo: dai criteri di selezione dei pazienti alle modalità di prelievo dei linfociti, conservazione e spedizione all'estero, fino alle modalità di infusione. Il tutto con un grande lavoro di coordinamento delle diverse figure professionali.

Con l'introduzione di terapie innovative il farmacista vede cambiare il suo ruolo all'interno della farmacia ospedaliera. Abbiamo già parlato dell'attività del farmacista ospedaliero nella programmazione, conservazione ed erogazione delle terapie avanzate. In particolare, la procedura CAR-T richiede anche un'organizzazione della Farmacia nelle attività burocratiche correlate, tramite rapporti con i vari enti regolatori e il Ministero della Salute. Il Farmacista è attore principale della organizzazione di richiesta, di spedizione e dei contatti con le Dogane e con gli enti esterni internazionali. Il tutto con il fine di garantire un corretto flusso di espletamento della terapia. Per la farmacia, tale riorganizzazione è molto impegnativa, ma può anche rappresentare un'occasione per aumentare i livelli qualitativi sul piano organizzativo e lavorare con i diversi professionisti con lo stesso obiettivo di mettere in piedi una struttura sempre più garante del bene del paziente. Quello che serve affinché tutto funzioni è un coordinamento altamente regolato secondo procedure standardizzate e una integrazione multidisciplinare strutturale. Le figure che si incontrano in questo percorso sono numerose e hanno, infatti, competenze specifiche – come la farmacia, la raccolta tramite aferesi, la manipolazione delle cellule e la gestione delle complicanze – e sono tutte necessarie, ma nessuna risolutiva se presa singolarmente. Nell'applicazione della terapia con CAR-T la multidisciplinarietà è assolutamente imprescindibile.

2.4. LA GESTIONE DEL PAZIENTE TRATTATO CON LE CAR-T: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN RAFFAELE

A cura di: Dott. Matteo Carrabba e Prof. Fabio Ciceri, Unità di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo e Oncoematologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

2.4.1 MODALITÀ MESSE IN ATTO PER L'UTILIZZO DELLE CAR-T E STIMA DEI PAZIENTI TRATTATI

Le terapie basate sulla infusione di linfociti T con recettore chimerico (CAR-T) sono attualmente impiegate per la cura di forme avanzate di leucemia linfoblastica acuta B pediatrica (B-ALL fino ai 25 anni), di linfoma ad alto grado dell'adulto negli istotipi diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e primitivo del mediastino (PMBCL). L'impiego di questa piattaforma si sta progressivamente estendendo ad altre forme di neoplasia ematologica più indolenti, quali il mieloma multiplo, il linfoma mantellare ed il linfoma follicolare. Sono poi sempre più numerosi gli studi atti a valutare le strategie ottimali per un loro utilizzo anche nei tumori solidi.

Queste terapie, sia per via delle complessità di produzione (oggi è paziente specifica, ndr) che per le tossicità che possono produrre (es. sindrome da rilascio di citochine e neurotossicità), richiedono Centri con specifiche caratteristiche, con team multidisciplinari che abbiano ricevuto una opportuna educazione e che seguano procedure predefinite che includano gli standard JACIE (33).

Presso il Centro dell'Ospedale San Raffaele, i pazienti che ricevono le CAR-T sono di due tipi: quelli che accedono al trattamento in indicazione (farmaco registrato) e quelli che lo ricevono all'interno di protocolli sperimentali; per entrambe le categorie vengono distinti i pazienti provenienti dalle casistiche interne al Centro presso cui avviene l'infusione (Centro Hub) e i pazienti che vengono riferiti da Centri esterni (Centri Spoke).

In Italia l'accesso dei pazienti al trattamento in indicazione è normato dal legislatore attraverso la scheda AIFA, i cui requisiti devono essere rispettati dal paziente per potere procedere con il trattamento stesso. La terapia è, quindi, non tanto rivolta alla patologia verso la quale potrebbe essere attiva la CAR-T, ma alla popolazione di pazienti che ha le caratteristiche degli studi con i quali è avvenuta la registrazione. Questo si traduce in una discrepanza tra il numero di pazienti con una indicazione per patologia e quelli effettivamente eleggibili al trattamento. Nell'attuale esperienza dell'Ospedale San Raffaele, il rapporto è di circa 5 a 1, ma potrebbe essere sovra o sottostimato. Studi di *real world* con il denominatore dei pazienti con la CAR-T come trattamento alla *intention to treat* sono necessari per capire l'impatto reale della tecnologia CAR-T sulla patologia verso cui sono stati disegnati. Da un punto di vista pratico, per le ragioni appena riportate, per non sovraccaricare pazienti e servizi di attività non produttive, la valutazione dei criteri della scheda AIFA è il primo dei requisiti che vengono verificati. Tale verifica viene effettuata prima ancora di vedere il paziente per la terapia CAR-T se proveniente da Centro Spoke. Questo normalmente avviene attraverso la condivisione della scheda AIFA del farmaco con gli ematologi curanti presso il Centro Spoke. Se essi certificano che il paziente presenta i requisiti viene fatto accedere al Centro dell'Ospedale San Raffaele attraverso un canale dedicato nella *Disease Unit* di competenza. Una volta che la *Disease Unit* conferma l'indicazione e l'eleggibilità del paziente secondo AIFA viene eseguito un primo colloquio e se il paziente acconsente al trattamento si attiva il CAR-Team e si attua una valutazione congiunta del paziente. Il CAR-Team è composto da diversi specialisti (ematologi, trasfusionisti, rianimatori, oncologi, neurologi, cardiologi) e supportato da specifiche figure (farmacista, infermiere, etc).

La valutazione congiunta del paziente avviene in un contesto ambulatoriale o di *day hospital* e coinvolge in primis gli ematologi della *Disease Unit* specifica e del reparto ove verrà infuso la CAR-T e i rianimatori. In tale sede viene riconfermata l'indicazione e l'eleggibilità, eseguito un secondo colloquio e, se non precedentemente fatto, consegnata la copia delle informative inerenti al prodotto da infondere. Il paziente deve avere la possibilità di discutere la terapia e i possibili effetti collaterali almeno due volte prima di firmare il consenso informato necessario per procedere con la terapia stessa.

Tutti i pazienti riferiti e candidati al trattamento con le CAR-T vengono condivisi in un Board (CAR Team Board). Il Board dedicato è multidisciplinare e coinvolge le figure apicali nella gestione dell'indicazione e delle criticità della terapia, oltre che inclusivo delle diverse *Disease Unit* che hanno programmi CAR-T aperti

(in indicazione o sperimentali). Nelle riunioni del CAR Team Board si discutono le criticità, si condividono le eleggibilità, si rivedono le liste, le priorità ed eventuali criticità sia logistiche che cliniche.

Tutto il processo, dalla indicazione della *Disease Unit* in poi, passa attraverso la figura del/della CAR-T coordinator. Il CAR-T coordinator si prende in carico e segue il percorso del paziente, interagendo sia con le figure interne che con il CAR-Team Board e con il manufacturing, occupandosi della sincronizzazione dei processi atti alla produzione e alla infusione. Si parte dalla programmazione degli esami strumentali per verificare/ri-verificare le funzioni d'organo e si arriva all'assegnazione di una data di leucaferesi e di spedizione e quindi di stima di data di ricovero. La data del ricovero viene comunicata e condivisa innanzitutto con l'Unità di Rianimazione, la quale è a conoscenza della data di infusione prevista, e alla farmacia per l'approvvigionamento in reparto di farmaci dedicati alla gestione delle complicanze da CAR-T, quali il Tocilizumab. Tutti questi passaggi, all'Ospedale San Raffaele, sono sotto il coordinamento e la responsabilità del CAR-T coordinator.

La fase di infusione e ricovero attualmente prevede una durata di circa 15-20 giorni. Il paziente viene ricoverato in una stanza autorizzata per l'infusione di organismi geneticamente modificati (MOGM) e, dopo avere ricevuto la chemioterapia linfodepletiva, viene infuso con le CAR-T. Poiché la sindrome da rilascio citochinico (CRS) e la neurotossicità si verificano prevalentemente nelle prime due settimane dall'infusione, il paziente viene mantenuto in monitoraggio in Unità Sub-Intensiva nei primi 14 giorni dalla infusione. In questo periodo viene valutato periodicamente e, se necessario, più volte al giorno con i colleghi rianimatori. Non è escluso che in un prossimo futuro questo periodo venga accorciato.

Esperienze prevalentemente statunitensi suggeriscono che con dipartimenti di emergenza attrezzati al pronto riconoscimento e gestione delle complicanze da CAR-T, le fasi di linfodeplezione, infusione e monitoraggio delle prime settimane possono essere effettuate anche in un contesto out-patient. Secondo l'esperienza dell'Ospedale San Raffaele, sono numerosi i pazienti che presentano una CRS di grado lieve che è facilmente gestibile con i dovuti presidi purché prontamente riconosciuta e trattata. Tuttavia, tali complicanze possono avere un'evoluzione infausta anche rapidissima, quindi devono essere riconosciute e quindi subito trattate. Di conseguenza, ad oggi, il Centro dell'Ospedale San Raffaele non ritiene che l'attuale sistema abbia i requisiti per una gestione out-patient delle prime settimane.

A partire dalla dimissione, il paziente viene seguito in visite congiunte da un team di follow-up dedicato insieme alla *Disease Unit* di competenza. Nel primo periodo è richiesto che il paziente rimanga nelle vicinanze del Centro Hub, dopo può rientrare al domicilio ed essere riaffidato al Centro Spoke, anche se vengono mantenuti controlli periodici presso il Centro che ha eseguito l'infusione. Da segnalare che una delle più frequenti complicanze associate alle CAR-T, almeno per quella che è l'esperienza del prodotto diretto verso CD19, è la mielosoppressione, che può durare anche diversi mesi dopo l'infusione. I pazienti devono quindi poter essere prontamente ricoverati in Centri con esperienza nella gestione della neutropenia febbrile per un periodo anche prolungato di tempo dopo l'infusione.

Sono poi previsti controlli periodici dello stato di malattia del paziente a partire dal Giorno 30 post-infusione. In caso di recidiva o non risposta si ritiene sia particolarmente importante potere caratterizzare accuratamente la malattia del paziente alla luce del trattamento eseguito, soprattutto laddove esistano opzioni di ritrattamento che potrebbero includere, oltre a una seconda infusione, la somministrazione di ulteriori linee terapeutiche o farmaci immunomodulanti. In questo setting particolarmente importante, ci può essere un rapido passaggio all'utilizzabilità diagnostica delle metodiche che possono tracciare la presenza o meno della CAR-T o di DNA tumorale (liquid biopsy). Queste tecnologie sono presenti nei laboratori di ricerca dei Centri più avanzati, ma anche a causa degli elevati costi non ancora disponibili per l'utilizzo clinico.

Come menzionato sopra, le varie fasi del processo di preparazione e infusione delle CAR-T riflettono e calano nella realtà Centro specifica i requisiti JACIE per la somministrazione delle terapie cellulari. L'essere inserito nel sistema di accreditamento JACIE è infatti prerequisito richiesto per potere adire alla selezione come Centro CAR-T.

2.4.2. CRITICITÀ NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE TRATTATO CON CAR-T

Criticità cliniche

Nella gestione del paziente con CAR-T si possono distinguere criticità cliniche, strutturali, organizzative. Tra le criticità cliniche, vi è l'accessibilità alle cure per i pazienti seguiti con malattia avanzata che non dispongono della possibilità di eseguire queste terapie. Questo punto è particolarmente critico laddove attualmente le CAR-T sono registrate per le fasi avanzate di malattie che spesso hanno un decorso rapido (leucemia linfoblastica acuta B pediatrica, linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino) e che quindi possono causare una veloce compromissione del paziente, che si traduce in perdita di eleggibilità. Una precoce identificazione del potenziale paziente, basata ad esempio sui fattori di rischio, e una diffusa consapevolezza delle caratteristiche, dei requisiti e delle tempistiche di queste terapie è pertanto essenziale che sia condivisa con tutti i Centri che seguono tali patologie.

Un'altra criticità clinica della fase pre-trattamento è quella inerente le modalità di gestione della malattia, dalla identificazione del paziente sino all'infusione della CAR-T: pazienti con malattie "troppo" avanzate o rapide possono avere finestre troppo brevi per poter somministrare le CAR-T. Ancora una volta, il precoce riconoscimento della CAR-T come opzione terapeutica risulta essere cruciale. D'altra parte, la rigidità delle regole imposte inevitabilmente limita gli accessi ai pazienti con caratteristiche sostanzialmente identiche a quelle dei primi studi clinici. Casi di pazienti di età ≥ 26 anni con B-ALL con le caratteristiche per essere trattati, di pazienti con DLBCL o PMBCL che hanno sviluppato una trombosi venosa profonda (ad esempio nel sito di un catetere venoso centrale), di pazienti che progrediscono rapidamente o paradossalmente ottengono la remissione completa con la terapia pre-CAR-T, sono casi derivanti dalla vita reale che pongono il problema della rigidità degli accessi a una terapia potenzialmente salvavita.

Infine, tra le criticità cliniche compare quella inerente il *long term follow-up*. Terapie come queste devono, a parere dello scrivente, essere valutate anche per la capacità di indurre un pieno recupero della salute del paziente, intesa come capacità di riprendere il pieno benessere fisico e psichico del soggetto nel medio-lungo termine. Gli *endpoint* ad oggi disponibili sono ancora prevalentemente legati alla sola *overall survival*. Sempre a giudizio dello scrivente, studi con *endpoint* quali il *Quality Adjusted Life Years* o analoghi che permettano una valutazione anche economica di tali terapie e che comunque andranno incontro a una sempre maggiore diffusione (anche solo per aumento indicazioni) sono molto importanti per una accurata programmazione e allocazione delle risorse e per non dovere selezionare "passivamente" i soggetti da fare accedere a queste terapie. Qualsiasi altra strategia atta a ridurre i costi per poter aumentare l'accessibilità di cura sarebbe poi da considerare purché essa sia supportata da adeguate evidenze cliniche e garanzie di sicurezza ed efficacia. Studi dimostrano, infatti, che anche modeste variazioni nei costrutti con cui si producono le cellule potrebbero avere un impatto, ad esempio sull'efficacia.

Criticità strutturali

Per quanto riguarda le esigenze strutturali, di nota vi è una spesso trascurata: l'organico medico e non medico che occorre per potere eseguire in sicurezza queste terapie. L'entusiasmo legato a questa nuova piattaforma ha spinto i Centri più avanzati a dedicare tempo/uomo alla rapida implementazione di queste terapie, ma troppo spesso non si sono fatte delle reali pianificazioni delle risorse necessarie per poter settare un programma CAR-T e trattare ogni singolo paziente. Molto spesso in Italia sono stati selezionati per primi i principali Centri di trapianto di midollo osseo allogenico che avevano già strutture ed *expertise* che si prestavano alla gestione dei programmi CAR-T. Tuttavia, molto difficilmente si è avuto l'allocation di risorse *ad hoc* che permettesse l'acquisizione netta di personale e letti dedicati. A questa problematica è possibile contribuiscono tuttora la mancanza di una chiara definizione del rimborso dei costi, infatti non esiste un DRG specifico per le terapie con CAR-T, unitamente alle difficoltà relative alla stima del numero dei casi reali da trattare sul territorio nazionale. A tal proposito, ad esempio, si possono stimare i linfomi recidivanti refrattari candidabili, ma è molto difficile sapere quanti poi non saranno eleggibili per trombosi o pregressi problemi cardiaci.

In sintesi, non vi è stata una pianificazione su ampia scala delle risorse da assumere de novo per un'attività

completamente nuova, probabilmente per la mancanza di dati. Questo finisce per gravare sul personale super-specializzato che già gestiva trattamenti ad alta complessità e che al momento dell'arrivo di queste nuove terapie era in eccesso rispetto al carico di lavoro richiesto e per il quale si può fare riferimento al numero di trapianti fatti in Italia negli ultimi anni (34).

2.4.3. EMERGENZA SANITARIA COVID

Un altro evento inatteso è stato il periodo immediatamente successivo all'apertura in Italia dell'accesso alle CAR-T in indicazione: l'epidemia di COVID-SARS-Cov2. L'impatto di tale evento sul Sistema Sanitario è stato senza precedenti e ha indotto un repentino ri-allocazione delle risorse in primis, ma anche dell'area critica alla gestione dell'emergenza. Al momento dell'emergenza, i Centri selezionati per le CAR-T erano tutti Centri con *expertise* nella gestione di situazioni di criticità "infettivologiche", soprattutto nel setting dei pazienti immunodepressi e allo-trapiantati. Ad esempio, avevano in atto modelli di screening dei pazienti per germi multi-resistenti, programmi *pre-emptive* e/o accesso controllato e limitato alle unità. Questo ha permesso in buona parte dei casi il rapido attuarsi di politiche che hanno permesso la prosecuzione delle terapie salvavita non dilazionabili, quali sono le CAR-T per i pazienti per cui sono in indicazione.

Il Centro dell'Ospedale San Raffaele ha proseguito senza particolari problemi, all'interno di modello organizzativo che è stato impostato appositamente per potere proseguire le infusioni e la somministrazione dei programmi non dilazionabili per i pazienti ematologici previsti. L'utilizzo di screening con tamponi prima dell'ingresso in reparto o in *day hospital* è stata una misura molto importante che ha permesso al Centro di infondere i pazienti previsti. I pazienti in follow-up sono poi rientrati nei programmi di telemedicina impiegati per limitare gli accessi non strettamente necessari in ospedale.

Dall'altra parte, è stato riscontrato un calo dei pazienti inviati dai Centri satellite o che afferiscono dagli ambulatori del Centro stesso, in particolare durante il *lockdown*. Questo dato potrebbe essere correlato al blocco/rallentamento di tutte le procedure non strettamente necessarie sui pazienti che non presentavano criticità cliniche sanitarie (es: accessi in ospedale per esami strumentali di follow-up).

Un altro aspetto da considerare è l'impatto delle CAR-T sull'esposizione a COVID-SARS-CoV2 e sulla sua espressività clinica. È noto da studi retrospettivi che la mortalità da SARs-CoV2 è particolarmente elevata nei pazienti onco-ematologici. I pazienti che hanno ricevuto CAR-T CD19, seppur abbiano raggiunto la remissione completa con questo trattamento, hanno una forma di immunodepressione selettiva del comparto di cellule B di cui è difficile trovare un adeguato modello con un persistente deficit di immunità anticorpale. Nella nostra limitata esperienza si conferma che l'andamento di un'infezione da SARS-CoV2 può essere un evento molto grave in questi pazienti, ma resta da definire incidenza ed espressione dell'infezione da questo virus post CAR-T, così come l'impatto di misure protettive, quali l'infusione di immunoglobuline. A tal fine, sono in atto ampie raccolte retrospettive atte a descrivere l'epidemiologia delle infezioni da SARS-CoV2 post-CAR-T.

2.5. SURVEY DELL'ATMP FORUM: IMPATTO ORGANIZZATIVO DELLE ATMP

2.5.1 INTRODUZIONE

Data la diversa organizzazione dalle singole Regioni, abbiamo voluto tracciare i modelli regionali messi in atto per rendere fruibili le ATMP ai pazienti, attraverso la testimonianza diretta dei principali attori del Sistema. Abbiamo indagato le modalità con cui le Regioni si sono attrezzate alla sfida delle ATMP in generale e in primis delle CAR-T, sottoponendo una *survey* alle figure coinvolte nell'amministrazione delle Regioni e dei Centri e ai clinici a stretto contatto con i pazienti e la gestione della terapia.

Degna di attenzione è stata anche la recente emergenza sanitaria da COVID-19, che ha inevitabilmente causato disagi nel trattamento di tutte le patologie. Abbiamo pertanto, cercato di valutare quanto il COVID-19 abbia influenzato l'arruolamento e la gestione dei pazienti per il trattamento con le CAR-T.

Infine, abbiamo analizzato i possibili piani futuri delle Regioni sulle terapie avanzate prossime al mercato.

2.5.2 MATERIALI E METODI

Il Board scientifico dell'ATMP Forum ha definito due questionari, suddiviso in due parti, parte CAR-T e parte relativa alle altre ATMP, e per topic (*Tabella 7*), con domande aperte o chiuse a risposta multipla: uno da sottoporre agli Stakeholder delle Aziende sanitarie, strutturato in 20 domande, e l'altro da sottoporre agli Stakeholder delle amministrazioni regionali, strutturato in 17 domande.

La survey è stata sottoposta ai principali Stakeholder implicati nel settore delle ATMP, coinvolti nelle singole Regioni che hanno selezionato i Centri CAR-T (*Tabella 8*).

I dati sono stati raccolti e confrontati tramite MS Excel. Dove possibile, è stato riportato anche un confronto tra Centri, oltre a quello tra Regioni.

Tabella 8: Topic e punti chiave coperti dalla survey sottoposta a Stakeholder delle Aziende sanitarie e delle amministrazioni regionali

PARTE I: CAR-T
Topic I: Organizzazione regionale e selezione dei Centri nelle singole Regioni
<ul style="list-style-type: none"> • Gestione della selezione dei Centri CAR-T • Modello di coordinamento adottato dai Centri nelle singole Regioni • Problematiche correlate alla qualificazione dei Centri • Coinvolgimento delle Aziende farmaceutiche nella selezione dei Centri • Tempistiche medie per la sottoscrizione del contratto Azienda-Centro • Numero di Centri che sono stati già stati qualificati dalle Aziende farmaceutiche
Topic II: Selezione dei pazienti eleggibili e somministrazione delle CAR-T nelle singole Regioni
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti trattati con le CAR-T nel 2019 e nel 2020 nelle singole Regioni • Gestione dei pazienti in mobilità dalle altre Regioni • Gestione della lista d'attesa • Figure professionali che compongono il team multidisciplinare CAR-T
Topic III: Impatto dell'emergenza da COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> • Numero di letti nelle terapie intensive destinati alle CAR-T prima dell'emergenza da COVID-19 e durante • Impatto dell'emergenza da COVID-19 sulla somministrazione delle CAR-T • Gestione dei ritardi dovuti all'emergenza
Topic IV: Gestione della remunerazione delle prestazioni annesse alle CAR-T e rendicontazione nelle singole Regioni
<ul style="list-style-type: none"> • Copertura dei costi di preparazione del paziente, somministrazione ATMP e monitoraggio con i DRG esistenti • Misure di finanziamento aggiuntivo ai DRG attuali e future • Criticità del <i>payment at result</i> • Misure di gestione attuali e future del <i>payment at result</i> • Impatto organizzativo delle CAR-T per la farmacia ospedaliera • Criticità dell'utilizzo del fondo per i farmaci innovativi oncologici e della fatturazione da parte delle Aziende solo agli ospedali pubblici
PARTE II: ALTRE ATMP
<ul style="list-style-type: none"> • ATMP già approvate da EMA, disponibili e utilizzate oltre alle CAR-T nel periodo 2019 – 2020 nelle singole Regioni • <i>Early access program</i> attivi per ATMP specifiche nelle singole Regioni • Misure per la futura gestione della selezione dei Centri per le ATMP in arrivo • Futuri Centri di eccellenza per le ATMP in arrivo

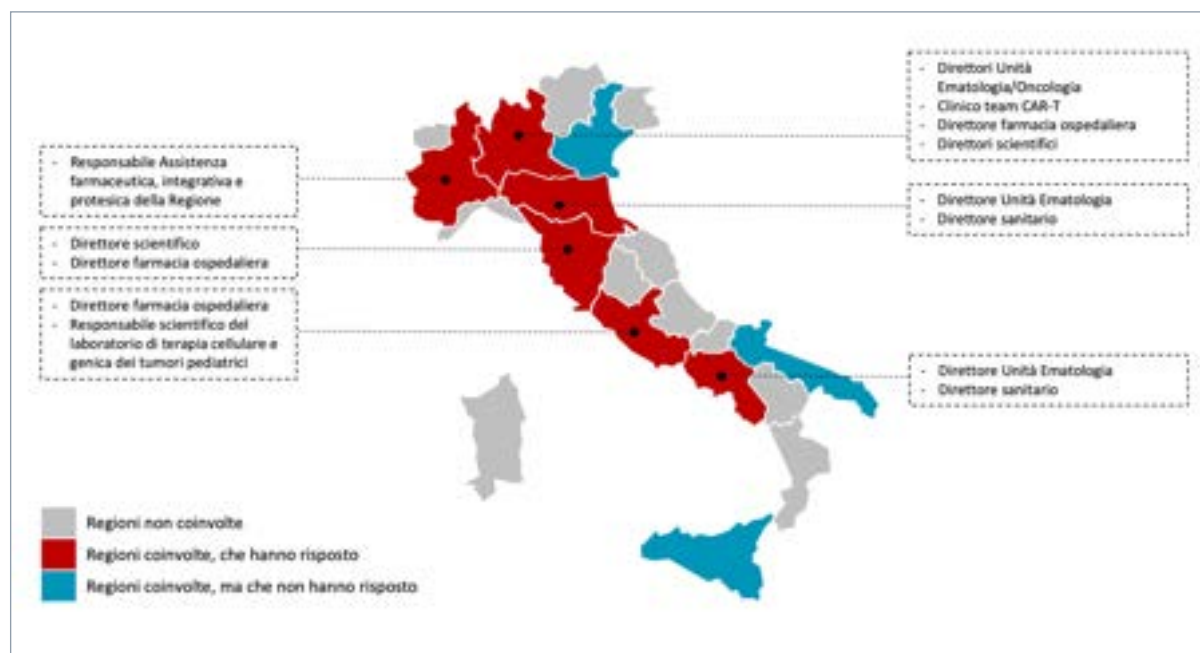
Tabella 9: Stakeholder a cui è stata sottoposta la survey

STAKEHOLDER DELLE AZIENDE SANITARIE	STAKEHOLDER DELLE AMMINISTRAZIONI REGIONALI
<ul style="list-style-type: none"> • Capi Unità • Direttori della farmacia ospedaliera • Direttori sanitari • Direttori e responsabili scientifici • Direttori di istituto • Direttori di dipartimento • Clinici dei team CAR-T 	<ul style="list-style-type: none"> • Dirigenti e responsabili regionali della sanità dell'assistenza farmaceutica o delle politiche del farmaco • Direttori e referenti delle reti regionali

2.5.6 RISULTATI

Su 9 Regioni coinvolte, i questionari inviatici hanno permesso di raccogliere i dati relativi a 6 Regioni: Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Lombardia, Piemonte e Toscana. La Regione più rappresentata in termini di partecipanti alla *survey* è stata la Lombardia (Figura 4).

Figura 4: Regioni e Stakeholder che hanno risposto alla survey



Sezione I: CAR-T

TOPIC 1: ORGANIZZAZIONE REGIONALE E SELEZIONE DEI CENTRI CAR-T

• Gestione della selezione dei Centri nelle singole Regioni

Emerge subito dall'analisi che la selezione dei Centri prescrittori ha seguito necessariamente le direttive AIFA ed è stato considerato anche l'*expertise* del reparto di oncoematologia, valutata come volumi di trapianti di midollo e cellule staminali negli anni precedenti (Tabella 9).

Tabella 10: Selezione dei Centri prescrittori delle CAR-T nelle Regioni che hanno risposto al questionario

REGIONE	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	ALTRO
Campania					x				x				-
Emilia-Romagna				x		x			x				Esperienza in trapianto auto e allogenico
Lazio					x	x			x				Richiesta esperienza in trapianto allogenico
Lombardia	x	x			x	x			x				La CFR determina Regione Lombardia prot. 61.2019 del 13/08/2019 ha richiesto ai Centri l'autorizzazione CNT e la presenza di un team multidisciplinare e della rianimazione, come da criteri AIFA

2. ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

REGIONE	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	ALTRO
Piemonte					x								-
Toscana		x							x	x			-
Totale risposte	1	2	0	1	4	3	0	0	5	1	0	0	-

CNS: Centro Nazionale Sangue; CNT: Centro Nazionale Trapianti; R: risposta.

R1: Costituzione di un comitato scientifico ad hoc

R2: Sono stati scelti i Centri che garantivano un numero minimo di trattamenti/anno

R3: Sono stati autorizzati tutti i reparti di ematologia della Regione

R4: È stato scelto un solo centro

R5: Sono stati scelti i Centri/il centro con accreditamento JACIE più avanzato (oggi siamo all'edizione 7) e recente

R6: Sono stati scelti i Centri/il centro con esperienza diretta con le CAR-T in studi clinici o preclinici

R7: Per essere selezionato, il Centro doveva essere anche un centro di riferimento per le malattie rare

R8: Sono stati considerati i centri prescrittori dei più recenti farmaci oncoematologici (specificare farmaci ...)

R9: In base all'*expertise* del reparto di oncoematologia valutata come volumi di trapianti di midollo e staminali nell'anno/negli anni precedenti

R10: Sono stati considerati solo Centri pubblici, è stato escluso il privato accreditato

R11: È stata data priorità ai Centri con collegamento diretto alle Università (es AOU)

R12: A parità di *expertise* e strutture, è stato scelto il Centro con un miglior assetto logistico (vicinanza autostrade/ aeroporti...)

• Coinvolgimento delle Aziende farmaceutiche nella selezione dei Centri

Dalle risposte fornite dagli Stakeholder delle Regioni Campania e Piemonte, emerge che le Aziende farmaceutiche non sono state coinvolte nella selezione dei Centri prescrittori CAR-T.

• Modelli di coordinamento dei Centri adottati dalle Regioni

Tutte le Regioni analizzate nella *survey* hanno selezionato più Centri prescrittori indipendenti tra loro, ad eccezione dell'Emilia-Romagna. In Lombardia e Toscana vi è anche un modello di coordinamento tra i Centri a rete, con gestione dei *referral* in caso di concentrazione dei casi in un unico Centro. In Lombardia, il coordinamento è gestito dalla Direzione Generale Welfare della Regione, sebbene non dichiarato.

In Emilia-Romagna è stato adottato il modello di coordinamento hub & spoke, limitato al territorio regionale. Sebbene sia stato scelto un solo Centro, la Regione si riserva la possibilità di selezionare ulteriori Centri sulla base delle necessità. Per tale motivo, è stata istituita una rete, che permette di afferire al Centro hub tutti i casi riportati dai vari Centri della Regione, attraverso una lista regionale unica che prevede priorità per i pazienti residenti in Regione.

Tabella 11: Modello di coordinamento dei Centri adottato dalle Regioni che hanno risposto al questionario

REGIONE	MODELLO ADOTTATO
Campania	Più Centri indipendenti
Emilia-Romagna	<i>Hub and Spoke</i> limitato al territorio regionale
Lazio	Più Centri indipendenti
Lombardia	Più Centri indipendenti tra di loro, a cui afferiscono altri ospedali <i>referral</i> senza delimitazione precisa, con modello a rete (gestione dei <i>referral</i> in caso di concentrazione dei casi in un unico Centro) e coordinamento regionale
Piemonte	Più Centri indipendenti
Toscana	Più Centri indipendenti, con modello a rete (gestione dei <i>referral</i> in caso di concentrazione dei casi in un unico Centro)

• **Problematiche correlate alla qualificazione dei Centri**

L'accreditamento dei Centri selezionati dalle Regioni da parte delle Companies avviene in base al volume di attività trapiantologica, ma svariate possono essere le problematiche che rallentano le tempistiche di sottoscrizione dei contratti tra Azienda e Centro. La Campania, nonostante sia stata la Regione ad aver selezionato il primo Centro, ancor prima dell'ottenimento della rimborsabilità a livello nazionale delle prime due CAR-T, ancora non ha ospedali qualificati. È in fase di qualificazione l'A.O.R.N. Santobono Pausilipon di Napoli. Dall'analisi è risultato che la problematica che influisce maggiormente sulla qualificazione dei Centri è l'adeguamento alle norme richieste di *quality assurance* (il 40% dei partecipanti ha assegnato rilevanza massima) seguita dalla disponibilità di infrastrutture (es. catena di conservazione con azoto liquido) e dalla possibilità di creare un team multidisciplinare (per entrambe il 30% dei partecipanti ha assegnato rilevanza massima) (Figura 5).

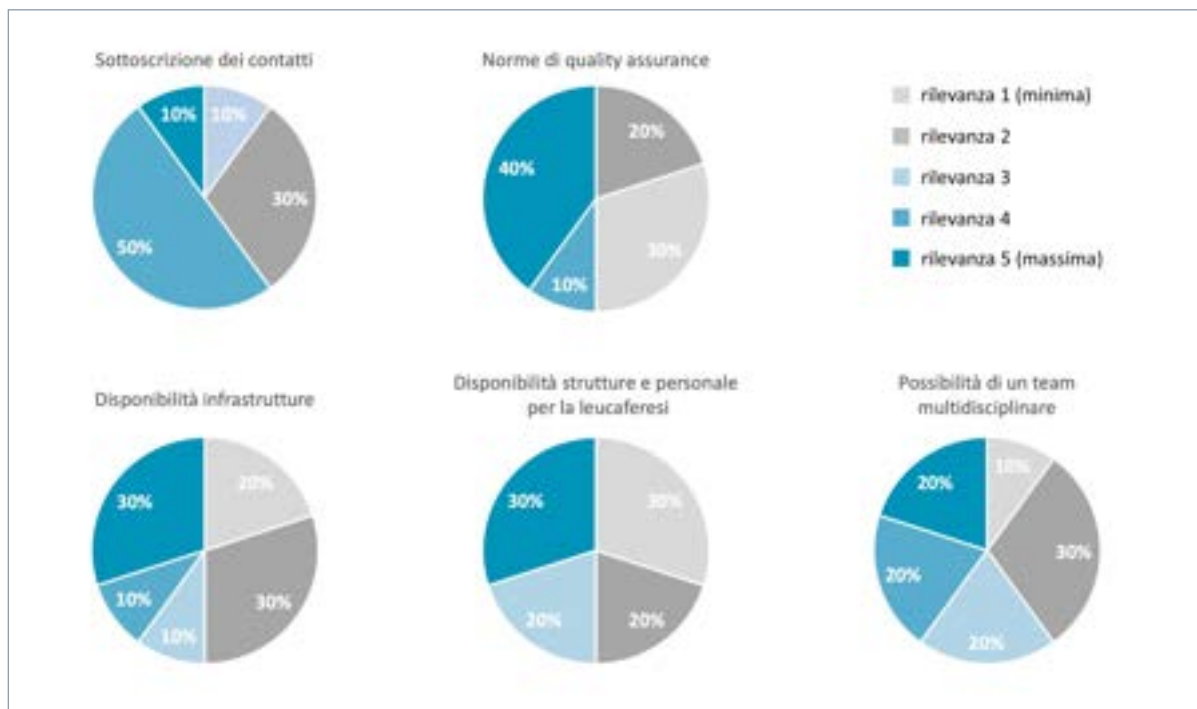
La sottoscrizione dei contratti ha rappresentato un problema solo per il Policlinico Gemelli di Roma. Altre problematiche emerse sono la necessità di personale (tuttavia con bassa rilevanza), di avere *expertise* specifico sulla terapia cellulare e che ci sia collaborazione con il personale dedicato della terapia intensiva.

Tabella 12: Punteggio assegnato dai partecipanti alla survey (1= rilevanza minima, 5=rilevanza massima) alla singola problematica possibilmente correlata alla qualificazione dei Centri – Analisi per Regione e singolo Centrow

REGIONE/ CENTRO	SOTTOSCRIZIO- NE DEI CONTATTI	NORME DI QUALITY ASSURANCE	DISPONIBILITÀ DI INFRA- STRUTTURE	DISPONIBILITÀ DI STRUTTURE E PERSONALE PER LA LEUCAFERESI	POSSIBILITÀ DI UN TEAM MULTIDISCIPLI- NARE	ALTRO
Emilia-Romagna						
Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna	3	4	5	5	3	-
Lazio						
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	3	5	3	2	5	-
Policlinico Gemelli, Roma	5	5	5	5	5	-
Lombardia						
ASST Niguarda, Milano	3	2	1	1	2	-
Ospedale San Raffaele, Milano	3	5	1	1	2	1 (personale e tempo/uomo)
Istituto Nazionale Tumore, Milano	3	2	2	3	4	Expertise specifico sulla cell therapy e collaborazione con personale dedicato della TI
Policlinico San Matteo, Pavia	2	3	2	1	2	-
Humanitas, Milano	2	3	2	2	1	-
Toscana						
Careggi, Firenze	1	3	4	3	4	-
AOU Meyer, Firenze	2	5	5	5	3	-

TI: terapia intensiva

Figura 5: Percentuale di partecipanti che hanno assegnato rilevanza massima o minima alle singole problematiche che hanno influito sulla qualificazione dei Centri – Analisi per singola problematica



• Tempistiche per la sottoscrizione del contratto Azienda-Centro

L'Istituto Nazionale Tumori è stato il primo Centro in Italia a ottenere l'accreditamento da parte dell'Azienda. A seconda dei Centri e delle modalità gestionali organizzative scelte dalle Regioni, le tempistiche di sottoscrizione dei contratti tra le Aziende e i Centri sono risultate varie: da meno di un mese a più di 6 mesi dalla richiesta (Tabella 12).

In Emilia-Romagna, la stipulazione del contratto tra le Aziende e il Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna è avvenuta dopo più di 6 mesi dalla richiesta, per l'attesa delle autorizzazioni da parte delle autorità competenti. I contratti sono stati stipulati direttamente dalla Regione con le Aziende e con il Centro, con la farmacia ospedaliera che evade amministrativamente l'ordine.

Nella Regione Lazio, sia per il Policlinico Gemelli che l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, il contratto è stato concluso in meno di un mese dalla richiesta. In Toscana, le tempistiche sono state brevi per l'A.O.U. Careggi (< 1 mese dalla richiesta) e leggermente più lunghi per l'A.O.U. Meyer (2-4 mesi dalla richiesta). In Lombardia, tranne il Policlinico San Matteo di Pavia, le tempistiche sono state di circa 2-4 mesi dalla richiesta.

Tabella 13: Dettaglio tempistiche per Centro

REGIONE/CENTRO	TEMPISTICA SOTTOSCRIZIONE CONTRATTO AZIENDA-CENTRO
Emilia-Romagna	
Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna	> 6 mesi dalla richiesta
Lazio	
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	< 1 mese dalla richiesta
Policlinico Gemelli, Roma	< 1 mese dalla richiesta

REGIONE/CENTRO	TEMPISTICA SOTTOSCRIZIONE CONTRATTO AZIENDA-CENTRO
Lombardia	
Humanitas, Milano	2-4 mesi dalla richiesta
Istituto Nazionale Tumori, Milano	2-4 mesi dalla richiesta
ASST Niguarda, Milano	2-4 mesi dalla richiesta
Policlinico San Matteo, Pavia	da 2 a 6 mesi dalla richiesta
Ospedale San Raffaele, Milano	2-4 mesi dalla richiesta
Toscana	
AOU Careggi, Firenze	< 1 mese dalla richiesta
AOU Meyer	2-4 mesi dalla richiesta

TOPIC 2: SELEZIONE DEI PAZIENTI ELEGGIBILI E SOMMINISTRAZIONE DELLE CAR-T

• Pazienti trattati con le CAR-T nel 2019 e 2020

Prendendo in esame le 6 Regioni su cui è stato possibile effettuare l'analisi, in totale sono stati trattati con le CAR-T 29 pazienti nel 2019 e 48 nel 2020. Si evidenzia il limite di tale dato, in quanto riferito dai singoli Centri.

In Lombardia sono stati trattati 24 pazienti nel 2019 e circa 35 nel 2020, ossia rispettivamente l'83% e il 73% del numero totale di pazienti trattati nelle Regioni che hanno risposto alla survey. Nello specifico, risulta che all'Humanitas sono stati trattati 13 pazienti e 18 all'Istituto Nazionale Tumori (il primo Centro attivo in Regione), per un totale di 31 pazienti, di cui 5 nel 2019 e 26 nel 2020.

In Emilia-Romagna, nel 2019 e nel 2020 sono stati trattati con le CAR-T rispettivamente 5 e 10 pazienti, corrispondenti al 17% e 21% del totale individuato nelle Regioni che hanno risposto alla survey.

Nella Regione Lazio, al Policlinico Gemelli di Roma, nel 2019 i pazienti sono stati trattati solo con protocollo sperimentale, mentre nel 2020 (al 27/8/2020), sono stati trattati 2 pazienti.

In Toscana non è stato trattato alcun paziente nel 2019 e uno nel 2020, mentre in Campania e in Piemonte ad oggi non è stato trattato nessun paziente.

Tabella 14: Numero di pazienti trattati nel 2019 e nel 2020 nelle Regioni su cui è stata effettuata l'analisi

REGIONE	PAZIENTI TRATTATI NEL 2019		PAZIENTI TRATTATI NEL 2020	
	NUMERO	%	NUMERO	%
Totale	29	-	48	-
Lombardia	24	83%	35	73%
Emilia-Romagna	5	17%	10	21%
Lazio (dato relativo al Policlinico Gemelli)	0	0%	2	4%
Toscana	0	0%	1	2%
Campania	0	0%	0	0%
Piemonte	0	0%	0	0%

• Gestione della mobilità tra Regioni

Considerando che ad oggi non tutte le Regioni italiane hanno selezionato i Centri prescrittori o non vi è stata ancora la qualificazione dei Centri selezionati, non vi è garanzia per tutti i cittadini di poter essere curati con le CAR-T nella propria Regione di residenza. Per tale motivo, le Regioni con i Centri CAR-T attivi devono affrontare il problema della mobilità dei pazienti extra-regione, legato alla rendicontazione del farmaco e della prestazione alla Regione di appartenenza del paziente.

In Emilia-Romagna, attualmente il farmaco per il paziente extra-regione viene acquistato dal Centro regionale, che poi chiede il rimborso alla ASL di provenienza del paziente. La Regione ha chiesto al Centro di segnalare i pazienti in mobilità, per evitare problemi di fatturazione o doppiioni di fatture.

Nella Regione Lazio, invece, il farmaco viene acquistato dalla Regione di provenienza del paziente, con il trattamento che viene somministrato nel Centro della Regione Lazio.

In Piemonte e in Lombardia sono stati definiti e/o sono in fase di definizione accordi *ad hoc* con le Regioni di provenienza dei pazienti. In Lombardia, al momento non vi sono restrizioni e se la prestazione viene effettuata in un Centro pubblico, è il Centro stesso che acquista direttamente il farmaco, rendicontando attraverso il file F (eccetto le province autonome la cui fatturazione è diretta); se, invece, la prestazione viene effettuata da un Centro privato, il farmaco viene acquistato da un Centro pubblico autorizzato, il quale, in questo caso, emette la fattura direttamente alla regione/ASL di provenienza del paziente.

In Toscana, non è stata ancora presa in considerazione la gestione del paziente in mobilità, ma si pensa di definire accordi *ad hoc* con le Regioni di provenienza dei pazienti.

Tabella 15: Modello di gestione della mobilità del paziente extra-regione adottato dalle Regioni che hanno risposto al questionario

REGIONE	MODELLO ADOTTATO
Campania	Al momento non sono presenti Centri qualificati dove è possibile la somministrazione di terapie CAR-T a pazienti extra- e intra-regione
Emilia-Romagna	La Regione acquista il farmaco, la ASL di provenienza del paziente rimborsa
Lazio	La Regione acquista il farmaco, la ASL di provenienza del paziente rimborsa
Lombardia	<ul style="list-style-type: none"> • Il Centro pubblico acquista direttamente il farmaco, rendicontando attraverso il file F • Il Centro privato si poggia su un Centro pubblico autorizzato per l'acquisto del farmaco, che emette la fattura direttamente alla ASL di provenienza del paziente
Piemonte	Sono stati definiti e/o sono in fase di definizione accordi <i>ad hoc</i> con le Regioni di provenienza dei pazienti
Toscana	Non è stata ancora presa in considerazione la gestione del paziente in mobilità, ma si pensa di definire accordi <i>ad hoc</i> con le Regioni di provenienza dei pazienti

Gestione della lista d'attesa

In Emilia-Romagna, i pazienti eleggibili al trattamento con le CAR-T vengono prioritizzati in funzione di una lista regionale (sul modello dei trapianti d'organo), accessibile a tutti i Centri e modificabile solo dal Centro hub, che traccia le diverse fasi del percorso del paziente: dalla proposta, alla visita e alla presa in carico. Tale percorso è ben organizzato, in quanto regolato da PDTA e protocolli *ad hoc*.

Le Regioni Lazio, Lombardia e Toscana condividono l'assenza di una lista regionale, in quanto il percorso del paziente, dalla "selezione" al follow-up (escludendo la presa in carico territoriale), viene gestito unicamente all'interno del Centro in modo autonomo. Ad esempio, per l'Istituto Nazionale Tumori, la gestione è legata alle caratteristiche del paziente e alla stadiazione della patologia.

Tabella 16: Modello di gestione della lista d'attesa adottato dalle Regioni che hanno risposto al questionario

REGIONE	MODELLO ADOTTATO
Emilia-Romagna	I pazienti vengono prioritizzati in funzione di una lista regionale, accessibile a tutti i Centri e modificabile solo dal Centro hub
Lazio	Assenza di una lista regionale: il percorso del paziente viene gestito unicamente all'interno del Centro in modo autonomo
Lombardia	Assenza di una lista regionale: il percorso del paziente viene gestito unicamente all'interno del Centro in modo autonomo
Toscana	Assenza di una lista regionale: il percorso del paziente viene gestito unicamente all'interno del Centro in modo autonomo

• **Figure professionali che compongono il team multidisciplinare per la somministrazione delle CAR-T e la gestione del paziente**

L'analisi permette di osservare che ogni Centro ha una propria organizzazione, con un numero molto variabile delle principali figure che compongono il team CAR-T (Tabella 16).

In Lombardia, risulta che in alcuni Centri sono presenti 10 ematologi (IEO, Milano), mentre in altri solo 3-4 (Istituto Nazionale Tumori, Milano). Al Policlinico San Matteo di Pavia, è stato possibile notare che vi è una differenza tra il personale dedicato ai pazienti adulti e quello ai pazienti pediatrici: su un totale di 5 ematologi presenti, 2-3 sono dedicati agli adulti e 2 ai pazienti pediatrici; su 2 neurologi, 1 è per gli adulti e 1 per i pediatrici; su 6 infermieri, 4 sono per gli adulti e 2 per i pediatrici. All'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano, l'infettivologo, il chirurgo e il nefrologo possono essere richiesti, ma al momento non sono ritenuti indispensabili, come invece lo sono l'ematologo, il neurologo, l'anestesista e farmacista ospedaliero.

Al Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, le figure coinvolte nel percorso clinico assistenziale del paziente sottoposto a CAR-T (CAR-T Cell-Team) sono tutte quelle che fanno parte del Programma Trapianto (PT), che comprende le Unità funzionali di Clinica, Processing e Collection, unitamente a quelle del Gruppo di Patologia (GdP), diverso in funzione della CAR-T in uso. Quindi vi sono oltre al Direttore dell'Unità di oncoematologia, almeno un ematologo per ciascun gruppo di patologia (5 coinvolti in prima persona e 15 per attività comuni), almeno un neurologo (1 responsabile con cui il paziente ha condiviso il percorso, con la sua equipe), almeno un anestesista (1 responsabile con cui il paziente ha condiviso il percorso, con la sua equipe) e 2 farmacisti. Nel caso degli studi clinici, sono coinvolte anche figure del CAR-T Cell-Team, con personale dedicato diverso a seconda della CAR-T, e uno Study Coordinator (SC), specifico per ciascun protocollo di studio di CAR-T.

Dal pool dei dati raccolti, risulta che l'oncologo non sempre è una figura che compare nel team multidisciplinare, così come l'infettivologo e lo specialista di medicina interna. Non compare mai, invece, il medico chirurgo. Le figure più importanti sono sicuramente l'ematologo, presente nei vari Centri italiani con una media di quasi 8 per Centro, e ovviamente gli infermieri. Altre figure importanti sono il neurologo, l'anestetista e il farmacista (Tabella 16).

2. ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

Tabella 17: Figure professionali coinvolte nel team multidisciplinare della gestione del paziente trattato con le CAR-T, per singolo Centro

	DIRETTORE UNITÀ ONCOEMATOLOGIA	ONCOLOGO	EMATOLOGO	NEUROLOGO	INFETTIVOLOGO	MEDICO CHIRURGIA GENERALE	MEDICO CHIRURGIA PEDIATRICA	SPECIALISTA IN MEDICINA INTERNA	INFERMIERE	ANESTESISTA	FARMACISTA	ALTRO
Emilia-Romagna												
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna	1	-	20	3	-	-	-	-	X	3	2	Figure del Programma Trapianto e del Gruppo di Patologia
Lazio												
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	-	-	1	1	-	-	-	-	1-2	1	2	2 specialisti in trapianto emopoietico e 2 coordinatori specializzati in CAR-T
Policlinico Gemelli, Roma	1	-	6	2	-	-	-	-	X	0	3	3 rianimatori e 4 dirigenti medici/tecnici laboratorio aferesi
Lombardia												
Humanitas, Rozzano	X	-	X	X	X	-	-	-	X	X	-	-
Istituto Europeo Oncologia, Milano	1	-	10	1	-	-	-	-	16	2	1	-
Istituto Nazionale Tumori, Milano	-	-	3-4	1-2	1	-	-	-	8	2-3	2-3	1 radiologo interventista, 1 emopatologo, 1 cardiologo
ASST Niguarda, Milano	1	-	5	5	-	-	-	-	20	6	2	1 cardiologo, responsabile del laboratorio di terapia cellulare e dell'unità trasfusionale
Policlinico San Matteo, Pavia	3	2	5	2	2	-	-	-	6	-	1	2 rianimatori, 2 specialisti raccolta aferetica, 2 biologi e 2 tecnici per gestione manipolazione/conservazione
Ospedale San Raffaele, Milano	1	2	12	2	1	0	0	1	7	2	ND	1 caposala, 1 research nurse e team infermieristico del centro trapianto midollo
Toscana												
AOU Careggi, Firenze	X	X	X	-	-	-	-	-	X	X	-	-
AOU Meyer, Firenze	1	1	1	1	1	-	-	1	1	1	1	Responsabile del centro trasfusionale
Numero medio totale	0,93	0,42	7,93	1,98	0,45	0	0	0,29	4,13	1,78	1,81	-

Non disponibile il numero dove presente una X

TOPIC 3: IMPATTO DELL'EMERGENZA DA COVID-19, IN TERMINI DI NUMERO DI LETTI NELLE TERAPIE INTENSIVE E TEMPISTICHE DI TRATTAMENTO DEI PAZIENTI

In Emilia-Romagna, al Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, nel reparto di ematologia sono presenti 2 letti condivisi con il reparto BCM (a Bassa Carica Microbica) destinati alla terapia intensiva (ICU). Normalmente, non c'è numero di letti dedicato ai pazienti trattati con CAR-T, ma gli anestesisti sono informati della possibile necessità in tre momenti: all'aferesi, all'ingresso in reparto e al momento dell'infusione. In caso di CRS (sindrome da rilascio di citochine) di grado ≥ 2 , il paziente viene trasferito in terapia intensiva (ICU), secondo le modalità descritte nelle istruzioni operative di servizio di riferimento. Durante l'emergenza da COVID-19, i posti in terapia intensiva necessari per il monitoraggio dei pazienti dopo l'infusione delle CAR-T non erano disponibili, dunque i trattamenti sono stati sospesi, così come sono stati sospesi i trattamenti dei pazienti inseriti nei protocolli sperimentali con utilizzo di nuove terapie CAR-T, per decisione delle Aziende produttrici. Ulteriori limitazioni per poter trattare i pazienti sono stati i rallentamenti nelle procedure di selezione dei pazienti e nelle procedure di preparazione, importazione e somministrazione delle CAR-T. Dopo il periodo di emergenza, in accordo con la normativa vigente, e con le Aziende nel caso dei trial clinici, si è proceduto al ripristino delle normali attività.

Nella Regione Lazio, all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, i letti di terapia intensiva si trovano all'interno delle U.O. di Terapia intensiva e 1-2 letti vengono messi a disposizione per i pazienti sottoposti a trattamento con le CAR-T. Al Policlinico Gemelli, vengono messi a disposizione 1-2 letti, che sono condivisi con il reparto di rianimazione. Per entrambi i Centri, l'emergenza da COVID-19 non ha impattato la disponibilità di posti letto in terapia intensiva, né rallentato le procedure finalizzate alla somministrazione delle CAR-T.

In Lombardia, la disponibilità di posti letto è rimasta generalmente invariata durante il periodo di emergenza, ma si è assistito a rallentamenti nell'esecuzione dei trattamenti, a livello di step diversi tra i Centri, con ripristino progressivo delle attività. Nel dettaglio:

- all'Humanitas, vi è un accordo con l'Unità di Terapia Intensiva per la disponibilità di letti in caso di necessità. Non ci sono stati rallentamenti nel processo di somministrazione durante l'emergenza.
- all'Istituto Europeo di Oncologia, al momento non vengono riservati letti per i pazienti avviati alla terapia CAR-T, in assenza di un accreditamento con una delle Companies produttrici di CAR-T.
- al Policlinico San Matteo di Pavia, il numero di letti disponibili è rimasto invariato nel periodo di emergenza rispetto a quello precedente: 1 letto nel reparto oncologia, 1 in quello di ematologia, 1 in quello di oncoematologia pediatrica e 1-2 in terapia intensiva, gestiti sulla base di un percorso definito. Rallentamenti nelle procedure di importazione e formalizzazione contratti hanno limitato le somministrazioni durante l'emergenza.
- all'Istituto Nazionale Tumori, vi è la disponibilità di 2 letti nel reparto di ematologia e nessuno nel reparto di oncologia. Durante l'emergenza, il numero di posti letto è rimasto invariato, ma c'è stato un rallentamento nelle procedure di preparazione, importazione e somministrazione delle CAR-T. Alcuni tra i pazienti non è stato possibile trattare durante l'emergenza sono stati poi trattati dopo, mentre altri non risultavano più eleggibili a causa di uno stadio avanzato della malattia.
- all'Ospedale San Raffaele, sono disponibili 3 letti nel reparto di ematologia, nella divisione dedicata ai trapianti. Durante l'emergenza, sono state eseguite le raccolte e infusioni previste, ma è stato riscontrato un calo dei riferimenti dai Centri spoke. Inoltre, vi sono stati disagi a causa dell'impiego del personale del centro trapianti nei reparti dedicati al trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.
- al Niguarda, durante il ricovero del paziente per il trattamento con le CAR-T, sono disponibili posti letto in ematologia e un posto letto dedicato nell'UO di terapia intensiva, quest'ultimo previo avviso. Durante il periodo di emergenza, tale disposizione è rimasta invariata, anche se c'è stato un rallentamento di tutte le attività, comprese quelle relative alle procedure di preparazione, importazione e somministrazione delle CAR-T, che sono state progressivamente ripristinate.

2. ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

In Piemonte, durante l'emergenza da COVID-19, i trattamenti sono stati sospesi.

In Toscana, presso l'A.O.U. Meyer di Firenze, viene messo a disposizione del paziente sottoposto a terapia CAR-T un posto letto nell'unità di TMO (Trapianto di Midollo Osseo). Tale disponibilità è rimasta invariata durante l'emergenza, così come le tempistiche delle varie fasi di preparazione precedenti l'infusione delle CAR-T.

Tabella 18: Modello di gestione dell'emergenza da COVID-19 adottato dalle Regioni e dai singoli Centri (dove disponibile il dato) che hanno risposto al questionario, in termini di numero di letti disponibili nelle terapie intensive (TI) e tempistiche di trattamento dei pazienti

REGIONE/CENTRO	LETTI DISPONIBILI NELLE TI PRIMA E DURANTE L'EMERGENZA	TEMPISTICHE DI TRATTAMENTO DURANTE L'EMERGENZA	LIMITAZIONI DURANTE L'EMERGENZA	GESTIONE POST-EMERGENZA
Emilia-Romagna				
Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna	Pre-emergenza: 2 letti destinati alla TI nel reparto di ematologia e, in caso di necessità, ai pazienti trattati con CAR-T. Durante l'emergenza: no disponibilità di posti letto per il monitoraggio post-infusione	I trattamenti sono stati sospesi	<ul style="list-style-type: none"> • Mancanza posti letto nella TI • Rallentamenti nelle procedure di selezione dei pazienti • Rallentamenti nelle procedure di preparazione, importazione e somministrazione 	Ripristino delle normali attività
Lazio				
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Pre-emergenza: 1-2 letti delle U.O. di TI destinati ai pazienti trattati con CAR-T in caso di necessità Durante l'emergenza: stessa disponibilità di posti	I trattamenti non hanno subito rallentamenti	Nessuna	-
Policlinico Gemelli	Pre-emergenza: 1-2 letti condivisi con il reparto di rianimazione destinati ai pazienti trattati con CAR-T in caso di necessità. Durante l'emergenza: stessa disponibilità di posti	I trattamenti non hanno subito rallentamenti	Nessuna	-
Lombardia				
Humanitas, Rozzano	Pre-emergenza: accordo con l'U.O. di TI per la disponibilità di letti in caso di necessità Durante l'emergenza: stessa disponibilità di posti	I trattamenti non hanno subito rallentamenti	Nessuna	-
Istituto Europeo di Oncologia, Milano	Al momento non vengono riservati letti per i pazienti trattati con CAR-T, in assenza di accreditamento da una delle Aziende produttrici	ND	ND	ND
Istituto Nazionale Tumori, Milano	Pre-emergenza: 2 letti nel reparto di ematologia. Durante l'emergenza: stessa disponibilità di posti	I trattamenti hanno subito rallentamenti	Rallentamenti nelle procedure di preparazione, importazione e somministrazione	Tra i pazienti non trattati durante l'emergenza, alcuni sono stati trattati dopo, altri non erano più eleggibili a causa per lo stadio avanzato della malattia

REGIONE/CENTRO	LETTI DISPONIBILI NELLE TI PRIMA E DURANTE L'EMERGENZA	TEMPISTICHE DI TRATTAMENTO DURANTE L'EMERGENZA	LIMITAZIONI DURANTE L'EMERGENZA	GESTIONE POST-EMERGENZA
ASST Niguarda, Milano	Pre-emergenza: disponibili posti letto in ematologia e 1 posto dedicato nell'UO di TI. Durante l'emergenza: stessa disponibilità di posti	I trattamenti hanno subito rallentamenti	Rallentamento di tutte le attività, comprese quelle relative alle procedure di preparazione, importazione e somministrazione	Progressivo ripristino di tutte le attività
Policlinico San Matteo, Pavia	Pre-emergenza: 1 letto nel reparto oncologia, 1 in quello di ematologia, 1 in quello di oncoematologia pediatrica e 1-2 in TI. Durante l'emergenza: stessa disponibilità di posti	I trattamenti hanno subito rallentamenti	Rallentamenti nelle procedure di importazione e formalizzazione contratti	-
Ospedale San Raffaele, Milano	Pre-emergenza: 3 letti nel reparto di ematologia, nella divisione dedicata ai trapianti. Durante l'emergenza: stessa disponibilità di posti	I trattamenti hanno subito rallentamenti	- Calo dei riferimenti dai Centri spoke - Disagi per impiego del personale nei reparti COVID-19	-
Piemonte				
-	ND	I trattamenti sono stati sospesi	ND	ND
Toscana				
AOU Meyer, Firenze	Pre-emergenza: 1 posto letto nell'U.O. di TMO. Durante l'emergenza: stessa disponibilità	I trattamenti non hanno subito rallentamenti	Nessuna	-

TOPIC 4: GESTIONE DELLA REMUNERAZIONE DELLE PRESTAZIONI ANNESSE ALLE CAR-T E RENDICONTAZIONE REGIONALE

- **Costi legati alla preparazione del paziente, alla somministrazione e al monitoraggio coperti dai DRG esistenti e misure future di finanziamento aggiuntive ai DRG**

In Campania, al momento non sono presenti Centri qualificati nei quali poter somministrare le CAR-T, dunque non sono stati ancora valutati i DRG da utilizzare.

In Emilia-Romagna, il DRG identificato è quello del trapianto (481) con un codice di intervento principale (4109).

Nella Regione Lazio, viene utilizzato un DRG per la leucaferesi e uno per il condizionamento, che include l'infusione. Non ci sono DRG per il monitoraggio.

In Lombardia, in attesa della definizione di un DRG specifico, si utilizza il DRG del trapianto autologo mieloablattivo (481), che tuttavia risulta insufficiente a coprire tutte le spese legate alle varie procedure. A seconda del tipo di prodotto (CAR-T, gene therapy) e procedura annessa, i costi possono essere in parte coperti da DRG e in parte da finanziamenti aggiuntivi regionali o nazionali. Il DRG non copre le spese erogate in regime ambulatoriale.

In Toscana, non sono ancora stati individuati possibili DRG, verrà creato un DRG *ad hoc*.

Sebbene si stia lavorando per un sistema di extra-fondi sia a livello nazionale che delle singole regioni, considerata l'elevata criticità derivante dall'assenza di copertura dei costi con gli attuali DRG, non vi è ancora nulla di definito. La stipulazione di accordi con le compagnie assicurative rappresenterebbe un'ulteriore

2. ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

possibilità. La Regione Toscana sta lavorando a un sistema di finanziamento extra per singolo caso trattato. In Regione Lombardia emerge anche la necessità di impiegare una maggiore quantità di personale e, dunque, di far fronte a questa problematica, oltre a quella dei DRG.

Tabella 19: Modello di gestione della remunerazione delle prestazioni annesse alla somministrazione delle CAR-T adottato dalle Regioni che hanno risposto al questionario

REGIONE	MODELLO ADOTTATO
Campania	Non sono stati ancora valutati i DRG da utilizzare
Emilia-Romagna	Identificato il DRG 481 usato nei trapianti
Lazio	Utilizzato un DRG per la leucaferesi e uno per il condizionamento, che include l'infusione. Non ci sono DRG per il monitoraggio
Lombardia	Utilizzato il DRG 481 del trapianto autologo mieloablattivo, che non copre tutte le spese. A seconda del tipo di ATMP, alcuni costi possono essere coperti dai finanziamenti aggiuntivi regionali o nazionali
Toscana	Non sono ancora stati individuati possibili DRG, verrà creato un DRG ad hoc. La Regione sta lavorando a un sistema di finanziamento extra per singolo caso trattato

• Criticità del *payment at result* e misure di gestione attuali e future

L'applicazione del *payment at result* richiede la compilazione precisa e puntuale del registro di monitoraggio a determinati time-point. Dall'analisi emerge che, di conseguenza, i Centri sono sollecitati dalla Regione stessa alla corretta applicazione. La compilazione è necessaria al fine del rimborso del farmaco da parte del SSN, infatti l'Azienda produttrice emette fattura a ogni time-point di valutazione stabilito, solo in caso di successo terapeutico indicato dal clinico sul registro. Per Kymriah, il pagamento è condizionato all'infusione, a sei e a dodici mesi, per Yescarta, è condizionato a 180, 270 e 365 giorni. In base agli accordi vigenti, qualora vi sia una progressione di malattia (PD) entro 2 anni dalla somministrazione, i costi successivi vengono coperti dall'Azienda.

Dalla *survey* emerge che le criticità legate alla corretta rendicontazione mediante *payment at result* sono:

- le scadenze ben definite con cui le informazioni di "result" devono essere inviate alle Aziende per procedere alla fatturazione
- la bassa stringenza o l'elevata interpretabilità in alcuni casi degli indicatori di "result"
- la bassa chiarezza su come verrà gestita la fatturazione da parte delle Aziende
- la richiesta ai Centri di specifici percorsi organizzativi, con personale dedicato
- la carenza tempo/uomo
- la mancata gestione da parte degli attuali sistemi operativi utilizzati di questo MEA e la necessità di fare investimenti per implementarli

In Lombardia, la posizione dei partecipanti alla *survey* sulle criticità e in merito alla futura gestione dell'accordo è discordante. In alcuni casi il Centro si è attivato per aumentare il personale dedicato alla compilazione dei registri.

All'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù verranno selezionati medici e farmacisti per la formazione con corsi *ad hoc* e verrà implementata la compilazione dei registri CAR-T con personale dedicato.

In Toscana non sono ancora previste misure di gestione delle criticità riscontrate.

Tabella 20: Criticità del payment at result e misure di gestione messe in atto dalle Regioni che hanno risposto al questionario

REGIONE	CRITICITÀ DEL PAYMENT AT RESULT	MISURE DI GESTIONE ATTUALI O FUTURE
Campania		
-	Nessuna criticità nell'utilizzo	-
Emilia-Romagna		
Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna	Le informazioni di "result" devono essere inviate con cadenze ben definite alle Aziende per procedere alla fatturazione	-
Lazio		
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	Le informazioni di "result" devono essere inviate con cadenze ben definite alle Aziende per procedere alla fatturazione	<ul style="list-style-type: none"> • Verranno selezionati medici e farmacisti per la formazione con corsi ad hoc • Verrà implementata la compilazione dei registri CAR-T con personale ad hoc
Policlinico Gemelli, Roma	Nessuna, viene gestito in automatico	Nessuna in particolare
Lombardia		
Humanitas, Rozzano	Le informazioni di "result" devono essere inviate con cadenze ben definite alle Aziende per procedere alla fatturazione	Misure di implementazione della compilazione dei registri CAR-T
Istituto Nazionale Tumori, Milano	<ul style="list-style-type: none"> • Non è chiaro come verrà gestita la fatturazione da parte delle Aziende • Richiede uno specifico percorso organizzativo, con personale dedicato 	Non ancora definite le misure da attuare, in quanto al momento non è chiaro come gestire tale accordo
ASST Niguarda, Milano	Le informazioni di "result" devono essere inviate con cadenze ben definite alle Aziende per procedere alla fatturazione	-
Policlinico San Matteo, Pavia	<ul style="list-style-type: none"> • Non è chiaro come verrà gestita la fatturazione da parte delle Aziende • Gli indicatori di "result" non sono abbastanza stringenti o troppo interpretabili (in alcuni casi) 	Non ancora definite le misure da attuare, in quanto al momento non è chiaro come gestire tale accordo
Ospedale San Raffaele, Milano	<ul style="list-style-type: none"> - Nessuna criticità nell'utilizzo - Criticità tempo/uomo 	Verrà implementata la compilazione dei registri CAR-T con personale ad hoc
Piemonte		
-	Nessuna criticità nell'utilizzo	-
Toscana		
AOU Careggi, Firenze	Non è chiaro come verrà gestita la fatturazione da parte delle Aziende	Nessuna in particolare
AOU Meyer, Firenze	<ul style="list-style-type: none"> • Le informazioni di "result" devono essere inviate con cadenze ben definite alle Aziende per procedere alla fatturazione • I sistemi operativi oggi in uso non lo gestiscono, sono necessari investimenti per implementarli 	Nessuna in particolare

• Criticità dell'utilizzo del fondo per i farmaci innovativi oncologici e della fatturazione da parte delle Aziende ai soli Centri pubblici

Non sono state segnalate criticità legate all'uso del fondo per i farmaci innovativi oncologici, in quanto i Centri privati accreditati si appoggeranno a un Centro "pubblico" per l'acquisto.

• Impatto organizzativo delle CAR-T per la farmacia ospedaliera

L'impatto organizzativo delle CAR-T per la farmacia ospedaliera richiederà in tutte le Regioni la formazione *ad hoc* di uno o più farmacisti per la gestione logistico-amministrativa (Tabella 20, Figura 6). In Lombardia emerge anche la necessità di aumentare il personale per far fronte all'aumento del carico di lavoro. Al

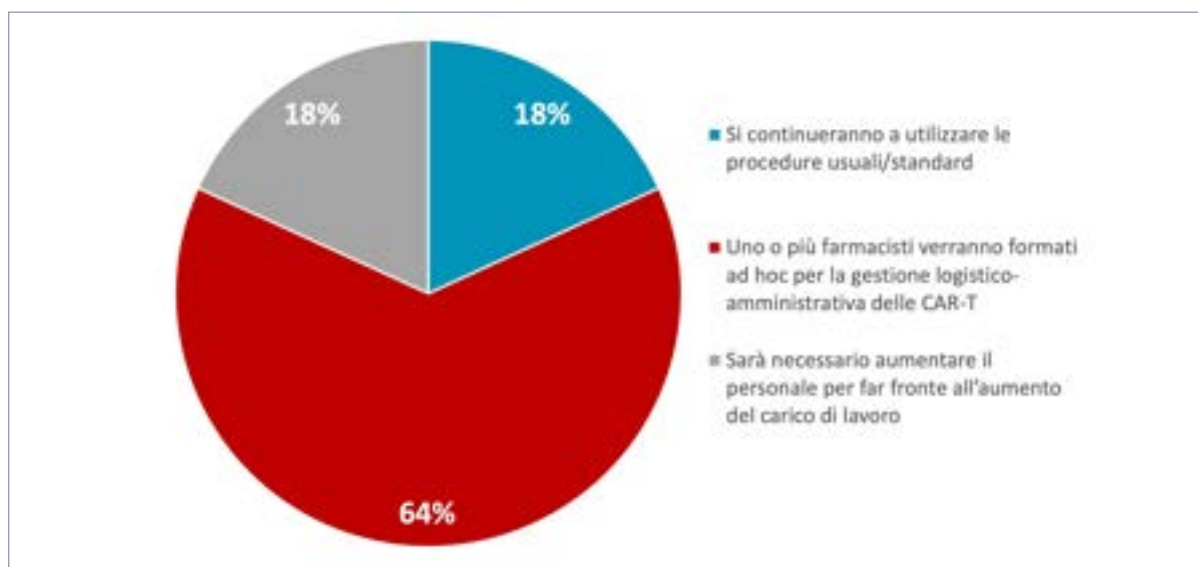
2. ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

Careggi di Firenze e al Policlinico San Matteo di Pavia si continueranno a utilizzare le procedure usuali/standard, quest'ultimo con una gestione comune tra farmacia e unità cliniche/laboratori coinvolti.

Tabella 21: Impatto delle CAR-T per la farmacia ospedaliera – Risposte dei partecipanti alla survey

REGIONE/CENTRO	SI CONTINUERANNO A UTILIZZARE LE PROCEDURE USUALI/STANDARD	UNO O PIÙ FARMACISTI VERRANNO FORMATI PER LA GESTIONE LOGISTICO-AMMINISTRATIVA DELLE CAR-T	SARÀ NECESSARIO AUMENTARE IL PERSONALE PER FAR FRONTE ALL'AUMENTO DEL CARICO DI LAVORO
Emilia-Romagna			
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna		x	
Lazio			
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma		x	
Policlinico Gemelli, Roma		x	
Lombardia			
Humanitas, Rozzano			x
Istituto Europeo Oncologia, Milano		x	
Istituto Nazionale Tumori, Milano		x	
ASST Niguarda, Milano		x	
Policlinico San Matteo, Pavia	x		
Ospedale San Raffaele, Milano			x
Toscana			
AOU Careggi, Firenze	x		
AOU Meyer, Firenze		x	

Figura 6: Impatto delle CAR-T per la farmacia ospedaliera – Risposte dei partecipanti alla survey in percentuale



- **Criticità legate all'utilizzo del fondo per i farmaci innovativi oncologici**

Nella maggior parte dei casi, escludendo le Regioni dove nessun Centro privato accreditato è stato selezionato per la somministrazione delle terapie CAR-T, i Centri privati si appoggiano a un Centro pubblico convenzionato per la gestione degli ordini e per l'acquisto del farmaco, senza alcuna criticità legata all'utilizzo del fondo per i farmaci oncologici innovativi. Alcuni Centri segnalano una possibile difficoltà legata alla gestione di ordini e fatturazioni dirette per conto dei Centri privati e la necessità di ulteriore tempo e personale richiesto per far fronte ai passaggi burocratici che ne derivano.

Tabella 22: Criticità legate all'utilizzo del fondo per i farmaci innovativi oncologici segnalate dalle Regioni che hanno risposto al questionario

REGIONE	CRITICITÀ DELL'UTILIZZO DEL FONDO PER I FARMACI INNOVATIVI ONCOLOGICI
Campania	Nessuna criticità: nessun privato accreditato è stato scelto come Centro
Emilia-Romagna	Nessuna criticità: nessun privato accreditato è stato scelto come Centro
Lazio	Nessuna criticità: i privati accreditati si appoggeranno a un Centro "pubblico" per l'acquisto
Lombardia	Nessuna criticità: i privati accreditati si appoggeranno a un Centro "pubblico" per l'acquisto
Piemonte	Nessuna criticità: i privati accreditati si appoggeranno a un Centro "pubblico" per l'acquisto
Toscana	Nessuna criticità: nessun privato accreditato è stato scelto come Centro; i farmaci verranno acquistati in modo centralizzato dalla Regione

Sezione II: GESTIONE DELLE ALTRE ATMP

- **ATMP già approvate da EMA disponibili e utilizzate oltre alle CAR-T nel periodo 2019-2020**

Nella Regione Lazio, sono stati trattati 5 pazienti con Strimvelis e 3 pazienti con Alofisel, sebbene quest'ultimo sia un farmaco in classe C e sia stato quindi acquistato direttamente dagli ospedali. In Lombardia, sono stati trattati pazienti con Holoclar e Strimvelis.

- **Early access program (EAP) (uso compassionevole, fondo AIFA 5%, 648, acquisto tramite Cnn, ...)** attivi per le ATMP prossime al mercato

Le ATMP prossime al mercato italiano, autorizzate e in fase di valutazione da parte di EMA, a cui si è fatto riferimento nella survey, sono state le seguenti:

- *voretigene neparovec* (Luxturna): terapia genica approvata, attualmente in fase di negoziazione del prezzo con il CPR e indicata nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.
- *onasemnogene abeparovec-xioi* (Zolgensma): terapia genica approvata (*Marketing Authorization* ottenuta il 18/05/2020) e indicata per il trattamento di I) pazienti con atrofia muscolare spinale 5q (SMA) con una mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA di tipo 1; II) pazienti con SMA 5q con una mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.
- CD34+ autologhe codificanti il gene β A-T87Q-globina (Zynteglo): terapia cellulare approvata, attualmente in fase di approfondimento da parte della CTS e indicata per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cells*, HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA)-compatibile.
- *darvadstrocel* (Alofisel): terapia cellulare in possesso della MA, inserita in Classe C e indicata 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. Alofisel deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole.

- Cellule T autologhe trasdotte con vettore retrovirale che codifica per un recettore chimerico dell'antigene anti-CD19 derivato da CD28/CD3 zeta (KTE-X19 MCL): CAR-T in fase di valutazione da parte del Comitato per le Terapie Avanzate di EMA (*Committee for Advanced Therapies, CAT*) per la *Marketing Authorization* e indicata nel trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivante o refrattario (MCL).
- *Valoctocogene roxaparvovec* (BMN70): terapia genica in fase di valutazione da parte del CAT (*Committee for Advanced Therapies*) per la *Marketing Authorization* e indicata nel trattamento dell'emofilia A.
- *Eladocagene exuparvovec* (PTC-AADC, Upstaza): terapia genica in fase di valutazione da parte del CAT per la *Marketing Authorization* e indicata per il trattamento del deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC).
- Popolazione cellulare arricchita di cellula autologhe CD34+ che contiene cellule staminali ematopoietiche e cellule progenitrici trasdotte ex vivo utilizzando un vettore lentivirale che codifica il gene umano arilsulfatasi A (OTL-200): terapia genica in fase di valutazione da parte del CAT per la *Marketing Authorization* e indicata per il trattamento della Leucodistrofia metacromatica (MLD).

Gli EAP sono attivi per:

- *Luxturna (voretigene neparvovec)*, in Campania, dove presso l'AOU Vanvitelli di Napoli nell'anno 2019 sono stati trattati due pazienti
- KTE-X19-MCL e Zynteglo, in Lombardia, utilizzati dall'Ospedale San Raffaele e dall'Istituto Nazionale Tumori, e in Lazio, utilizzati dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.
- In Piemonte, al Policlinico San Matteo di Pavia, al Policlinico Gemelli di Roma e al Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna non sono attivi EAP, ma in quest'ultimo ne è in fase di attivazione uno per il linfoma mantellare.

Selezione dei Centri per le ATMP prossime al mercato

Secondo la maggior parte dei partecipanti alla survey, per la prescrizione e la somministrazione delle ATMP prossime al mercato, in tutte le Regioni, verranno selezionati Centri *ad hoc* per ogni ATMP, privilegiando quelli con pregressa esperienza diretta dell'ATMP specifica o di ATMP simili per indicazione/tipologia sia tramite gli studi clinici che attraverso l'utilizzo di *early access programs*. Un'eccezione può essere rappresentata dall'ER, che probabilmente confermerà la scelta di un solo Centro hub, in cui poter trattare i pazienti con tutte le ATMP disponibili (incluse CAR-T) (Tabella 22).

In Campania, i possibili Centri di eccellenza per le ATMP future sono l'AORN Santobono-Pausilipon, l'AOU Federico II e l'AOU Vanvitelli.

Tabella 23: Come si stanno preparando le Regioni alla gestione delle ATMP prossime al mercato italiano

REGIONE	RISPOSTA 1	RISPOSTA 2	RISPOSTA 3	RISPOSTA 4	RISPOSTA 5	RISPOSTA 6	RISPOSTA 7
Campania			x	x	x	x	
Emilia-Romagna	x						
Lazio			x	x	x	x	x
Lombardia			x	x	x	x	
Piemonte				x			
Toscana			x	x			

R1: Verrà selezionato un unico Centro regionale per tutte le ATMP (includere CAR-T)

R2: Verrà selezionato un unico Centro regionale per tipologia di ATMP

R3: Per ogni ATMP verranno selezionati centri ad hoc

R4: Verranno privilegiati Centri che hanno avuto esperienza diretta (dell'ATMP specifica o ATMP similari per indicazione/tipologia) tramite gli studi clinici

R5: Verranno privilegiati Centri che hanno avuto esperienza diretta (dell'ATMP specifica o ATMP similari per indicazione/tipologia) tramite EAP

R6: Per ciascuna ATMP verranno creati team ad hoc

R7: Figure trasversali (es. infermiere) verranno formate per poter "operare" con più ATMP

2.6. CONCLUSIONI

- Le terapie CAR-T hanno richiesto una riorganizzazione dei Centri: adeguamento in termini di strutture, formazione del personale e assetto di procedure standard per accreditamento JACIE; creazione di un team multidisciplinare e modelli di coordinamento regolati da procedure standard; definizione nuovi processi per la qualificazione da parte delle Aziende produttrici
- I punti deboli per la qualificazione dei Centri sono l'adeguamento alle norme richieste di *quality assurance*, la disponibilità di infrastrutture e la presenza di un team multidisciplinare
- Il percorso del paziente trattato con le CAR-T richiede che le attività dei medici e dei farmacisti ospedalieri siano riviste per una corretta gestione delle risorse umane ed economiche: nel caso del farmacista occorre un'adeguata formazione e definizione dei ruoli, degli spazi e dei meccanismi di coordinamento con i vari dipartimenti; per i medici prescrittori che, oltre ad affrontare la sfida di queste nuove terapie dal punto di vista clinico, devono gestire anche le attività di monitoraggio e rendicontazione emerge un forte bisogno di implementazione del personale e di un programma di pianificazione delle risorse necessarie, basato su un dato reale del numero di pazienti eleggibili.
- Dalla *survey* non emergono particolari criticità legate all'applicazione del *payment at result*, se non per la compilazione dei registri, data la necessità di formazione *ad hoc* e la mancanza di personale.
- I DRG attualmente utilizzati non sono specifici per le CAR-T e non risultano sufficienti a coprire tutti i costi associati alla preparazione del paziente e alla somministrazione
- La produzione e la preparazione del "setting" di somministrazione delle CAR-T richiedono alcune settimane, da cui deriva un rischio per i pazienti di perdita di eleggibilità per progressione rapida della malattia
- Le Regioni che hanno risposto alla *survey* sono generalmente allineate sull'organizzazione dei Centri e sulla gestione delle CAR-T. Ricorre come eccezione l'Emilia-Romagna
- Durante l'emergenza da COVID-19, nel 50% dei Centri che hanno risposto alla *survey* i trattamenti sono proseguiti normalmente

2.7. KEY LEARNINGS: COSA CI HANNO INSEGNATO LE CAR-T

- L'accesso delle ATMP non richiede un modello specifico di valutazione e meccanismi peculiari di tipo negoziale, anche se presenta diverse complessità e la necessità di prendere in considerazione, oltre al valore in se e per se della terapia, del contesto organizzativo in cui viene tali terapie vengono utilizzate.
- Il costo unitario delle CAR-T è elevato ma si tratta di un costo sostenuto one shot; l'impatto sul costo unitario è decurtato, laddove applicati, dai meccanismi di rimborso condizionati alla risposta. L'impatto sulla spesa è fortemente condizionato dalla numerosità della popolazione target.
- A fronte di un rapido riconoscimento del valore terapeutico, la definizione del prezzo e delle modalità di rimborso rappresenta lo step che richiede più tempo all'interno della procedura negoziale di AIFA
- Per terapie che richiedono un'altissima specializzazione di personale e strutture, AIFA è intervenuta per definire dei criteri minimi di selezione dei Centri
- L'alta specializzazione richiesta per l'utilizzo delle CAR-T ha portato i Centri a riorganizzare la propria struttura e il personale, anche se a questo carico organizzativo non è, al momento e in linea generale, seguito un aumento sostanziale dell'effettiva disponibilità di risorse
- Il coordinamento interdisciplinare e tra pubblico-privato, ospedale e Azienda farmaceutica, è possibile ed è essenziale per garantire che i pazienti possano beneficiare dei trattamenti
- È necessario che vengano definiti adeguati sistemi di copertura dei costi associati alla prestazione nel complesso e non solo al farmaco
- L'identificazione dei pazienti eleggibili è critica in un contesto di malattia in rapida progressione, con il rischio di escludere pazienti che potrebbero trarre beneficio dal trattamento, dove il beneficio è la sopravvivenza
- È necessario prevedere dei sistemi omogenei di gestione della mobilità dei pazienti e delle relativa compensazione finanziaria tra regione erogatrice e regione di residenza, per evitare che questo rappresenti un fattore limitante l'accesso (o che comporti differenti livello di accesso)

3. ATMP, SCENARI FUTURI ED ESPERIENZE PASSATE

Negli ultimi tre anni si è assistito a una crescita progressiva delle terapie avanzate che hanno ottenuto l'approvazione dall'EMA. Rispetto al precedente report, l'aggiornamento prevede:

- Zolgensma, che ha ottenuto la marketing authorization
- Ritiro dal commercio di Zalmoxis

Il dato più rilevante è il numero triplicato di ATMP in valutazione da parte del *Committee for Advanced Therapies* (CAT): 6 rispetto a 2 di ottobre 2019.

Tabella 24: ATMP in valutazione al CAT (aggiornamento a ottobre 2020)

ATMP	INDICAZIONE	INIZIO VALUTAZIONE DEL CAT
OTL-200 (CD34+ trasdotte con vettore per ARSA)	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	Start CAT 12.2019
Roctavian (valoctocogene roxaparvovec)	Emofilia A	Start CAT 01.2020
eladocogene exuparvovec	Deficit dell'enzima AADC	Start CAT 02.2020
Tecartus™ (brexucabtagene autoleucel)	Linfoma mantellare recidivante/refrattario (MCL)	Start CAT 02.2020
Ide-cel (idecabtagene vicleucel)	Mieloma multiplo	Start CAT 06.2020
Liso-cel (lisocabtagene maraleucel)	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	Non disponibile
Gliovac (ERC1671)	Glioblastoma (glioma grado IV WHO)	Start CAT 10.2020

Analizzando le pipeline delle principali aziende attive nel settore ATMP, su 46 aziende sono stati identificati 113 prodotti in fase di sviluppo, nel 73% dei casi si tratta di veri e propri nuovi farmaci, mentre per il 21% sono nuove indicazioni di farmaci già approvati o in studi clinici. È stato identificato anche 1 caso di sviluppo di una nuova formulazione (Tabella 24, Figura 7). Di questi, solamente il 17% è in fase avanzata di studio (4% in fase II/III, 13% fase III), mentre la maggior parte in è in fase I o II (40% fase I, 21% fase I/II, 21% fase II) (Tabella 24, Figura 8).

Il 53% delle ATMP analizzate sono terapie cellulari, il 46% terapie geniche e solamente l'1% sono prodotti di ingegneria tessutale (Tabella 24, Figura 9).

In linea con quanto descritto nei precedenti report, l'area terapeutica in maggior espansione è quella oncologica – oncoematologica, che complessivamente detiene il 49% delle ATMP analizzate. Seguono le patologie del sistema nervoso (19%), quelle ematologiche (12%) e dell'occhio (9%). Le malattie metaboliche, dell'apparato scheletrico-cartilagineo, del sistema immunitario, cardiovascolare e di cute e derma rappresentano complessivamente il 12% (Tabella 24, Figura 10).

Tabella 25: ATMP in fase di sviluppo, analizzate per tipo di novità introdotta, per fase di sviluppo clinico, per classificazione e per area terapeutica (totale ATMP = 113)

ATMP IN FASE DI SVILUPPO		
Analisi per novità introdotta	Numero	Percentuale
Nuove ATMP	83	73%
Nuove indicazioni	24	21%
Nuove formulazioni	1	1%
Analisi per fase di sviluppo clinico	Numero	Percentuale

ATMP IN FASE DI SVILUPPO		
Fase I	45	40%
Fase I/II	24	21%
Fase II	24	21%
Fase II/III	5	4%
Fase III	15	13%
Analisi per classificazione	Numero	Percentuale
Terapie cellulari	60	53%
Terapie geniche	52	46%
Prodotti di ingegneria tissutale	1	1%
Analisi per area terapeutica	Numero	Percentuale
Patologie oncologiche - oncoematologiche	55	49%
Patologie del sistema nervoso	21	19%
Patologie ematologiche	13	12%
Patologie dell'occhio	10	9%
Patologie metaboliche	4	4%
Patologie dell'apparato scheletrico	4	4%
Patologie del sistema immunitario	3	3%
Patologie dell'apparato cardiovascolare	2	2%
Patologie di derma e cute	1	1%

Figura 7: ATMP in fase di sviluppo analizzate per novità introdotta

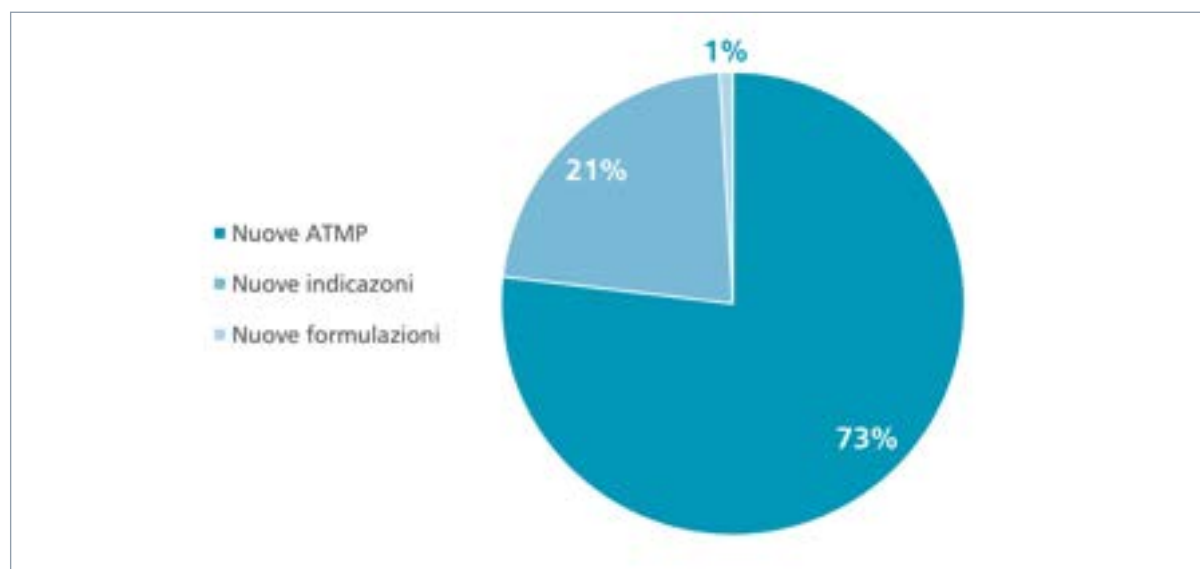


Figura 8: ATMP in sviluppo analizzate per fase di sviluppo clinico

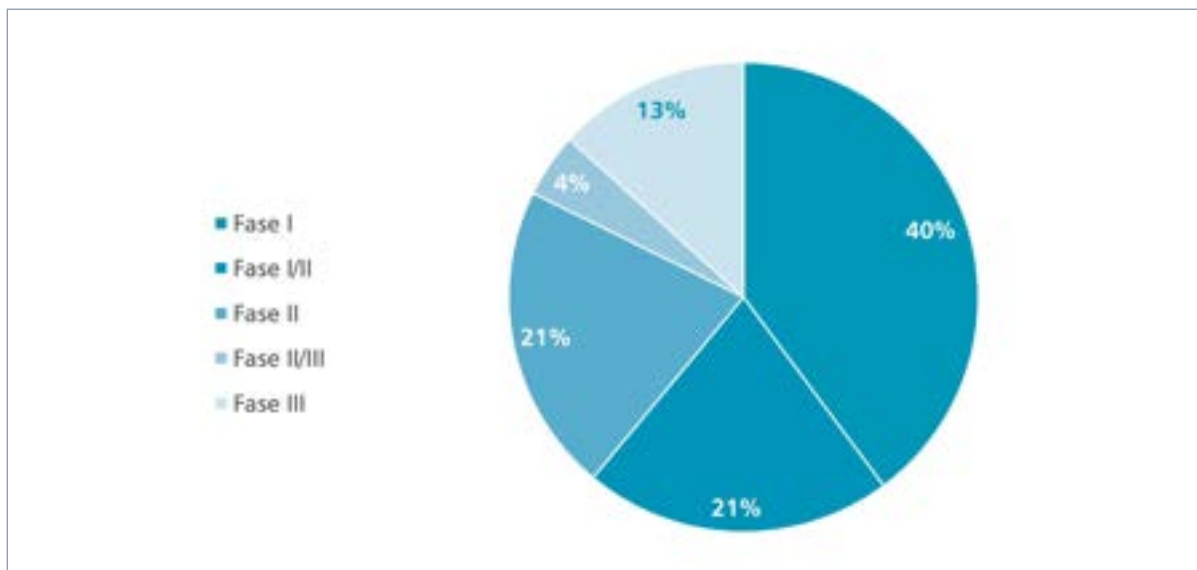


Figura 9: ATMP in fase di sviluppo analizzate per classificazione

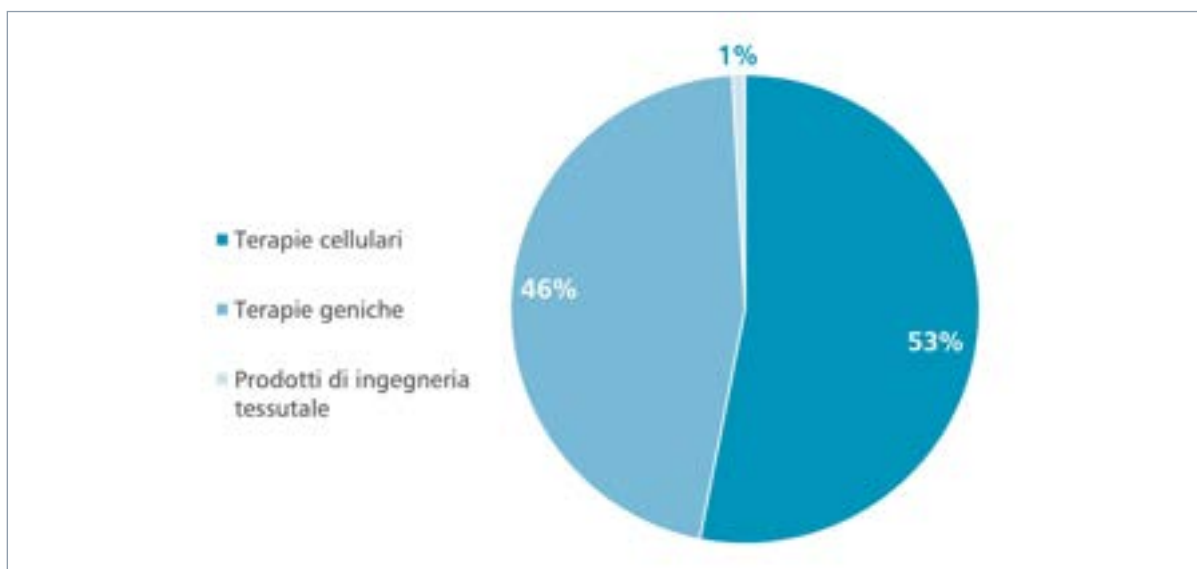
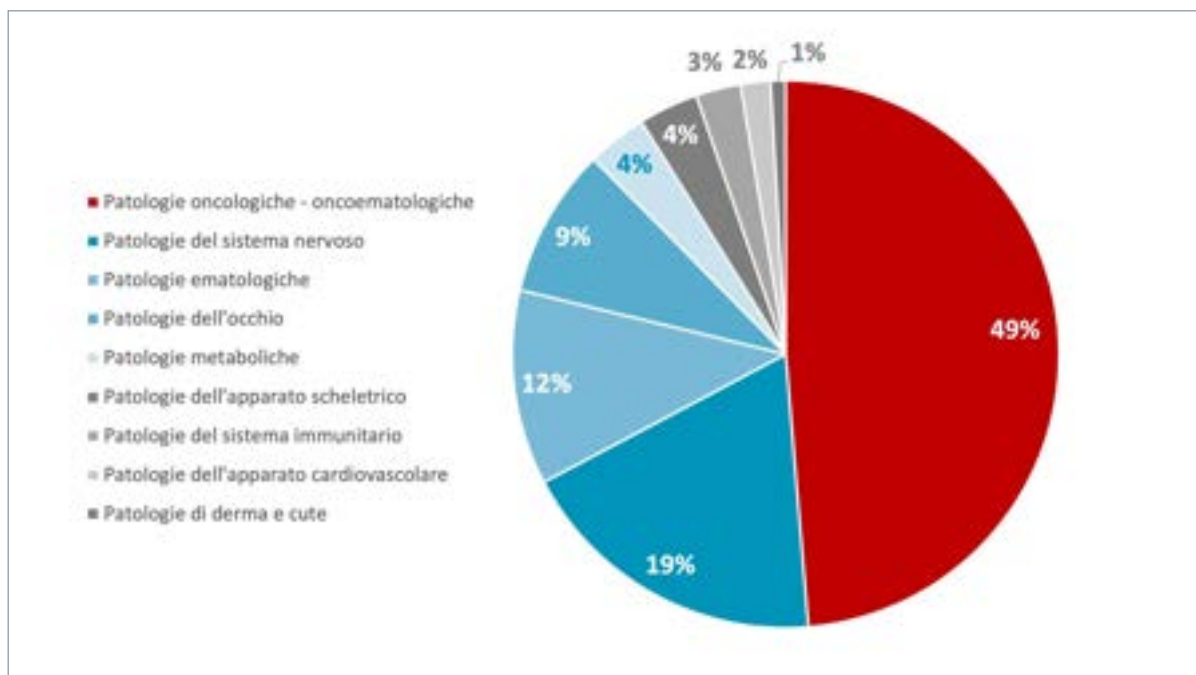


Figura 10: ATMP in fase di sviluppo per area terapeutica



L'analisi presenta dei limiti, in quanto non è stato possibile considerare la totalità delle aziende che operano nell'ambito delle terapie avanzate, ma può comunque fornire uno spaccato indicativo dello scenario attuale.

3.1. FALLIMENTI E MANCATE APPROVAZIONI

Le ATMP sono terapie ad alto rischio, a rischio di fallimento in tutte le fasi della loro "vita": sia nella fase di ricerca e sviluppo che di autorizzazione al mercato e poi di commercializzazione. Ad esempio, recentemente SAR422459 ha fallito il trial nella malattia di Stragardt. Delle 2 ATMP valutate dal CAT nel 2019, solamente Zolgensma ha concluso positivamente l'iter, mentre per ATIR101 il parere è stato negativo. ATIR101 va ad aggiungersi ad *axalimogene filolisbac*, *sitimagene ceradenovec* e *contusugene ladenovec* che non hanno ottenuto la MA (Tabella 25). È interessante notare due "ondate" di ATMP, la prima nella prima decade del 2000, mentre la seconda è quella che stiamo ora vivendo. Più impattante delle valutazioni di EMA è stato il mercato, che ha costretto al ritiro 5 ATMP, Zalmoxis è il caso più recente (Tabella 26).

Tabella 26: ATMP che non hanno ottenuto la Marketing Authorization

ATMP	INDICAZIONE	DATA PARERE NEGATIVO
Advexin (<i>contusugene ladenovec</i>)	Sindrome di Li-Fraumeni	17/12/2008
Contusugene Ladenovec Gendux	Neoplasie della testa e del collo, carcinomi spinocellulari	12/06/2009
Cerepro (<i>sitimagene ceradenovec</i>)	Non disponibile	8/03/2010
Raligize (<i>axalimogene filolisbac</i>)	Neoplasie della cervice uterina	10/07/2018
Luxceptar (ATIR101)	GvHD in caso di hHSCT per neoplasie ematologiche maligne ad alto rischio	6/11/2019

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

Tabella 27: Farmaci ritirati dal mercato

ATMP	INDICAZIONE
ZALMOXIS	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio
PROVENGE	Trattamento del carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico (non viscerale) della prostata
CHONDROCELECT	Riparazione dei difetti singoli sintomatici della cartilagine del condilo femorale del ginocchio nell'adulto (ICRS di grado III o IV)
GLYBERA	Deficit di lipasi lipoproteica (<i>lipoprotein lipase deficiency</i> , LPLD) familiare e attacchi di pancreatite severa o multipli nonostante la dieta con restrizione dei grassi
MACI	Riparazione dei difetti asintomatici a tutto spessore del ginocchio (grado III o IV della <i>Modified Outerbridge Scale</i>) di 3-20 cm ² in pazienti adulti scheletricamente maturi

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

Come anticipato nel precedente capitolo, il numero di ATMP che raggiungeranno il mercato nell'immediato futuro ha visto un aumento significativo. Parallelamente però si è visto il ritiro dal mercato di Zalmoxis e il parere negativo di EMA per ATIR-101, entrambe indicate nella prevenzione del *Graft versus Host Disease* (GvHD). Tale patologia è stata pertanto esclusa dal calcolo della spesa. Anche la malattia di Stargardt è stata esclusa, per fallimento dello studio clinico. Sono state invece aggiunte 5 nuove patologie: le lesioni condrali, il linfoma mantellare, il linfoma non Hodgkin indolente, la sindrome di Wiscott Aldrich (WAS) e la leucemia linfocitica cronica. Per quel che riguarda le ATMP che nel precedente report erano in valutazione da AIFA, solamente Yescarta ha concluso l'iter ottenendo la rimborsabilità, Luxturna e Zynteglo sono ancora in negoziazione (anche se l'accordo per Luxturna è stato di fatto definito), la nuova ATMP in valutazione è Zolgensma.

Il modello analizza l'impatto atteso delle ATMP per l'orizzonte temporale 2021 - 2025 e nella prospettiva SSN. Vuole essere un aggiornamento rispetto a quanto presentato nel II report, visto il prolungarsi delle procedure negoziali e l'accelerata delle richieste di MA europea.

Le assunzioni impiegate nel modello sono descritte in *Tabella 27*.

Tabella 28: Rappresentazione schematica delle assunzioni considerate nel modello

INPUT	RAZIONALE
1. ATMP considerate nell'analisi e relative indicazioni di malattia	<ul style="list-style-type: none"> • ATMP che hanno concluso l'iter negoziale in Italia successivamente al 2018 o in fase di negoziazione con AIFA per stabilire prezzo e rimborso. • ATMP in valutazione della <i>Committee for Advanced Therapies</i> (CAT) di EMA (aggiornamento 30 settembre 2020) • Pipeline aziendali in fase di sviluppo più avanzata (fase III-II/III o studi pivotal)
2. Data di commercializzazione in Italia	<ul style="list-style-type: none"> • Data della GU italiana di rimborso e prezzo, dove disponibile • Negli altri casi, assumendo 12 mesi per ottenere la MA europea e altri 12 mesi per il rimborso in Italia
3. Dimensione della popolazione target	Le stime epidemiologiche sono state condotte tramite analisi di letteratura, preferibilmente su fonti italiane. Tali stime sono state successivamente validate da esperti dell'area terapeutica.
4. Tasso di trattamento	È stato stimato in funzione delle dimensioni epidemiologiche e validato da esperti
5. Costo/trattamento per paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Il prezzo <i>ex factory</i> italiano, al lordo di eventuali condizioni negoziali (non pubbliche), se già disponibile. • Negli altri casi è stato impiegato: i) il prezzo dello stesso farmaco in altri Paesi; ii) il prezzo di una ATMP dimensioni del target simili

Il modello dettagliato è messo a disposizione degli esperti che lo ritengono utile.

4.1. ATMP INCLUSE NEL MODELLO

Complessivamente, sono state inserite nel modello 20 patologie per 24 ATMP (*Tabella 28*). Alofisel viene riportato in tabella, ma non è stato considerato nel modello, in quanto non sono note le tempistiche di ri-sottomissione della richiesta di rimborsabilità in Italia. Le nuove ATMP in analisi sono:

- Spherox (*sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice*), indicato negli adulti per la riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, ICRS) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm². Ha ottenuto la MA nel 2017, ma solo quest'anno è stata presentata la domanda di prezzo e rimborso e al momento è in fase di valutazione da parte della CTS;
- Tecartus (*brexucabtagene autoleucl*) per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (ALL) e

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

per il linfoma mantellare (MCL) remittente refrattario. Il farmaco è già stato approvato dall’FDA nel linfoma mantellare;

- Gliovac (ERC1671) per il trattamento del glioblastoma (glioma grado IV WHO), in valutazione CAT;
- BIIB112 (*RPGR umano AAV8 veicolato*) per il trattamento delle distrofie retiniche *X-linked* (studio clinico pivotale di fase II);
- AMT-061 (*etranacogene dezaparvovec*) per l’emofilia B (fase III);
- BCMA CAR-T (*ciltacabtagene autoleucl*) per il trattamento del mieloma multiplo (fase II);
- OTL-103 (CD34+ trasdotte con vettore per WAS) per la sindrome di Wiskott-Aldrich (studio clinico pivotale di fase II);
- TAK-007 (CAR-NK) per il trattamento del DLBCL, linfoma follicolare e CLL (pivotale 2021).

Da notare che Yescarta è in fase avanzata di sviluppo per il linfoma non Hodgkin indolente.

Tabella 29: ATMP di recente immissione o più prossime al mercato incluse nel modello – patologie elencate per ordine di data di parere del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

#	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA O CLASSE DI RIMBORSO
1	ADA-SCID	Strimvelis (<i>CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell’ADA umano</i>)	Classe H
		OTL-101 (<i>simoladagene autotemcel</i>)	Fase II/III
2	Lesioni condrali	Spherox (<i>sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice</i>)	Approfondimento CTS
3	Fistole perianali complesse da CD	Alofisel (<i>darvadstrocel</i>)*	Classe C
4	Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	Kymriah (<i>tisagenlecleucl</i>)	Classe H
		Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucl</i>)	Fase II
5	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	Kymriah (<i>tisagenlecleucl</i>)	Classe H
		Yescarta (<i>axicabtagene ciloleucl</i>)	Classe H
		Liso-cel (<i>lisocabtagene maraleucl</i>)	Valutazione CAT
		TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Studio pivotale 2021
6	Distrofie retiniche	Luxturna (<i>voretigene neparvovec</i>)	Istruttoria CPR
		BIIB112 (<i>RPGR umano AAV8 veicolato</i>)	Fase II/III
7	β -talassemia	Zynteglo (<i>CD34+ autologhe codificanti βA-T87Q</i>)	Approfondimento CTS
8	SMA 1	Zolgensma (<i>onasemnogene abeparvovec</i>)	Approfondimento CTS
9	Mieloma multiplo	Ide-cel (<i>idecabtagene vicleucl</i>)	Valutazione CAT
		BCMA CAR-T (<i>ciltacabtagene autoleucl</i>)	Fase III
10	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	OTL-200 (<i>CD34+ trasdotte con vettore per ARSA</i>)	Valutazione CAT
11	Deficit dell’enzima AADC	AAV-hAADC gene therapy (<i>eladocagene exuparvovec</i>)	Valutazione CAT
12	Linfoma mantellare (MCL)	Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucl</i>)	Valutazione CAT
13	Emofilia A	Roctavian (<i>valoctocogene roxaparvovec</i>)	Valutazione CAT
		SPK-8011 (<i>FVIII umano AAV-LK03 veicolato</i>)	Fase III

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025):
MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

#	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA O CLASSE DI RIMBORSO
14	Emofilia B	SPK-9001 (<i>fidanacogene elaparvovec</i>)	Fase III
		AMT-061 (<i>etranacogene dezaparvovec</i>)	Fase III
15	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	Lenti-D (<i>elivaldogene autotemcel</i>)	Valutazione CAT
16	Glioblastoma (glioma grado IV WHO)	Gliovac (<i>ERC1671</i>)	Valutazione CAT
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	Yescarta (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)	Fase II
		TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Studio pivotal 2021
18	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	OTL-103 (<i>CD34+ trasdotte con vettore per WAS</i>)	Fase II
19	Distrofia di Duchenne (DMD)	SRP-9001 (<i>micro-distrofina AVV veicolata</i>)	Fase II
20	Leucemia linfocitica cronica (CLL)	TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Studio pivotal 2021

*Non note le tempistiche di ri-sottomissione della richiesta di rimborsabilità, pertanto non considerato nel modello

AADC: Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici; AAV: virus adeno-associato; ADA-SCID: Immunodeficienza Combinata Grave da Deficit di Adenosina Deaminasi; ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia; ARSA: arylsulfatase A; CALD: adrenoleucodistrofia cerebrale; CD: morbo di Crohn; DLBCL: linfoma diffuso a grandi cellule B; FVIII: fattore VIII della coagulazione; PMBCL: Primary mediastinal B-cell lymphoma; RPGR: retinitis pigmentosa GTPase regulator; SMA: atrofia muscolare spinale.

I dettagli per ciascuna patologia sono riportati nei prossimi capitoli.

4.1.1. IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE DA DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI (ADA-SCID)

L'ADA-SCID è una patologia genetica causata da deficit dell'enzima adenosina deaminasi (ADA), un enzima importante per il corretto funzionamento del sistema immunitario. La linfopenia, l'anomalia nella crescita e le infezioni ricorrenti conseguenti alla malattia rendono l'ADA-SCID fatale entro i primi anni di vita (35).

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da ADA-SCID per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili (36).

ATMP indicate per l'ADA-SCID

Strimvelis (*CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano*), rimborsata in Italia (GU n.178 del 01-08-2016) in classe H (37)

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

OTL-101 (*simoladagene autotemcel*): in Fase II/III di sviluppo clinico (38, 39)

Epidemiologia

L'incidenza europea è di 15 casi/anno, che equivale a circa 2 casi/anno in Italia. Considerando che il 20% dei pazienti ha a disposizione un donatore compatibile per il trapianto di midollo osseo, i pazienti eleggibili alla terapia genica risultano 1-2 all'anno (40).

Standard of care

Il trattamento di prima linea dell'ADA-SCID è il trapianto di midollo osseo, disponibile per circa il 20% dei pazienti. In assenza di donatore compatibile, i pazienti possono essere trattati con la terapia enzimatica

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

sostitutiva (ERT) a base di ADA bovina, la cui efficacia tende a diminuire nel tempo (35). Nel 2016 ha ottenuto la rimborsabilità la terapia genica Strimvelis.

4.1.2. LESIONI CONDRALI

Le lesioni condrali sono difetti della cartilagine e si distinguono in lesioni primarie/post-traumatiche causate da fratture o distorsioni e in lesioni secondarie/degenerative da sovraccarico da sport o da attività professionale, dovuto a malattie metaboliche, deformità assiali o età. Le lesioni condrali causano dolore e limitazioni funzionali e, se non trattate adeguatamente, possono portare ad artrosi (41).

Indicazione della ATMP

Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, secondo la Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni [*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS*]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm² negli adulti (42).

ATMP indicate per le lesioni condrali

Spherex (sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice), attualmente in valutazione CTS (43).

Epidemiologia

Il 20-60% delle artroscopie al ginocchio rivelano lesioni condrali (44). Il Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero del Ministero della Salute sui dati relativi al flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) 2018, riporta 12.560 dimissioni per artroscopia (45). Si può dedurre che il numero di pazienti con lesioni condrali in Italia va da un minimo di 2.500 a un massimo di 7.500 pazienti, per una media di 5.024 pazienti.

Standard of care

I trattamenti indicati per le lesioni condrali sono: (I) infiltrazioni di acido ialuronico nell'articolazione interessata per aiutare la lubrificazione della cartilagine, associate a fisioterapia e farmaci antinfiammatori; (II) chirurgia protesica nelle fasi avanzate di degenerazione della cartilagine con danno osseo che ha causato artrosi; (III) infiltrazioni di cellule staminali mesenchimali o fattori di crescita per favorire la rigenerazione del tessuto, se la lesione è focale e non degenerativa (41).

4.1.3. FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA MALATTIA DI CROHN (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. Le fistole perianali possono essere semplici o complesse, queste ultime caratterizzate da ascessi e manifestate come inter-sfinteriche, sovra-sfinteriche o extra-sfinteriche, con orifizi esterni spesso multipli o presenti in concomitanza con stenosi o lesioni. Le fistole anali complesse, oltre a impattare significativamente la qualità di vita del paziente, sono associate a elevato rischio di setticemia (46).

Indicazione della ATMP

Trattamento delle fistole perianali complesse, al termine dell'intervento di condizionamento della fistola, in pazienti adulti affetti da CD con fistole complesse recidivanti-refrattarie e malattia luminale non attiva/lievemente attiva, che hanno mostrato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale o biologica (47).

ATMP indicate per le fistole perianali da CD

Alofisel (*darvadstrocel*): cellule staminali mesenchimali. Ha ottenuto la marketing authorisation dall'EMA a

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

marzo 2018. In Italia, come da GU n.234 del 08-10-2018, rientra nella classe di rimborsabilità C (48). Non sono note le tempistiche di ri-sottomissione della domanda di rimborsabilità.

Epidemiologia

La prevalenza del CD è di 91 e 81 casi su 100.000, rispettivamente per i maschi e le femmine, mentre l'incidenza è di 7,4 e 6,5 su 100.000, come stimato da uno studio sui dati epidemiologici della Regione Lazio e confermato dalla stima dell'Associazione Nazionale Amici Onlus (49, 50). Le fistole perianali insorgono in circa il 20% dei pazienti affetti da CD, con un'incidenza di quelle complesse del 79% e la comparsa di recidive nell'89% dei casi (51-53). Applicando tali stime al contesto italiano, i pazienti con CD e fistole perianali complesse sono circa 8.615, di cui 3.463 con malattia luminale non attiva. Come indicato dagli esperti, di questi, circa 1.012 pazienti sarebbero potenzialmente trattabili con Alofisel.

Standard of care

L'approccio terapeutico standard delle fistole perianali complesse prevede l'associazione di un trattamento chirurgico alla terapia farmacologica, basata su antibiotici e immunosoppressori come prima linea e, al fallimento, su anti-TNF (infliximab: l'unico farmaco con indicazione per il trattamento del CD fistolizzante in fase attiva). Per i pazienti refrattari alla terapia combinata si ricorre alla proctectomia e alla stomia di deviazione. L'efficacia dimostrata da tali approcci risulta, tuttavia, sub-ottimale nell'indurre la guarigione della fistola stessa (53-57).

4.1.4. LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, ALL)

L'ALL è una neoplasia a carico del midollo osseo, caratterizzata dalla proliferazione incontrollata e dal conseguente accumulo dei precursori linfoidi (58).

Indicazione della ATMP

Pazienti giovani (fino 25 anni) con ALL recidivante-refrattaria dopo almeno due linee di trattamento (59).

ATMP indicate per l'ALL

Terapia cellulare CAR-T Kymriah (*tisagenlecleucel*): approvata e rimborsata in Italia in agosto 2019 (GU n.188 del 12-8-2019) (60).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Terapia cellulare CAR-T Tecartus (*brexucabtagene autoleucel*): al momento, in fase II di sviluppo clinico (61).

Epidemiologia

L'incidenza di ALL stimata dalla Fondazione italiana AIRC per la ricerca sul cancro è 1,6/100.000 nei maschi e 1,2/100.000 nelle femmine (58). Colpisce prevalentemente l'età pediatrica, con il 55,4% dei pazienti di età inferiore ai 20 anni. Considerando che il 20% dei casi va incontro a recidiva, se si applicano tali stime al contesto italiano, si stima che in Italia ci siano circa 500 pazienti affetti da ALL di età ≤25 anni, di cui 100 vanno incontro a recidiva (62-64). Di questi, la popolazione candidabile al trattamento con la terapia CAR-T è stata stimata dagli ematologi essere circa 40 pazienti.

Standard of care

Come riportato dal protocollo ALL IC-BFM-SG (*International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group*) 2009, il trattamento di prima linea della ALL prevede una fase di induzione, seguita da una fase di consolidamento, da una di re-induzione e infine dal mantenimento. Per il trattamento di seconda linea non esiste un protocollo comune. Dopo il trattamento di prima linea, l'80-90% dei pazienti raggiunge la remissione completa (CR), mentre solamente il 40% raggiunge la CR dopo una seconda linea di trattamento (62, 65-69).

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

4.1.5. LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA, DLBCL)

DLBCL è una forma aggressiva di Linfoma non Hodgkin che origina dai linfociti B del sistema linfatico.

Indicazione delle ATMP

Pazienti adulti con DLBCL recidivante-refrattario dopo almeno due linee di trattamento (59, 70).

ATMP indicate per il DLBCL

- Terapia cellulare CAR-T Kymriah (*tisagenlecleucel*): approvata e rimborsata in Italia ad agosto 2019 (GU n.188 del 12-8-2019) (60).
- Terapia cellulare CAR-T Yescarta (*axicabtagene ciloleucel*): approvata e rimborsata in Italia a novembre 2019 (GU n.264 del 11-11-2019) (71).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

- Liso-cel (*lisocabtagene maraleucel*): in fase di valutazione CAT (72).
- TAK-007 (*anti-CD19 CAR-NK*): studio pivotale 2021 (73).

Epidemiologia

L'incidenza del DLBCL in Italia, stimata dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), è di 6,94/100.000, di questi il 30-40% è refrattario alle cure o va incontro a recidiva (74, 75). Applicando tali stime al contesto italiano, i pazienti adulti incidenti con DLBCL refrattario o recidivato sono 1.300-1.400, di cui 700 candidabili al trattamento con CAR-T (76).

Standard of care

Il trattamento di prima linea per il DLBCL segue lo schema posologico (R)CHOP: (rituximab), ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone, in grado di fornire un tasso di risposta globale (*Overall Response Rate*, ORR) del 60-90% (77-83). Tale tasso si riduce al 20-30% dopo ricaduta, in quanto gli unici possibili trattamenti sono la chemoimmunoterapia (CIT) seguita da trapianto di HSC, possibile solo per circa il 50% dei pazienti a causa della bassa risposta al CIT o comorbidità (84).

4.1.6 DISTROFIE RETINICHE

Le distrofie retiniche ereditarie 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), l'Amaurosi Congenita di Leber (*Leber Congenital Amaurosis*, LCA). La prima è caratterizzata da cecità notturna e causata frequentemente da mutazioni genetiche (es. autosomica dominante, autosomica recessiva, *X-linked*), che può degenerare in una progressiva perdita della visione diurna, la seconda da fotofobia, nictalopia e visione a tunnel (85).

ATMP indicata per le distrofie retiniche

Terapia genica Luxturna (*voretigene neparvovec*), per i pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali (14). Al momento, in fase istruttoria del CPR (86).

ATMP in fase di sviluppo/in valutazione al CAT

Terapia genica B11B112 (RPGR umano AAV8 veicolato) per il trattamento della retinite pigmentosa *X-linked* causata dalle mutazioni del gene RPGR: al momento, in fase II-III di sviluppo di clinico (87, 88).

Epidemiologia

La prevalenza è 1/4.000-3.500 per la RP e 1/81.000 per la LCA. A causa della sotto-diagnosi, il registro

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

della Regione Toscana riporta solo 900 casi 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 (85, 89-92). La stima del numero di pazienti in Italia con RP o LCA e la mutazione RPE65 è di 200-300. Di questi, 70 sono potenzialmente candidabili al trattamento con terapia genica (93).

La retinite pigmentosa *X-linked* rappresenta il 15-25% dei casi di RP, di cui il 74,2% è associato ad una mutazione nel gene RPGR (94). Tali stime sono state applicate al numero di casi RP riportati nei Registri delle Malattie Rare delle Regioni Lombardia e Lazio e rapportati alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2020, per un totale di circa 255 pazienti con RP *X-linked* candidabili al trattamento con terapia genica (95, 96).

Standard of care

Ad oggi non esistono trattamenti adeguati, impiegati nella pratica clinica, per la cura delle distrofie retiniche (97).

4.1.7. β -TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE (TRANSFUSION DEPENDENT β -THALASSEMIA, TDT)

La β -talassemia è una patologia genetica di tipo ematologico caratterizzata da deficit o assenza della sintesi delle catene di β -globina, un componente dell'emoglobina, che impatta la funzionalità dei globuli rossi (98, 99).

Indicazione della ATMP

Pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di HSC sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA)-compatibile (15).

ATMP indicate per la TDT

Terapia genica Zynteglo (*CD34+* autologhe codificanti il gene globinico $\beta A-T87Q$): al momento, in fase di valutazione da parte della CTS (100), ha ottenuto la *marketing authorisation* dall'EMA a maggio 2019 (15).

Epidemiologia

I pazienti con β -talassemia in Italia sono circa 6.000. Di questi, circa il 20% sono trasfusione dipendenti e approssimativamente il 25-30% quelli con genotipo β^0/β^0 . Si può stimare, quindi, che siano circa 1200 i pazienti eleggibili alla terapia genica Zynteglo (101).

Standard of care

I pazienti affetti dalle forme gravi di β -talassemia necessitano di trasfusioni ematiche per tutta la vita, unitamente alla terapia ferrochelante per minimizzare il sovraccarico di ferro. L'unico trattamento curativo è il trapianto allogenico di HSC, il cui impiego è, tuttavia, limitato dalla disponibilità di donatori (98, 99, 101, 102).

4.1.8. ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1, SMA 1)

La SMA1 è una grave forma di atrofia muscolare caratterizzata dalla perdita di motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e nel tronco encefalo, che causa un'importante e progressiva debolezza muscolare e ipotonia. La tipologia 1 è la forma più grave di SMA, colpisce fin dai primi mesi di età, è spesso associata a insufficienza respiratoria e può essere fatale (103).

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

Indicazione della ATMP

SMA1 nei pazienti di età inferiore ai 2 anni (104).

ATMP indicate per la SMA 1

Zolgensma (*onasemnogene abeparvovec*): al momento, in fase di approfondimento della CTS (105).

Epidemiologia

La SMA ha un'incidenza globale di 1/10.000 nascite. La SMA 1 riguarda il 58% dei casi e applicando tali dati al numero di nascite in Italia nel 2017, i pazienti affetti da SMA1 sono 27 (106).

Standard of care

L'unica terapia specifica approvata per la SMA è nusinersen, che ha ottenuto la rimborsabilità in Italia nel 2017 (107).

4.1.9. MIELOMA MULTIPOLO (MM)

Il MM è un tumore raro del sangue, caratterizzato dalla proliferazione incontrollata di un clone di plasmacellule neoplastiche e dall'accumulo di queste nel midollo osseo. È responsabile di circa l'1,5% delle morti per tumore.

Indicazione della ATMP

Pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario (rrMM) dopo trattamento con farmaci immunomodulanti, inibitori del proteosoma e anticorpi anti-CD38 (108).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

- Ide-cel (*idecabtagene vicleuvel*): in fase di valutazione CAT (109).
- Terapia cellulare BCMA CAR-T (*ciltacabtagene autoleuvel*), attualmente in fase III di sviluppo clinico (110, 111).

Epidemiologia

Secondo i dati epidemiologici dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e di AIRTUM, l'incidenza del MM è di 8/100.000, principalmente nella popolazione anziana, mentre la prevalenza è di 47,76/100.000 (75, 112). 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 1800 pazienti.

Standard of care

La chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di HSC è il trattamento di prima scelta. I farmaci antitumorali utilizzati per il trattamento del MM sono gli immunomodulanti orali, gli inibitori del proteosoma e gli anticorpi monoclonali, utilizzati in diverse combinazioni tra loro e con desametasone, a seconda della linea di trattamento. Tali opzioni terapeutiche permettono di prolungare i tempi di remissione tra una recidiva e l'altra, ma la sopravvivenza resta comunque bassa: la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 24% e dopo un periodo di circa 6 anni la patologia non è più responsiva al trattamento (113).

4.1.10. LEUCODISTROFIA METACROMATICA (METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY, MLD)

La MLD è una malattia genetica neurodegenerativa progressiva causata dalla deficienza dell'enzima ARSA (*lysosomal arylsulfatase A*) o del suo attivatore, che metabolizza i sulfatidi. L'accumulo dei sulfatidi nei tessuti e, in particolare, nella guaina mielinica, determina deterioramento delle funzioni motorie e neurocognitive.

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

Le forme infantili e giovanili sono le più gravi e nell'arco di pochi anni dalla diagnosi il decorso della malattia ha un esito infausto (114).

Indicazione della ATMP

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

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

OTL-200 (*CD34+* trasdotte con vettore per ARSA): in fase di valutazione da parte del CAT (109).

Epidemiologia

La frequenza dell'MLD è di 1/40.000 (115). Rapportando il dato al numero di nati vivi in Italia al 2017, si può stimare un numero di pazienti anno pari a circa 11. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti è ad uno stadio di malattia avanzata o in rapida progressione al momento della diagnosi, condizione non compatibile con la terapia genica, pertanto si stima che il numero di pazienti eleggibili alla terapia genica sia pari al 10-20% dei nuovi nati, quindi circa 1-2 all'anno.

Standard of care

L'MLD è trattata con terapie di supporto, di sostituzione enzimatica e con trapianto di HSC, laddove possibile (114).

4.1.11. DEFICIT DELL'ENZIMA DECARBOSSILASI DEGLI AMMINOACIDI AROMATICI (AROMATIC L-AMINOACID DECARBOXYLASE, AADC)

Il deficit dell'enzima AADC è una malattia genetica di tipo metabolico che causa la deplezione di neurotrasmettitori con conseguente disfunzione grave motoria e ritardo nello sviluppo. È determinata dalla carenza dell'enzima AADC, necessario per la sintesi delle catecolamine e della serotonina, ed è una malattia prettamente dell'età neonatale e pediatrica (116).

Indicazione della ATMP

Deficit dell'enzima AADC. L'ATMP è in fase di sviluppo e sono stati trattati pazienti da un anno a 19 anni di età (116). Pertanto, il target specifico delle ATMP non è ancora definito.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Terapia genica AAV-hAADC (*eladocagene exuparvovec*): in fase di valutazione da parte del CAT (109).

Epidemiologia

Secondo Orphanet, la prevalenza del deficit dell'enzima AADC è di circa 1/1.000.000 (117). Rapportando tale dato alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2019, si stima che in Italia i pazienti affetti siano circa 60.

Standard of care

Il trattamento prevede l'integrazione di vitamina B₆, la somministrazione di agonisti dopaminergici e inibitori della monoamino ossidasi B (MAO-B). Tuttavia, solo i pazienti con una forma lieve o moderata rispondono (116).

4.1.12. LINFOMA MANTELLARE (MANTLE CELL LYMPHOMA, MCL)

Il linfoma mantellare è una rara forma di tumore maligno, che comprende circa il 6% dei linfomi non-Hodgkin e interessa i linfociti B in una regione dei linfonodi definita "zona mantellare", con insorgenza

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

generalmente negli anziani (l'età media alla diagnosi è di 65-75 anni). Nel 75-95% dei pazienti il linfoma mantellare ha un decorso aggressivo e con le attuali terapie disponibili è una neoplasia ematologica incurabile (118, 119).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Terapia cellulare CAR-T Tecartus (*brexucabtagene autoleucl*): approvata dalla FDA e, al momento, in fase di valutazione da parte del CAT (109).

Epidemiologia

I dati del Registro AIRTUM riportano 12.400 casi incidenti di linfoma non-Hodgkin nel 2019 e circa il 6% sono linfomi mantellari, corrispondenti a un totale di 744 pazienti (118, 120). Circa l'80% dei pazienti ha una malattia refrattaria o recidivante e viene sottoposto a trattamento con ibrutinib in seconda linea (70-75%) e, di questi, il 65% va incontro a ulteriore trattamento di terza linea. Tali stime sono in linea con quanto riportato da un panel di ematologi italiani esperti di linfomi (121). Il numero di pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento è di circa 70-80 all'anno.

Standard of care

Ad oggi, l'MCL viene trattato con combinazioni di chemio-immunoterapie (R-DHAP; oxaliplatino, gemcitabina, R-hyperCVAD e BR), spesso seguita da consolidamento con trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche per i pazienti candidabili. In caso di fallimento della prima linea, le opzioni terapeutiche disponibili indicate per l'MCL R/R sono ibrutinib, lenalidomide e temsirolimus (121).

4.1.13. EMOFILIA A

L'emofilia A è una patologia genetica causata dalla carenza o difetto funzionale del Fattore VIII (FVIII) della coagulazione, a trasmissione recessiva legata al cromosoma X. Le manifestazioni cliniche possono essere di varia gravità: da ecchimosi ed ematomi di dimensioni contenute, a sanguinamenti articolari molto dolorosi e invalidanti, fino a emorragie imponenti che possono mettere a rischio la vita del paziente (122).

Indicazione della ATMP

Sono in fase di sviluppo clinico terapie geniche per il trattamento dell'emofilia A grave (123).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

- Roctavian® (*valoctocogene roxaparvovec*): in fase di valutazione CAT (72).
- SPK-8011 (*FVIII umano AAV-LK03 veicolato*): in fase III di sviluppo clinico (124, 125).

Epidemiologia

I dati del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (Rapporto Istituto Superiore di Sanità, ISTISAN, 2017) riportano 4.179 pazienti con emofilia A, di cui 1.850 con la forma grave (122).

Standard of care

La terapia elettiva è essenzialmente sostitutiva e prevede la somministrazione "a domanda" (in caso di sanguinamento in atto) o periodicamente in profilassi, dell'FVIII (plasmaderivato o ricombinante) o, in alternativa, plasma umano o concentrato di più fattori. La complicanza maggiore della terapia sostitutiva è lo sviluppo di alloanticorpi inibitori diretti contro l'FVIII (122).

4.1.14. EMOFILIA B

Anche l'emofilia B è a ereditarietà recessiva legata al cromosoma X, causata da carenza o difetto funzionale del Fattore IX (FIX) della coagulazione. Le manifestazioni cliniche sono le stesse riportate per l'emofilia A (122).

Indicazione della ATMP

Sono in fase di sviluppo clinico terapie geniche per l'emofilia B grave (126).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

- SPK-9001 (*fidanacogene elaparvovec*): in fase III di sviluppo clinico (126, 127)
- AMT-061 (*etranacogene dezaparvovec*): in fase III di sviluppo clinico (128, 129).

Epidemiologia

Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (Rapporto Istituto Superiore di Sanità, ISTISAN, 2017) riporta 898 pazienti con emofilia B, di cui 314 con la forma grave (122).

Standard of care

Come per l'emofilia A, la terapia elettiva è quella sostitutiva, con la somministrazione al bisogno o in profilassi dell'FIX o di plasma umano o concentrato di più fattori, con possibile complicità di sviluppo di alloanticorpi inibitori diretti contro l'FIX (122).

4.1.15. ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CEREBRAL ADRENOLEUKODYSTROPHY, CALD)

La CALD è la forma più grave dell'adrenoleucodistrofia (ADL), una malattia *X-linked* di tipo metabolico, causata da un accumulo di acidi grassi a lunga catena (VLCFA) all'interno dei perossisomi, tossici soprattutto per sistema nervoso centrale e il surrene. Circa il 35-40% dei pazienti con ALD progredisce in CALD tra i 3 e i 12 anni. La CALD è caratterizzata da un rapido e progressivo declino neurologico che porta a grave perdita della funzione neuronale e morte (130).

Indicazione della ATMP

Pazienti pediatriche affetti da CALD non candidabili al trapianto con HSC.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Lenti-D (*elivaldogene autotemcel*): in Fase II/III di sviluppo clinico (131).

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 (132, 133). 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 la CALD, l'unico trattamento efficace è il trapianto di HSC, tuttavia impiegato in pochi casi per la mancanza di donatori compatibili o per la diagnosi tardiva della malattia, in quanto, una volta che compaiono i sintomi neuroinfiammatori, il trapianto non è più percorribile (113, 134).

4.1.16. GLIOBLASTOMA (GLIOMA GRADO IV WHO)

Il Glioblastoma è un tumore a carico della componente astrocitaria del Sistema Nervoso Centrale, aggressivo e con prognosi infausta. L'insorgenza è principalmente in età adulta (62 anni) e la sopravvivenza media è di 15 mesi. Solo il 5% dei pazienti è in vita dopo 5 anni (135).

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da glioblastoma dove le altre terapie hanno fallito.

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Gliovac (ERC1671): in valutazione al CAT (109).

Epidemiologia

L'incidenza del glioblastoma è di circa 3,2 casi su 100.000 abitanti (135-137). Solo nel 20-30% dei casi il tumore è operabile e comunque quasi sempre la malattia è ricorrente (138). Applicando tali stime alla popolazione italiana (ISTAT 2020), i pazienti con glioblastoma sono circa 1.900, di cui 482 operabili.

Standard of care

La terapia standard prevede la rimozione chirurgica del tumore seguita da radioterapia e chemioterapia con temzolomide. Regorafenib è impiegato in caso di recidiva ed è inserito nell'elenco L. 648/96 (135).

4.1.17. LINFOMA NON HODGKIN INDOLENTE (INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA, INHL)

I linfomi non-Hodgkin indolenti (iNHL) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie del sistema emolinfopoietico che hanno origine dai linfociti B o dai linfociti T, generalmente asintomatici e caratterizzati da una lenta progressione della malattia. Si presentano comunemente con singole o diffuse tumefazioni linfonodali, in assenza di sintomi di rilievo associati (139, 140).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

- Yescarta (*axicabtagene ciloleuce*), al momento in fase II di sviluppo clinico per il trattamento del linfoma follicolare recidivato o refrattario e del linfoma della zona marginale dopo due o più linee precedenti di terapia sistemica (141, 142).
- TAK-007 (*anti-CD19 CAR-NK*): studio pivotale 2021 (73).

Epidemiologia

I dati del Registro AIRTUM riportano 12.400 casi incidenti di linfoma non-Hodgkin (NHL) nel 2019. Tra gli NHL indolenti, il linfoma follicolare (istotipo più frequente) rappresenta circa il 10-20% di tutte le nuove diagnosi di NHL e il linfoma nodulare a cellule B della zona marginale l'8-12% di tutte le forme di NHL delle cellule B, caratterizzato da un tasso di ORR dell'84% con la terapia chemioterapica associata con rituximab (143). Considerando tali dati, si stimano circa 546 affetti da linfoma follicolare e 182 da linfoma nodulare a cellule B della zona marginale.

Standard of care

Ad oggi, non sono disponibili trattamenti adeguati per la cura della forma recidive o refrattarie di questi linfomi.

4.1.18. SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH (WISKOTT-ALDRICH SYNDROME, WAS)

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una malattia da immunodeficienza primitiva, con microtrombocitopenia, eczema, infezioni e aumento del rischio di patologie autoimmuni e di tumori maligni (144, 145).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Terapia genica OTL-103 (CD34+ trasdotte con vettore per WAS): in fase II di sviluppo clinico (146, 147).

Epidemiologia

L'incidenza stimata è inferiore a 1 su 100.000 nati vivi e colpisce quasi esclusivamente i maschi. Rapportando i dati provenienti dai Registri delle Malattie Rare delle Regioni Lombardia e Puglia al dato ISTAT sui nuovi

nati al 1° gennaio 2020, si stimano circa 13 pazienti affetti da sindrome di Wiskott-Aldrich (95, 148).

Standard of care

Ad oggi, l'unico trattamento curativo è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), eseguito tempestivamente da donatore HLA-compatibile. Nei pazienti giovani privi di un donatore HLA-compatibile, il trapianto da donatore aploidentico può avere un esito positivo.

4.1.19. DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE (DMD)

La DMD è una patologia genetica rara legata al cromosoma X, causata da una mutazione a carico del gene della distrofina che comporta danno muscolare, con atrofia e debolezza in rapida progressione sia per la muscolatura liscia che scheletrica e cardiaca. L'aspettativa di vita è molto ridotta, con decesso generalmente all'inizio dell'età adulta (149).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

SRP-9001 (*micro-distrofina AVV veicolata*): in fase II di sviluppo clinico (150).

Epidemiologia

In accordo con quanto riportato dai quaderni Orphanet (gennaio 2019), la prevalenza alla nascita della distrofia di Duchenne è di 15,1/100.000 (151). Applicando tale stima alle nascite del 2017, in Italia sono 68 i pazienti con Duchenne potenzialmente candidabili alla terapia con ATMP.

Standard of care

Il trattamento è tendenzialmente sintomatico. L'unico farmaco specifico recentemente approvato è ataluren, solo per pazienti deambulanti con età ≥ 5 anni e mutazione non-senso nel gene della distrofina (152).

4.1.20. LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, CLL)

La CLL è la più comune forma di leucemia nei Paesi occidentali e colpisce prevalentemente la popolazione anziana (età media alla diagnosi 67-72 anni). Progressione e gravità della malattia sono molto eterogenee, con una sopravvivenza media che può variare da pochi mesi a più di 10 anni (153, 154).

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

TAK-007 (CAR-NK), lo studio pivotal inizierà nel 2021 (73).

Epidemiologia

Il report "I Numeri del Cancro in Italia" dell'AIOM ha identificato 7.967 casi di leucemia in Italia nel 2020, di cui circa il 30% sono casi di CLL (135). Tra le forme di CLL, quelle associate a prognosi peggiore e resistenza ai trattamenti presentano le mutazioni *del(17p)* e TP53. La mutazione TP53 è presente nel 4-37% dei casi CLL e quella *del(17p)* nel 5-8%. Inoltre, tra i casi confermati di *del(17p)*, l'80% dei pazienti presenta anche TP53 (154). I pazienti CLL ad altissimo rischio sarebbero quindi 454 in Italia.

Standard of care

Le possibili alternative terapeutiche sono: combinazione di venetoclax con obinutuzumab, monoterapia con ibrutinib o chemoimmunoterapia. A recidiva, il trattamento iniziale può essere ripetuto se l'intervallo di recidiva è superiore a 3 anni, altrimenti il regime deve essere cambiato con uno alternativo (154).

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

4.2. DATE DI COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA

Le stime di lancio e commercializzazione sono state arrotondate al primo (S1) o al secondo (S2) semestre dell'anno:

1. Per i farmaci già rimborsati in Italia, si assume che la data di lancio corrisponda con quella della Gazzetta Ufficiale
2. Per i farmaci con parere positivo del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), si assume la commercializzazione dopo 12 mesi da tale data, per la conclusione del processo italiano di rimborsabilità
3. Per i farmaci non ancora approvati dal CHMP, si stima l'ottenimento del parere positivo a 12 mesi dalla sottomissione della domanda e l'ottenimento della rimborsabilità in Italia dopo ulteriori 12 mesi.

Nella *Tabella 29* sono riportate le stime di lancio in Italia delle ATMP considerate nel modello. Sebbene Alofisel sia riportato, non è stato considerato nel modello, in quanto non sono note le tempistiche di ri-sottomissione della richiesta di rimborsabilità in Italia.

Tabella 30: Stima delle date di commercializzazione in Italia delle ATMP di recente immissione o più prossime al mercato incluse nel modello – patologie elencate per ordine di data di parere del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

#	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO	DATA CHMP (*STIMA)	GU (*STIMA)
1	ADA-SCID	Strimvelis (<i>CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano</i>)	H	Aprile 2016	Agosto 2016
		OTL-101 (<i>simoladagene autotemcel</i>)	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
2	Lesioni condrali	Spherox (<i>sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice</i>)	Approfondimento CTS	Maggio 2017	S1 2022*
3	Fistole perianali complesse da CD	Alofisel (<i>darvadstrocel</i>)	C	Dicembre 2017	ND**
4	Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	Kymriah (<i>tisagenlecleucel</i>)	H	Giugno 2018	Agosto 2019
		Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucel</i>)	Fase II	S2 2021	S2 2022
5	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	Kymriah (<i>tisagenlecleucel</i>)	H	Giugno 2018	Agosto 2019
		Yescarta (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)	H	Giugno 2018	Novembre 2019
		Liso-cel (<i>lisocabtagene maraleucel</i>)	Valutazione CAT	S2 2021*	S2 2022*
		TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Pivotal 2021	S1 2024*	S1 2025*
6	Distrofie retiniche	Luxturna (<i>voretigene neparvovec</i>)	Valutazione CPR	Settembre 2018	S1 2021*
		BIIB112 (<i>RPGR umano AAV8 veicolato</i>)	Fase II/III	S1 2023	S1 2024
7	β -talassemia	Zynteglo (<i>CD34+ autologhe codificanti βA-T87Q</i>)	Approfondimento CTS	Marzo 2019	S2 2021*
8	SMA 1	Zolgensma (<i>onasemnogene abeparvovec</i>)	Approfondimento CTS	Marzo 2020	S1 2021*
9	Mieloma multiplo	Ide-cel (<i>idecabtagene vicleucel</i>)	Valutazione CAT	S2 2021*	S2 2022*
		BCMA CAR-T (<i>ciltacabtagene autoleucel</i>)	Fase II	S1 2022	S1 2023
10	Leucodistrofia meta-cromatica (MLD)	OTL-200 (<i>CD34+ trasdotte con vettore per ARSA</i>)	Valutazione CAT	S1 2021*	S1 2022*
11	Deficit dell'enzima AADC	AAV-hAADC gene therapy (<i>eladocagene exuparvovec</i>)	Valutazione CAT	S1 2021*	S1 2022*
12	Linfoma mantellare (MCL)	Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucel</i>)	Valutazione CAT	S1 2021*	S1 2022*

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025):
MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

#	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO	DATA CHMP (*STIMA)	GU (*STIMA)
13	Emofilia A	Roctavian (<i>valoctocogene roxaparvovec</i>)	Valutazione CAT	S2 2021*	S2 2022*
		SPK-8011 (<i>FVIII umano AAV-LK03 veicolato</i>)	Fase III	S1 2023*	S1 2024*
14	Emofilia B	SPK-9001 (<i>fidanacogene elaparvovec</i>)	Fase III	S1 2022*	S1 2023*
		AMT-061 (<i>etranacogene dezaparvovec</i>)	Fase III	S1 2022*	S1 2023*
15	CALD	Lenti-D (<i>elivaldogene autotemcel</i>)	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
16	Glioblastoma	Gliovac (<i>ERC1671</i>)	Valutazione CAT	S2 2021*	S2 2022*
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	Yescarta (<i>axicabtagene ciloleucl</i>)	Fase II	S1 2021*	S2 2022*
		TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Pivotal 2021	S1 2024*	S1 2025*
18	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	OTL-103 (<i>CD34+ trasdotte con vettore per WAS</i>)	Fase II	S1 2022*	S1 2023*
19	Distrofia di Duchenne	SRP-9001 (<i>micro-distrofina AVV veicolata</i>)	Fase II	S1 2022*	S1 2023*
20	Leucemia linfocitica cronica (CLL)	TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Pivotal 2021	S1 2024*	S1 2025*

*Stima
**Non note le tempistiche di ri-sottomissione della richiesta di rimborsabilità
AADC: Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici; AAV: virus adeno-associato; ADA-SCID: Immunodeficienza Combinata Grave da Deficit di Adenosina Deaminasi; ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia; ARSA: arylsulfatase A; CALD: adrenoleucodistrofia cerebrale; CD: morbo di Crohn; DLBCL: linfoma diffuso a grandi cellule B; FVIII: fattore VIII della coagulazione; PMBCL: Primary mediastinal B-cell lymphoma; RPGR: retinitis pigmentosa GTPase regulator; SMA: atrofia muscolare spinale.

4.3. DIMENSIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET E TASSO DI TRATTAMENTO

Si assume un tasso di trattamento:

- 10% per le patologie con numero di pazienti superiore ai 1.000 in Italia, o per i quali esistono alternative terapeutiche, anche se meno efficaci o non risolutive (β -talassemia, fistole perianali complesse, emofilia, mieloma multiplo);
- 30% per patologie con numero di pazienti compreso tra 100 e 1000;
- 40% per patologie con numero di pazienti tra 30 e 100;
- 60% per le patologie con numero di pazienti inferiore a 30 (ADA-SCID, CALD, SMA1) ed elevata gravità di malattia.

Tali valori dipendono pertanto dalle stime della dimensione del target e dell'urgenza delle terapie. Si considera l'anno solare, pertanto il tasso è stato dimezzato nel caso di ATMP con lancio stimato nel secondo semestre degli anni.

Tabella 31: Stima della popolazione target e tasso di trattamento/anno (12 mesi). Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

#	PATOLOGIA	POPOLAZIONE TARGET	TASSO TRATTAMENTO	TARGET/ANNO
1	ADA-SCID	2	50%	1
2	Lesioni condrali	5.024	10%	502
3	Fistole perianali complesse da CD	1.012	10%	101
4	Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)	40	40%	16

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025):
MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

#	PATOLOGIA	POPOLAZIONE TARGET	TASSO TRATTAMENTO	TARGET/ANNO
5	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	700	30%	210
6	Distrofie retiniche con mutazione gene RPE65	70	30%	21
	Retinite pigmentosa X-linked con mutazione gene RPGR	255	30%	77
7	β-talassemia	1.200	10%	120
8	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1)	27	60%	16
9	Mieloma multiplo	1.800	10%	180
10	MLD	2	60%	1
11	Deficit dell'enzima AADC	60	40%	24
12	Linfoma mantellare recidivante/refrattario	80	40%	32
13	Emofilia A	1.850	10%	185
14	Emofilia B	314	30%	94
15	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	3	60%	2
16	Glioblastoma (glioma grado IV WHO)	482	30%	145
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	728	30%	218
18	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	13	60%	8
19	Distrofia di Duchenne	68	40%	27
20	Leucemia linfocitica cronica (CLL)	454	30%	136

4.4. COSTO/TRATTAMENTO PER PAZIENTE

Il costo del trattamento è stato stabilito grazie a fonti ufficiali o comunque dichiarazioni pubbliche:

1. Il prezzo *ex factory* di terapie già approvate, come pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al lordo di sconti nascosti o condizioni negoziali confidenziali. Dove più ATMP sono disponibili per la stessa indicazione, è stata impiegata la media dei prezzi, assumendo che le quote di mercato siano sovrapponibili.
2. Prezzi ufficiali in altri Paesi europei o US per farmaci non ancora rimborsati in Italia
3. Per le terapie di cui non sono disponibili fonti dedicati, si è usato il proxy di terapie già approvate con dati epidemiologici simili.

Tabella 32: Prezzi/trattamento inseriti nel modello e rationale. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

#	PATOLOGIA	COSTO DEL TRATTAMENTO (EX FACTORY LORDO)	RAZIONALE-FONTE
1	ADA-SCID	596.000 €	Prezzo GU Strimvelis
2	Lesioni condrali	11.031 €	Prezzo UK per paziente per impianto (10.000€) (155)
3	Fistole perianali complesse da CD	60.000 €	Prezzo rimborsato in Spagna
4	Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)	320.000 €	Prezzo GU Kymriah

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025):
MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

#	PATOLOGIA	COSTO DEL TRATTAMENTO (EX FACTORY LORDO)	RAZIONALE-FONTE
5	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
6	Distrofie retiniche	345.000 €	Prezzo rimborsato in Germania per occhio
7	β-talassemia	1,575 milioni € in 5 anni: 315.000 €/anno	Prezzo e condizioni US proposti dall'azienda (156)
8	SMA1	1,936 milioni € in 5 anni: 387.290 €/anno	Prezzo e condizioni US, proposto dall'azienda (tasso di cambio 0,91) (157)
9	Mieloma multiplo	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
10	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	596.000 €	Prezzo GU Strimvelis
11	Deficit dell'enzima AADC	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
12	Linfoma mantellare recidivante/refrattario	316.918 €	Prezzo Tecartus US (373.000 \$)
13	Emofilia A	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
14	Emofilia B	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
15	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	1,575 milioni € in 5 anni: 315.000 €/anno	Prezzo Zynteglo in US, essendo della stessa Azienda
16	Glioblastoma (glioma grado IV WHO)	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	327.000 €	Prezzo GU Yescarta
18	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	596.000 €	Prezzo GU Strimvelis
19	Distrofia di Duchenne	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
20	Leucemia linfocitica cronica (CLL)	323.500 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta

4.5. CONFRONTO DELLA SPESA 2019 PER CAR-T: PREVISIONE II REPORT VS. SPESA RAPPORTO OSMED 2019

Nel II report ATMP era stata stimata una spesa complessiva per le CAR-T (ALL e DLBCL) di 11,8 milioni di € (scenario con risposta al 50%) per il 2019 pari a circa 74 pazienti (4 in ALL e 70 in DLBCL), rispetto a quanto rilevato nel Rapporto OsMed 2019, che riporta una spesa di 1,2 milioni di € per le CAR-T. Osservando tali dati emerge che il valore reale di spesa è molto inferiore alle previsioni, per le seguenti ragioni:

1. Solo 1 CAR-T (Kymriah) è stata inclusa nell'analisi del Rapporto OSMED 2019, in quanto il rimborso di Yescarta è avvenuto soltanto a novembre 2019.
2. I tempi complessivi di selezione e qualificazione dei Centri, e di approvvigionamento, come illustrato nei capitoli precedenti, hanno allungato le tempistiche necessarie correlate all'adozione delle ATMP, determinando una riduzione dei pazienti trattati rispetto a quanto previsto.

Tuttavia, è importante sottolineare che il prezzo lordo stimato nel report è stato confermato dai prezzi pubblicati a seguito della conclusione delle negoziazioni.

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

Tabella 33: Confronto spesa 2019: previsione spesa Il Report vs. spesa Rapporto OSMED 2019

	ATMP	GU	INDICAZIONE	STIMA PAZIENTI TRATTATI	COSTO TRATTAMENTO	TOT SPESA
Stima Il Report ATMP	Kymriah	Agosto 2019	ALL, DLBCL	74 (ALL: 4, DLBCL: 70)	160.000 €	11,8** milioni
Rapporto OSMED 2019	Kymriah	Agosto 2019	ALL, DLBCL	20#	176.000 €##	1,2 milioni

**scenario con risposta al trattamento del 50%; #assunzione in funzione del prezzo di gara più basso trovato; ##prezzo gara Regione Puglia Determinazione DG n105 2019

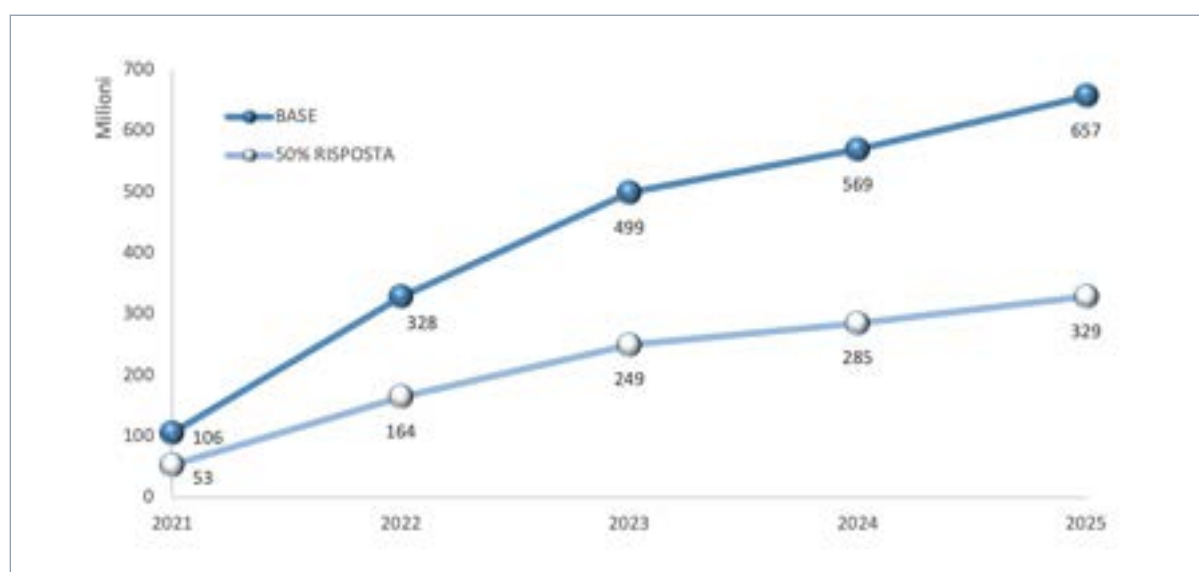
4.6. ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA DELLE ATMP PER IL PERIODO 2021-2025

Il modello proposto fornisce una previsione dell'andamento della spesa per ATMP a carico del SSN nel periodo 2021-2025. I valori sono espressi come fatturato ex-factory al lordo di sconti e condizioni negoziali. Accordi confidenziali e sconti non trasparenti non sono catturati dal modello. Seguendo in parte l'esempio delle CAR-T, dove il pagamento della terapia è condizionato al risultato, verranno presentati due scenari: (A) il 100% dei pazienti risponde alla terapia; (B) il 50% risponde alla terapia.

È importante sottolineare che per ciascuna area terapeutica il costo di trattamento con ATMP è stato calcolato su base annuale, tranne la β -talassemia e la SMA1, dove è stato adottato il modello già in essere negli US di pagamento dilazionato a 5 anni. Da considerare che Alofisel non è stato incluso nel modello, in quanto ancora non è noto quando verrà ri-sottomessa la richiesta di rimborsabilità.

L'analisi evidenzia un aumento progressivo della spesa di 5 volte dal prossimo anno al 2025, per lo scenario (A) passando da 106 milioni a 657 milioni, nello scenario (B) da 53 a 329 milioni €. I valori dello scenario A rappresentano una sovrastima di quello che sarà il reale impatto delle ATMP, data l'assunzione che tutti i pazienti rispondano a tutte le terapie, ma è più probabile che la spesa reale sarà contenuta all'interno dei due scenari.

Figura 11: Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2021-2025, scenario BASE-A e payment at result-B



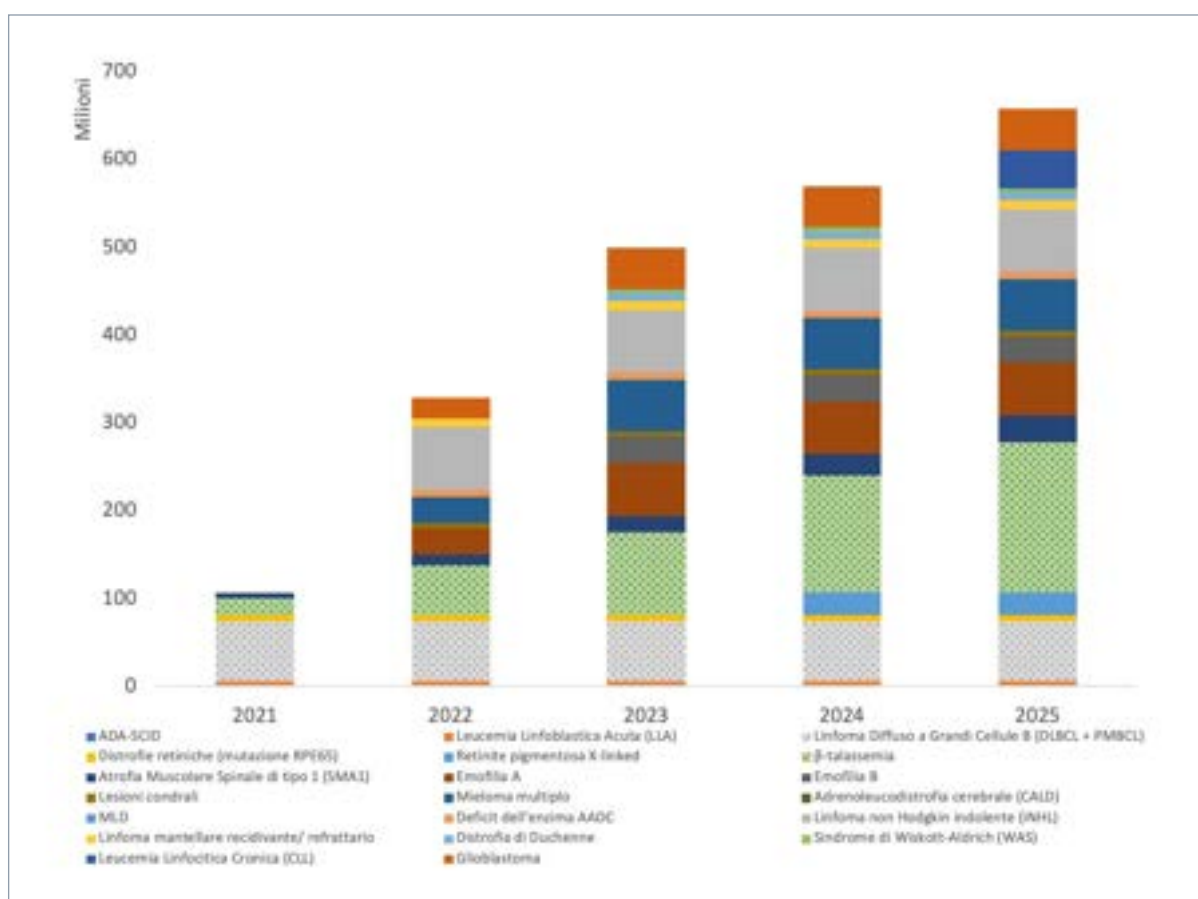
Come evidenziato anche nel precedente report, il 2021-2022 rappresenta il periodo di maggior crescita. Rispetto alle precedenti stime del Il report, l'accesso delle ATMP ha subito uno slittamento nel tempo,

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025): MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

probabilmente in parte per un rallentamento delle procedure valutative durante l'emergenza sanitaria del 2020. L'andamento esponenziale della curva è conseguente non soltanto all'accesso di nuove ATMP (o del pieno regime di terapie già in commercio), ma anche dal pagamento dilazionato che porta un vantaggio nei primi anni, ma anche un accumulo del debito nel tempo, fino a stabilizzarsi dopo 5 anni.

La *Tabella 33* e la *Tabella 34* mostrano il dettaglio della spesa complessiva per area terapeutica. Nel prossimo anno l'ambito più impattante sarà quello della beta-talassemia e del DLBCL-PMBCL, dato il maggior numero di pazienti potenzialmente candidabili rispetto a distrofie retiniche e SMA1 che invece saranno più contenute. È possibile che il reale impatto della β -talassemia sarà inferiore alla predizione per la negoziazione di criteri di prescrizione più restrittivi rispetto a quanto assunto nel modello, mentre nel 2022 si assisterà all'accesso di un ampio numero di ATMP, prevalentemente in oncematologia.

Figura 12: Rappresentazione grafica del dettaglio dei costi per lo scenario BASE (A) con un tasso di risposta al trattamento del 100%



4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025):
MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

Tabella 34: Dettaglio dei costi per lo scenario BASE (A) con un tasso di risposta al trattamento del 100%. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

SCENARIO BASE	2021	2022	2023	2024	2025
TOTALE	105.992.634	328.436.519	498.837.153	569.398.787	657.391.420
ADA-SCID	596.000	596.000	596.000	596.000	596.000
Lesioni condrali	-	5.537.376	5.537.376	5.537.376	5.537.376
Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)	5.120.000	5.120.000	5.120.000	5.120.000	5.120.000
DLBCL + PMBCL	67.935.000	67.935.000	67.935.000	67.935.000	67.935.000
Distrofie retiniche (mutazione RPE65)	7.245.000	7.245.000	7.245.000	7.245.000	7.245.000
Retinite pigmentosa X-linked	-	-	-	26.565.000	26.565.000
β-talassemia	18.900.000	56.700.000	94.500.000	132.300.000	170.100.000
SMA1	6.196.634	12.393.267	18.589.901	24.786.534	30.983.168
Mieloma multiplo	-	29.115.000	58.230.000	58.230.000	58.230.000
MLD	-	596.000	596.000	596.000	596.000
Deficit dell'enzima AADC	-	7.764.000	7.764.000	7.764.000	7.764.000
Linfoma mantellare recidivante/ refrattario	-	10.141.376	10.141.376	10.141.376	10.141.376
Emofilia A	-	30.085.500	59.847.500	59.847.500	59.847.500
Emofilia B	-	-	30.409.000	30.409.000	30.409.000
Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	-	630.000	630.000	630.000	630.000
Glioblastoma	-	23292000	46907500	46907500	46907500
Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	-	71.286.000	71.286.000	71.286.000	71.286.000
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	-	-	4.768.000	4.768.000	4.768.000
Distrofia di Duchenne	-	-	8.734.500	8.734.500	8.734.500
Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)	-	-	-	-	43.996.000

Figura 13: Rappresentazione grafica del dettaglio dei costi per lo scenario payment at results (B) assumendo un tasso di risposta al trattamento del 50%

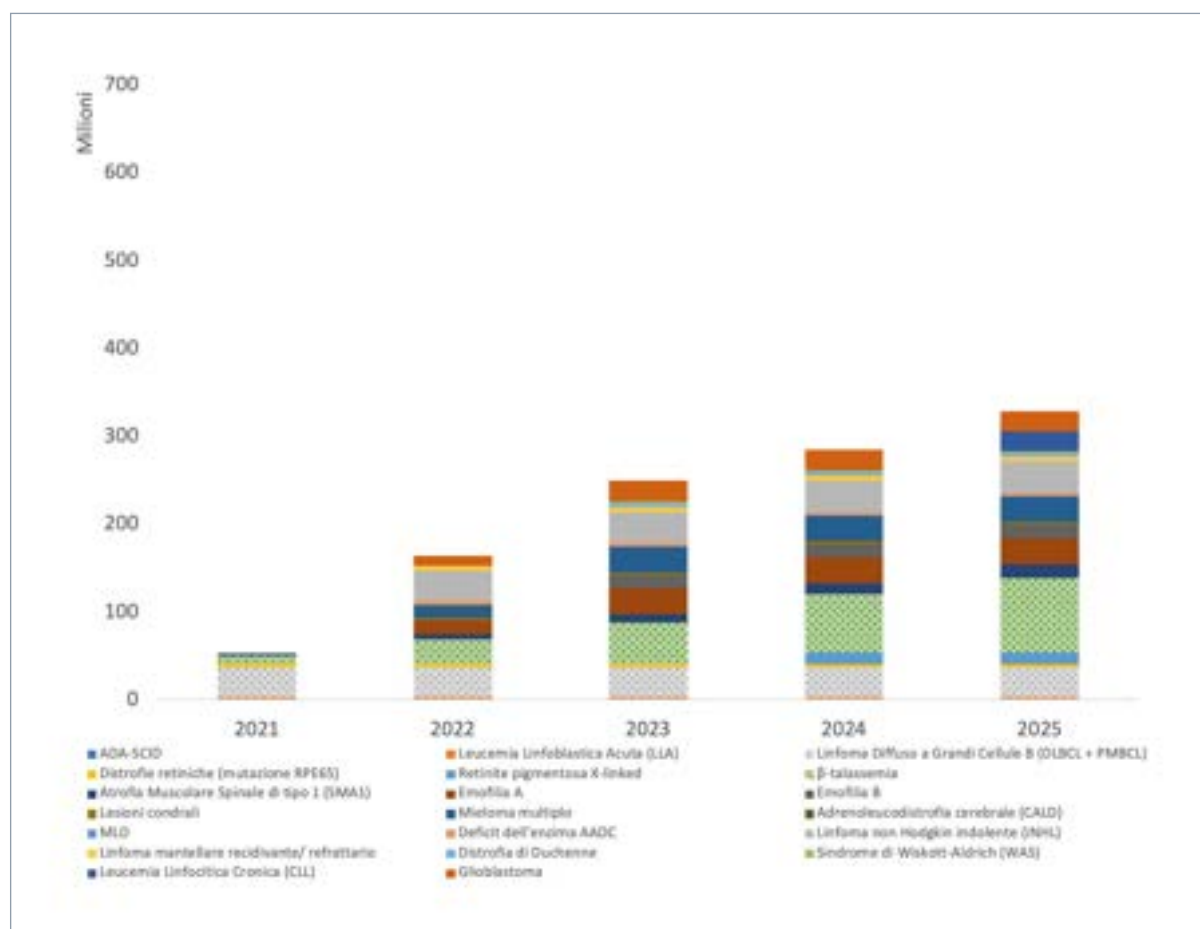


Tabella 35: Dettaglio dei costi per lo scenario payment at results (B) assumendo un tasso di risposta al trattamento del 50%. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

SCENARIO PAYMENT AT RESULT	2021	2022	2023	2024	2025
TOTALE	52.996.317	164.218.260	249.418.577	284.699.393	328.695.710
ADA-SCID	298.000	298.000	298.000	298.000	298.000
Lesioni condrali	-	2.768.688	2.768.688	2.768.688	2.768.688
Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)	2.560.000	2.560.000	2.560.000	2.560.000	2.560.000
DLBCL + PMBCL	33.967.500	33.967.500	33.967.500	33.967.500	33.967.500
Distrofie retiniche (mutazione RPE65)	3.622.500	3.622.500	3.622.500	3.622.500	3.622.500
Retinite pigmentosa X-linked	-	-	-	13.282.500	13.282.500

4. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2021-2025):
MODIFICHE RISPETTO AI REPORT PRECEDENTI

SCENARIO PAYMENT AT RESULT	2021	2022	2023	2024	2025
β-talassemia	50.000	28.350.000	47.250.000	66.150.000	85.050.000
SMA1	3.098.317	6.196.634	9.294.950	12.393.267	15.491.584
Mieloma multiplo	-	14.557.500	29.115.000	29.115.000	29.115.000
MLD	-	298.000	298.000	298.000	298.000
Deficit dell'enzima AADC	-	3.882.000	3.882.000	3.882.000	3.882.000
Linfoma mantellare recidivante/ refrattario	-	5.070.688	5.070.688	5.070.688	5.070.688
Emofilia A	-	15.042.750	29.923.750	29.923.750	29.923.750
Emofilia B	-	-	15.204.500	15.204.500	15.204.500
Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	-	-	315.000	315.000	315.000
Glioblastoma	-	-	23453750	23453750	23453750
Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	-	-	35.643.000	35.643.000	35.643.000
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	-	-	2.384.000	2.384.000	2.384.000
Distrofia di Duchenne	-	-	4.367.250	4.367.250	4.367.250
Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)	-	-	-	-	21.998.000

Il modello presenta dei limiti:

- Benché sia stata condotta un'analisi accurata nell'identificazione delle ATMP più rilevanti, queste non sono esaustive della pluralità di ATMP in fase di sviluppo.
- Esiste incertezza legata alle assunzioni della durata della valutazione in EMA e AIFA, ad esempio, la valutazione in AIFA di Luxturna si sta protraendo ben oltre i 12 mesi.
- I prezzi Ex-Factory stimati non tengono conto di scontistiche non trasparenti e sono in molti casi delle proxy
- Non viene considerato dal modello il risparmio per una riduzione di trattamento con terapie convenzionali e *Standard of Care*.

Si segnala che nel secondo report per il 2021 era prevista una spesa lorda complessiva pari a 211 milioni di €, mentre la proiezione attuale è di 106 milioni di € (circa 50% meno). Lo scostamento è in parte dovuto al: i) mancato ingresso nel mercato di alcune ATMP, tra cui ATIR-101 nella prevenzione del *Graft versus Host Disease* a seguito del parere negativo di EMA; ii) al protrarsi di procedure, es. Luxturna e iii) al fatto che la richiesta di riclassificazione per Alofisel non risulta ad oggi ancora sottomessa.

5. PROPOSTE DELL'ATMP FORUM

Il gruppo di lavoro propone i seguenti punti di discussione:

1. Sfruttare i finanziamenti europei per inserire le ATMP nei progetti di innovazione da finanziare su base strutturale nella pianificazione sanitaria
2. Definire modelli di pagamento su più anni, che rendano le ATMP sostenibili per il SSN e possano prevedere *payment at result* su più annualità, prevedendo un adeguamento dei finanziamenti (finanziamento *ad hoc* per investimenti) e delle modalità di contabilizzazione nel caso in cui non sia possibile qualificare la spesa per le terapie avanzate come spesa per investimenti
3. Predisporre un *early dialogue* tra Aziende e AIFA prima della sottomissione del dossier, al fine di poter discutere di concerto e chiarire direttamente eventuali dubbi e criticità su tematiche come, ad esempio, esiti clinici, *outcome*, *durability* dell'effetto terapeutico, comparatori ecc. Questo permetterebbe alle Aziende di sottomettere una domanda di rimborso e prezzo già inclusiva di tutte le informazioni che occorrono ad AIFA per una valutazione obiettiva, evitando il prolungarsi della procedura.
4. Implementare sistemi di valutazione, incluse le evidenze di costo efficacia, che rispecchino i benefici e gli eventi evitati nel lungo periodo, tipici di questi tipi di farmaci
5. Incentivare il rapporto pubblico-privato che ha già dimostrato dare ottimi risultati per arrivare a nuove terapie
6. Pianificare in anticipo, insieme alle Regioni, un modello organizzativo, che tenga conto della gestione delle relazioni interaziendali e dei cambiamenti organizzativi interni alle aziende sanitarie apportati dalle ATMP, capitalizzando l'eccellenza delle strutture esistenti e tutte le professionalità coinvolte e impattate dalle stesse

6. EXECUTIVE SUMMARY

Il terzo report ATMP FORUM illustra i fatti principali avvenuti in Europa e in Italia nel mondo delle ATMP nel periodo novembre 2019-ottobre 2020, un anno molto particolare per l'impatto del COVID. Alcune sessioni del report includono un aggiornamento dei dati dei precedenti rapporti (analisi dell'accesso nei principali Paesi Europei, delle ATMP in sviluppo, di impatto delle ATMP sulla spesa), altre contengono nuove ricerche condotte dall'ATMP Forum (indagine sull'impatto organizzativo delle ATMP).

VALUTAZIONE DELLE ATMP PER L'ACCESSO E STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

La letteratura dell'ultimo anno concorda che le ATMP non presentino caratteristiche tali da giustificare un percorso differenziato di valutazione per l'accesso e un modello specifico di valutazione di impatto economico. Date però le loro caratteristiche, la letteratura suggerisce di:

- rafforzare il più possibile le evidenze in fase pre-marketing;
- sviluppare più conoscenza sulle patologie target;
- creare sistemi di dialogo anticipato con gli stakeholder del settore;
- affrontare in modo più sistematico i problemi che con maggiore frequenza si incontrano per tali evidenze (ad esempio, confronto con dati storici in presenza di studi a braccio singolo);
- utilizzare, qualora utili, valutazioni *post-marketing* per consolidare le evidenze sul profilo di efficacia e di rischio e di agganciare a tali valutazioni eventuali accordi di rimborso totalmente o parzialmente condizionato agli effetti del farmaco nella pratica clinica;
- usare valori-soglia anche per l'impatto sul *budget*;
- prevedere l'applicazione di sistemi di pagamento rateizzato e di creare le condizioni affinché tale applicazione non sia problematica sotto il profilo operativo.

Ad oggi, EMA ha approvato 15 ATMP, di cui 10 hanno Marketing Authorization (MA) attiva (Holoclar, Imlygic, Strimvelis, Spherox, Alofisel, Kymriah, Yescarta, Luxturna, Zynteglo e Zolgensma), mentre 5 sono state ritirate dal commercio (Zalmoxis, Provenge, ChondroCelect, Glybera e Maci). Delle 10 ATMP con MA, 9 sono rimborsate in Germania, 7 sono raccomandate in Inghilterra, 4 sono rimborsate in Francia e Italia e 3 sono rimborsate in Spagna. Ad eccezione della Francia, in tutti i Paesi è stato negoziato almeno un accordo di rimborso condizionato e/o uno sconto rispetto al prezzo, per l'accesso di almeno una ATMP. Al momento è stato applicato un solo accordo di rimborso rateizzato in più anni (Zynteglo in Germania), comunque agganciato ad una verifica dell'impatto clinico del farmaco. Sono poi ancora rari interventi strutturati sul finanziamento degli ospedali per l'erogazione delle prestazioni associate alle ATMP.

ACCESSO DELLE ATMP A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE E LORO IMPATTO ORGANIZZATIVO

Accesso nazionale e regionale

Con riferimento alle due CAR-T, l'intero processo di valutazione AIFA è durato 9,6 mesi per Kymriah e 12,6 mesi per Yescarta, valori simili alle tempistiche note per altri farmaci. Per entrambe, la valutazione in CTS è stata aperta a ottobre 2018 ed è durata 4,8 mesi, mentre la negoziazione con il CPR è stata più lunga di circa 3 mesi per Yescarta.

Le CAR-T rappresentano una novità nella negoziazione sia per l'introduzione del **payment at result** come meccanismo di rimborso condizionato al successo terapeutico con un sistema di pagamento particolare, sia per la definizione di criteri minimi obbligatori per la selezione dei Centri prescrittori (certificazione del Centro Nazionale Trapianti, accreditamento JACIE, presenza dell'unità di Terapia Intensiva e rianimazione e di un team multidisciplinare). Dopo la selezione, è necessario che le Aziende produttrici qualifichino il Centro prima di procedere all'utilizzo del farmaco.

Ad oggi, i Centri prescrittori CAR-T selezionati sono 43, non tutti ancora qualificati, distribuiti in maniera eterogenea sul territorio italiano, in quanto al momento della redazione del presente rapporto sono 15 le

Regioni che non hanno selezionato i Centri e il numero di Centri/Regione varia da 1 a 13.

Il percorso delle CAR-T gestito dal SSN

Le terapie CAR-T hanno richiesto una riorganizzazione dei Centri e necessitano dell'individuazione di nuovi strumenti per una corretta gestione, in termini di implementazione delle strutture, setting di procedure standard, formazione del personale, come richiesto per l'accreditamento JACIE e dalle stesse Aziende per la qualificazione del Centro. La creazione di un team multidisciplinare dedicato ha portato alla concretizzazione di modelli di coordinamento sistematici tra le varie figure coinvolte nella gestione del paziente in toto, quali farmacisti ospedalieri, ematologi, specialisti di terapia intensiva, neurologi, infettivologi, cardiologi e responsabili del Centro trasfusionale e del laboratorio di crioconservazione. L'intero percorso del paziente trattato con le CAR-T esige una revisione delle attività sia dei medici sia dei farmacisti ospedalieri per la gestione delle risorse umane ed economiche. Nel caso del farmacista ospedaliero occorre un'adeguata definizione dei ruoli, degli spazi e dei meccanismi di coordinamento con i vari dipartimenti. I medici prescrittori, oltre ad affrontare la sfida di queste nuove terapie dal punto di vista clinico, devono gestire anche le attività di monitoraggio e rendicontazione. Emerge, infatti, un forte bisogno di implementazione del personale e di un programma di pianificazione delle risorse necessarie, basato su un dato reale circa il numero di pazienti eleggibili al trattamento.

Survey dell'ATMP Forum: impatto organizzativo delle ATMP

Il Terzo Report ATMP include i risultati di una ricerca *ad hoc* sulla valutazione di impatto organizzativo delle ATMP nelle nove principali Regioni (Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia, Sicilia). Non hanno risposto alla *survey* Veneto, Puglia e Sicilia. In particolare, sono stati indagati (i) i modelli regionali messi in atto per consentire l'accesso alle ATMP, con riferimento nello specifico alle CAR-T, (ii) gli effetti di COVID-19 su arruolamento e gestione dei pazienti per il trattamento con le CAR-T, (iii) l'eventuale esistenza di piani specifici per la gestione delle terapie avanzate prossime al mercato.

Cinque delle sei regioni rispondenti (Piemonte, Lombardia, Toscana, Lazio e Campania) hanno introdotto modelli organizzativi simili con la creazione di centri indipendenti (con team professionali però molto diversi) e gestione dei *referral* in caso di concentrazione dei casi in un unico Centro (Campania) e coordinamento regionale (Lombardia). In Emilia-Romagna è stato introdotto, invece, un modello Hub & Spoke. La *survey* ha evidenziato problematiche di qualificazione dei Centri. Le principali complessità derivano dall'adeguamento alle norme richieste di *quality assurance*, dalla disponibilità di infrastrutture (es. catena di conservazione con azoto liquido) e dalla possibilità di creare un team multidisciplinare. Sono emersi modelli diversi di gestione della mobilità dei pazienti: in Emilia-Romagna il farmaco per il paziente extra-regione viene acquistato dal Centro regionale, che poi chiede il rimborso alla ASL di provenienza del paziente; nella Regione Lazio il farmaco viene acquistato dalla Regione di provenienza del paziente; in Piemonte e Lombardia sono stati definiti e/o sono in fase di definizione accordi *ad hoc* con le Regioni di provenienza dei pazienti. Non sono emerse particolari criticità legate all'applicazione del payment at result, se non per la compilazione dei registri, data la necessità di una formazione *ad hoc* e la mancanza di personale. Inoltre, è stata sollevata la necessità di un DRG che copra tutti i costi associati alla terapia CAR-T. Diverse sono le poi le criticità di gestione delle CART-T per effetto di Covis-19. Nei 9 centri oggetto di un'analisi specifica a livello aziendale, due hanno sospeso i trattamenti durante l'emergenza, in quattro vi sono stati dei rallentamenti e solo in tre non si è assistito ad alcun rallentamento nell'accesso alle terapie.

ATMP, SCENARI FUTURI ED ESPERIENZE PASSATE

Rispetto al precedente report il numero di ATMP in valutazione da parte del CAT è triplicato, ma delle 2 ATMP in valutazione nel 2019, solamente una ha ottenuto la MA, mentre per l'altra (ATIR101) il parere del CHMP è stato negativo. Questo caso di insuccesso, unito al ritiro dal mercato di Zalmoxis per motivi

commerciali e al fallimento dello studio clinico per SAR422459, denota l'elevato rischio di fallimento che hanno le ATMP in tutte le fasi della loro vita.

MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI

Sono state inserite nel modello 20 patologie per 24 ATMP. Rispetto al precedente report, sono 8 le nuove ATMP (Spherox, Tecartus, Gliovac, BIIB112, AMT-061, BCMA CAR-T, OTL-103 e TAK-007). Rispetto al 2019, alcune aree sono state cancellate a causa del fallimento e ritiro dal commercio di alcune terapie.

L'aggiornamento del modello di previsione di spesa, specifica per le ATMP per l'orizzonte temporale 2021-2025 e nella prospettiva SSN, ha stimato un aumento progressivo della spesa di 5 volte dal prossimo anno al 2025, per lo scenario (A-full price) passando da 106 milioni a 657 milioni, per lo scenario (B-payment at result) da 53 a 329 milioni €.

Rispetto alle stime del II report, l'accesso delle ATMP ha subito uno **slittamento nel tempo**. Nel secondo report per il 2021 era prevista una spesa lorda complessiva pari a 211 milioni di €, mentre la proiezione attuale è di 106 milioni di € (circa 50% meno).

Per l'anno 2019, nel II report ATMP (in cui si stimava inizio di impiego dei farmaci da luglio 2019) era stata stimata una spesa complessiva per le CAR-T di 11,8 milioni, mentre il Rapporto OsMed 2019 ha rilevato una spesa di **1,2 milioni di €**, delta legato appunto al ritardo di inizio terapia rispetto alle stime del gruppo, dimostrando come le stime indicative siano ampiamente conservative rispetto al reale.

PROPOSTE DELL'ATMP FORUM






Le ATMP rappresentano un'opportunità di trattamento unico per i pazienti, ma per la complessità necessitano che il SSN si strutturi in modo adeguato per apportare i cambiamenti necessari ad adottare in modo efficiente un nuovo modello organizzativo e opzioni terapeutiche che sono destinate a cambiare la vita dei pazienti.

Le proposte dell'ATMP FORUM sono le seguenti:






1. Sfruttare i finanziamenti europei per inserire le ATMP nei progetti di innovazione da finanziare su base strutturale nella pianificazione sanitaria
2. Definire modelli di pagamento su più anni, che rendano le ATMP sostenibili per il SSN, e possano prevedere *payment at result* su più annualità, prevedendo un adeguamento dei finanziamenti (finanziamento *ad hoc* per investimenti) e delle modalità di contabilizzazione nel caso in cui non sia possibile qualificare la spesa per le terapie avanzate come spesa per investimenti
3. Predisporre un early dialogue tra Aziende e AIFA prima della sottomissione del dossier di P&R, al fine di includere le informazioni necessarie ed evitare tempi lunghi di valutazione
4. Implementare sistemi di valutazione, incluse le evidenze di costo efficacia, che rispecchino i benefici e gli eventi evitati nel lungo periodo, tipici di questi tipi di farmaci
5. Incentivare il rapporto pubblico-privato che ha già dimostrato dare ottimi risultati per arrivare a nuove terapie
6. Pianificare in anticipo, insieme alle Regioni, un modello organizzativo, che tenga conto della gestione delle relazioni interaziendali e dei cambiamenti organizzativi interni alle aziende sanitarie apportati dalle ATMP, capitalizzando l'eccellenza delle strutture esistenti e tutte le professionalità coinvolte e impattate dalle stesse

ALLEGATO 1: QUADRO ANALITICO SULL'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI






Tabella 36: Quadro analitico sull'accesso delle ATMP nei principali Paesi Europei

ATMP					
HOLOCLAR					
Status	✓ H	✓	✓	✓	✗
Data decisione	Determina 03.02.2017, GU n.46 del 24.02.2017	NICE final appraisal document 07.07.2017	Opinione CT 20.07.16	05.03.2015	-
Pazienti candidabili	-	-	80	-	-
Prezzo	€ 95.000	£ 80.000 (€ 88.993) / Occhio	DRG	DRG	-
Accordi negoziali	Payment by result, registro di monitoraggio	Sconto confidenziale PAS	-	-	-
Note	-	STA, Restricted target population	SMR importante, ASMR IV	Non è stato soggetto alla valutazione dell'AMNOG, in quanto considerato nuovo metodo di trattamento (§§ 135 Abs. 1 und/oder 137c SGB V). È pertanto rimborsato come DRG. NUB 4, 13 ospedali richiedenti	Commercializzato nel mercato privato
IMLYGIC					
Status	Non sottomesso	✓	Non sottomesso	✓	✗
Data decisione	-	NICE Final appraisal document 09.08.2016	-	Immissione sul mercato 15.06.2016 Chiusura AMNOG 15.12.2016	-
Pazienti candidabili	-	10-15% dei pazienti con melanoma non operabile	-	375-670	-
Prezzo	-	£ 1.670/flacone (€ 1.858)	-	Lauertaxe al momento del lancio: 2.398,50€ Negoziazione del prezzo secondo Lauertaxe: 1.220,52	-
Accordi negoziali	-	Sconto confidenziale PAS	-	-	-
Note	-	STA	-	NUB 1, 204 ospedali richiedenti	-
STRIMVELIS					
Status	✓ H	✓	Non sottomesso	Non valutato	✗






ALLEGATO 1: QUADRO ANALITICO SULL'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP					
Data decisione	Determina 26.07.2016, GU n.178 del 01.08.2016	NICE Final appraisal document 28.12.2017	-	-	-
Pazienti candidabili	-	3	-	-	-
Prezzo	€ 594.000	€ 594.000	-	-	-
Accordi negoziali	Payment by result registro di monitoraggio	-	-	-	-
Note	Riconoscimento dell'innovatività (scaduto)	NHS rimborsa anche il ricovero e trattamento in Italia; HST	-	-	-
SPHEROX					
Status	• in valutazione CTS	✓	• in valutazione CTS	✓	✗
Data decisione	-	NICE Final appraisal document 12.01.2018	-	06.07.2017	-
Pazienti candidabili	-	-	-	-	-
Prezzo	-	£ 10.000 (€ 11.124) / paziente con sconto	-	DRG	-
Accordi negoziali	-	-	-	-	-
Note	-	Il costo è comprensivo del costo delle cellule e del trasporto. Il costo può variare in funzione degli sconti di approvvigionamento negoziati, STA	-	Non è stato soggetto alla valutazione dell'AMNOG in quanto considerato nuovo metodo di trattamento (§§ 135 Abs. 1 und/oder 137c SGB V). È pertanto rimborsato come DRG. NUB 2, 1 ospedale richiedente	-
ALOFISEL					
Status	✗ C	✗	✓	✓	✓
Data decisione	GU n.234 del 08.10.2018	NICE Final appraisal document 01.11.2018	Opinione CT 06.02.2019 (158, 159); Journal officiel électronique authentifié n° 0011 du 14/01/2020	Immissione sul mercato 01.06.2018 Chiusura AMNOG 22.11.2018.	08/02/2019
Pazienti candidabili	-	-	650	90-230	-
Prezzo	-	£ 54.000/trattamento (prezzo sottomesso, € 60.083)	€ 54.000	-	€ 60.000/trattamento

ALLEGATO 1: QUADRO ANALITICO SULL'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP					
Accordi negoziati	-	-	-	-	Payment at result
Note	-	-	SMR importante, ASMR IV	NUB 1, 53 ospedali richiedenti	-
KYMRIAH					
Status	✓ H	✓	✓	✓	✓
Data decisione	Determina 07.08.2019, GU n.188 del 12.08.2019	NICE Final appraisal document ALL: 16.11.2018 DLBCL: 01.02.2019	Opinione CT 12.12.2018 Journal officiel électronique authentifié n° 0299 du 26/12/2019 (158)	Immissione sul mercato 15.09.2018. Chiusura AMNOG 07.03.2019. Validità della decisione: 15.03.2020.	25.02.2019
Pazienti candidabili	-	ALL: 25-30 DLBCL: 200	50 (ALL) 650 (DLBCL)	440-700	-
Prezzo	€ 320.000	£ 282.000 (€ 313.766)	€ 297.666	Lauertaxe al momento del lancio: € 320.000; Lauer-Taxe al 1° settembre 2020: € 275.000	€ 320.000
Accordi negoziati	DLBCL: sconto confidenziale, payment at result (all'infusione, a 6 e 12 mesi), registro di monitoraggio ALL: payment at result (all'infusione, a 6 e 12 mesi), registro di monitoraggio	Sconto confidenziale Restrizione sui volumi	-	Outcome-based MEA con alcune assicurazioni	Payment at result (entrambe le indicazioni) DLBCL: 160.000€ al momento dell'infusione e 160.000 € dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa. ALL: 185.000 € al momento dell'infusione e 135.000 € dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa.
Note	Innovatività per entrambe le indicazioni. Definiti dei criteri minimi per l'accreditamento dei Centri	Inserito nel Cancer Drug Fund (MAA, CAA) STA	ATU, SMR importante, ASMR IV (DLBCL) e III (ALL) Supplemento di 15.000€ al DRG	Beneficio non quantificabile, rivalutazione dopo 1 anno NUB 1 sia per la raccolta di cellule T (1 centro richiedente per tutte le CAR-T) che per la somministrazione (90 ospedali richiedenti per tutte le CAR-T)	-
YESCARTA					
Status	✓	✓	✓	✓	✓
Data decisione	Determina 04.11.2019, GU n.264 del 11.11.2019	NICE Final appraisal document 07.12.2018	Opinione CT 05.12.2018; Journal officiel électronique authentifié n° 0161 du 13/07/2019 (158)	Immissione sul mercato 01.11.2018. Chiusura AMNOG 02.05.2019. Validità della decisione: 15.05.2022.	01.07.2019

ALLEGATO 1: QUADRO ANALITICO SULL'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP					
Pazienti candidabili	-	200	650	475-709	-
Prezzo	€ 327.000	Confidenziale	€ 327.000	Lauertaxe al momento del lancio: € 327.000	€ 327.000
Accordi negoziali	sconto confidenziale, <i>payment at result</i> a 180, 270 e 365 giorni	Sconti confidenziali	-	Outcome-based MEA con alcune assicurazioni	MEA a livello nazionale, confidenziale <i>payment at result</i> : € 118.000 prima tranche, seconda tranche € 209.000 (160)
Note	Innovatività. Definiti dei criteri minimi per l'accREDITamento dei Centri	Inserito nel Cancer Drug Fund (MAA, CAA) STA	ATU SMR importante ASMR III Supplemento di 15.000€ al DRG	Beneficio non quantificabile (rivalutazione dopo 3 anni) NUB 1 sia per la raccolta di cellule T (1 centro richiedente per tutte le CAR-T) che per la somministrazione (90 ospedali richiedenti per tutte le CAR-T)	-
LUXTURNA					
Status	• in valutazione CTS	✓	✓	✓	• In valutazione (161)
Data decisione	-	NICE Final appraisal document 04.09.2019	Opinione CT 03.04.2019	Immissione sul mercato 15.04.2019 Chiusura AMNOG 17.10.2019 Validità della decisione 31.12.2021	-
Pazienti candidabili	-	86	34-171	100 - 530	-
Prezzo	-	£ 613,410 (€ 682.673)	• Negoziazione in corso	Lauertaxe al momento del lancio: € 821.100	-
Accordi negoziali	-	Sconto confidenziale	-	-	-
Note	-	HST	ATU, SMR importante, ASMR II	possibile beneficio aggiunto considerevole; NUB 1, 65 centri richiedenti	-
ZYNTEGLO					
Status	• in valutazione CTS	• In valutazione (162)	✓ (rimborso 12-34 anni)	✓	• In valutazione (163)

ALLEGATO 1: QUADRO ANALITICO SULL'ACCESSO DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP					
Data decisione	-	-	Opinione CT 18.03.2020	Immissione sul mercato 15.11.2019 Chiusura AMNOG 14.05.2020 Validità della decisione: 15.05.2020	-
Pazienti candidabili	-	-	75	50	-
Prezzo	-	-	In corso	€ 1.874.250	-
Accordi negoziali	-	-	-	€ 315.000 up front e 4 rate di pagamento annuali (at result) (164, 165)	-
Note	-	STA	SMR importante, ASMR III	Beneficio aggiunto non quantificabile	-
ZOLGENSMA					
Status	• in valutazione CTS	• in valutazione CTS (166)	• in valutazione CTS	✓	• in valutazione CTS (167)
Data decisione	-	-	-	Immissione sul mercato 01.07.2020 Chiusura AMNOG metà dicembre 2020	-
Pazienti candidabili	-	-	-	ND	-
Prezzo	-	-	-	ND	-
Accordi negoziali	-	-	-	ND	-
Note	-	HST	ATU (168)	-	-

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

BIBLIOGRAFIA

1. www.atmpforum.com servizi_documenti_ATMPForum_available from: https://www.atmpforum.com/media/com_atmp/DOC_20191030091802.pdf.
2. European Medicines Agency. ChondroCelect (characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins). [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect>].
3. European Medicines Agency. Glybera (alipogene tiparvovec) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>].
4. European Medicines Agency. Maci (matrix-applied characterised autologous cultured chondrocytes) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mac>].
5. European Medicines Agency. Provenge (autologous peripheral-blood mononuclear cells activated with prostatic acid phosphatase granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (sipuleucel-T)) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provenge>].
6. European Medicines Agency. Holoclar (ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>].
7. European Medicines Agency. Imlygic (talimogene laherparepvec) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imlygic>].
8. European Medicines Agency. Strimvelis (autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>].
9. European Medicines Agency. Zalmoxis (allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (LNGFR) and the herpes simplex I virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2)) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zalmoxis>].
10. European Medicines Agency. Spherox (spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spherox>].
11. European Medicines Agency. Alofisel (darvadstrocel) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel>].
12. European Medicines Agency. Kymriah (tisagenlecleucel) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah#>].
13. European Medicines Agency. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>].
14. European Medicines Agency. Luxturna (voretigene neparvovec) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>].
15. European Medicines Agency. Zynteglo (Autologous CD34+ cells encoding A-T87Q-globin gene) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>].
16. European Medicines Agency. Zolgensma (onasemogene abeparvovec) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>].
17. Renske M, Iten Ham, Olaf H, Klungel, Hubert G.M, Leufkens, Geert W.J, Frederix. A Review of Methodological Considerations for Economic Evaluations of Gene Therapies and Their Application in Literature. Value Health 2020 Sep;23(9):1268-1280.
18. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. The European Journal of Health Economics 2020, 21, 311-320.
19. Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J et al, HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. Eur J Health Econ. 2020 Aug 13.
20. Angelis A, Naci H, Hackshaw A. Recalibrating Health Technology Assessment Methods for Cell and Gene Therapies. Pharmacoeconomics, 2020 Sep 22.
21. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolcott N, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. Health Technol Assess. 2017;21(7):1-204.
22. Ramanayake S, Bilmon I, Bishop D, et al. Low-cost generation of good manufacturing practice-grade CD19-specific chimeric antigen receptor-expressing T cells using piggyBac gene transfer and patient-derived materials. Cytotherapy. 2015;17:1251-67.
23. Zhu F, Shah N, Xu H, et al. Closed-system manufacturing of CD19 and dual-targeted CD20/19 chimeric antigen receptor T cells using the CliniMACS Prodigy device at an academic medical center. Cytotherapy. 2018;20:394-406.
24. Panteli D, Aricx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. Health Syst Transit. 2016 Oct;18(5):1-122.
25. Dabbous M, Chachoua L, Caban A, Toumi M, Managed Entry Agreements: Policy Analysis From the European Perspective, Value Health 2020, 23(4):425-433.
26. Zampiroli Dias C, Godman B, Gargano LP et al, Integrative Review of Managed Entry Agreements: Chances and Limitations Pharmacoeconomics 2020, Jul 31.
27. Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P. Risk sharing in managed entry agreements: A review of the Swedish experience. Health Policy 2020, 124(4):404-410.
28. Makady A, van Veelen A, de Boer A, et al. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. Health Policy 2019, 123(3):267-274.
29. Neyt M, Gerkens S, San Miguel L. An evaluation of managed entry agreements in Belgium: A system with threats and (high) potential if properly applied. Health Policy 2020, 124(9):959-964.
30. Gamba S, Pertile P, Vogler S. The impact of managed entry agreements on pharmaceutical prices. Health Econ, 2020, Jul 6.
31. Bollettino SIFO. Managed Entry Agreements: procedura di rimborso [Available from: http://www.bollettinosifo.it/php?v=2598&a=26748&l=329644&f=allegati/02598_2016_06/fulltext/07_Ext%20Lege.pdf].
32. 1. Elenchi farmaci innovativi fondi Legge Bilancio2017_25.08.2020.
33. <https://www.ebmt.org/accreditation/jacie-standards>.
34. Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare <http://www.gitmo.it>
35. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. EMBO Mol Med. 2017;9(6):737-40.
36. European Medicines Agency. Strimvelis - Summary of product characteristics [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526134818/anx_134818_it.pdf].
37. DETERMINA 26 luglio 2016 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Strimvelis». (Determina n. 1028/2016). (16A05546) (GU Serie Generale n.178 del 01-08-2016) [Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/08/01/16A05546/sg>].
38. ClinicalTrials.gov. OTL-101 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=OTL-101&cntry=&state=&city=&dist=>].
39. Orchard Therapeutics. Adenosine deaminase severe combined immunodeficiency (ADA-SCID) [Available from: <https://www.orchard-tx.com/disease-areas-and-pipeline/medical-professionals/primary-immune-deficiencies>].
40. Telethon. ADA-SCID [Available from: <http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/ada-scid>].
41. Humanitas. Lesioni della cartilagine (o lesioni condrali) [Available from: <https://www.humanitas-sanpao.it/malattie/lesioni-della-cartilagine-o-lesioni-condrali/>].
42. European Medicines Agency. Spherox - Summary of product characteristics [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spherox-epar-product-information_it.pdf].
43. Esiti Settore HTA ed economia del farmaco CTS del 14, 15 e 16 Ottobre 2020 [Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1234030/Esiti_CTS_del_14-15-16_ottobre-2020_HTA.pdf/a527e5b1-fa0-2df9-2b4c-68c1f15f2364].
44. Christian Carulli. Il trattamento delle lesioni cartilaginee. 2011 [Available from: <https://www.medicinadellospor.it/wp-content/uploads/convegno-prevenzione-movimento-trattamento-lesione-cartilaginee-carulli-2011.pdf>].
45. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2018. Ministero della Salute (Giugno 2019) [Available from: http://www.salute.gov.it/mgs/C_17_pubblicazioni_2898_allegato.pdf].
46. Dailey FE, Turse EP, Naseer M, Bragg JD, Tahan V. Review of stem cells as promising therapy for perianal disease in inflammatory bowel disease. World J Transplant. 2018;8(4):97-101.
47. European Medicines Agency. Alofisel - Summary of Product Characteristics [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_en.pdf].
48. DETERMINA 17 settembre 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Alofisel». (Determina n. 1438/2018). (18A06269) (GU Serie Generale n.234 del 08-10-2018) [Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-10-08&atto.codiceRedazionale=18A06269&isAnonimo=false&normativo=false&tipoVigenza=originario&tipoSerie=serie_generale¤tPage=1].
49. Di Domenico Antonio R, Cappai G, Arca M, Agabiti N, Kohn A, Verma P, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. Dig Liver Dis. 2014;46(9):777-82.
50. AMICI ONLUS Associazione Nazionale - RASSEGNA STAMPA WORLD IBD DAY 2018 [Available from: <https://amicitalia.eu/sites/default/files/Rassegna-Stampa-World-IBD-2018.pdf>].
51. Sciaudone G, Di Stazio C, Limongelli P, Guadagni I, Pellino G, Riegler G, et al. Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery or combined approach. Can J Surg. 2010;53(5):299-304.
52. L'Alessandroni, L.G. Papparella, M.C. Addani, I. Guadagni, C. Papi, A. Kohn. CLINICAL COURSE OF PERIANAL FISTULAS IN CROHN'S DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY. Abstracts of the 19th National Congress of Digestive Diseases / Digestive and Liver Disease 455 (2013) S55-S218 [Available from: [https://www.eldjournalonline.com/article/S1590-8658\(13\)60266-2/abstract](https://www.eldjournalonline.com/article/S1590-8658(13)60266-2/abstract)].
53. Scanu, A.M., FISTOLE PERIANALI NELLA MALATTIA DI CROHN. ITER FORMATIVO IN COLOPROCTOLOGIA - CORSO AVANZATO E UPDATE IN COLOPROCTOLOGIA - Vercelli, 15-17 Dicembre 2008 [Available from: https://www.siccr.org/wp-content/uploads/2015/08/scanu_doc.pdf].
54. Radice, E., Valutazione dell'attività e delle complicanze della Malattia di Crohn perianale: confronto tra ecoangiografia perfunzionale, elastografia ecografica e risonanza magnetica nucleare. Università degli Studi di Milano, Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali. Anno Accademico 2010/2011 [Available from: https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/169149/168336/phd_unimi_R07547.pdf].
55. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annesse V, Ardizzone S, Biancone L, 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):1-20.
56. Geesce KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut. 2014;63(9):1381-92.
57. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, 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):135-49.
58. AIRC - Guida ai Tumori - Leucemia linfoblastica acuta [Available from: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia-linfoblastica-acuta>].
59. European Medicines Agency. Kymriah - Summary of product characteristics [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf].
60. DETERMINA 7 agosto 2019. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 1264/2019). (19A05147) (GU Serie Generale n.188 del 12-08-2019) [Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/08/12/19A05147/SG>].
61. ClinicalTrials.gov. brexucabtagene autoleucel [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=brexucabtagene+autoleucel&term=&cntry=&state=&city=&dist=>].
62. Conter V, Colombini A, Ceppi F. Prospettive in Pediatria. La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA): quali sfide per il tumore più frequente? - Oncologia pediatrica, 2016 [Available from: https://www.sip.it/a/wp-content/uploads/2017/10/02B_Valentino.pdf].
63. Mahajan, A., ELSEVIER - Apollo Medicine - Guidelines for the management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood. ELSEVIER, 2011. 8(4): p. 297-301.
64. National Cancer Institute - Surveillance, Epidemiology and End Result Program - Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>].
65. Sun W, Malvar J, Spoto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. Leukemia. 2018;32(11):2316-25.
66. ALL IC-BFM 2009 - A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia 2009 [Available from: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf].
67. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Direzione Generale Sanità e Politiche sociali - 4° Corso Regionale per farmacisti, tecnici e infermieri dell'area oncologica "SCHEMI TERAPEUTICI IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA: PRESCRIZIONE, ALLESTIMENTO E SOMMINISTRAZIONE". 2 Ottobre 2014 - Leucemie e Linfomi [Available from: http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/convegni-e-seminari/corsi-di-formazione/convegno-2014-schemi-terapeutici-in-onco-ematologia-pediatria-prescrizione-allestimento-e-somministrazione2014-bologna-2-ottobre-2014/Pession_Leucemie%20e%20linfomi.pdf].

141. Clinicaltrial.gov. axicabtagene ciloleucel | Indolent Non-hodgkin Lymphoma [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Indolent+Non-hodgkin+Lymphoma&term=acicabtagene+ciloleucel&trystate=&city=&dist=>].
142. Pipeline Gilead [Available from: <https://www.gilead.com/science-and-medicine/pipeline>].
143. Ayyappan S, William BM. Marginal Zone Lymphoma: Clinicopathologic Variations and Approaches to Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(4):33.
144. Orphanet. Syndrome di Wiskott-Aldrich [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=it&Expert=906].
145. Stray-Pedersen A, Abrahamson TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* 2000;20(6):477-85.
146. Clinicaltrial.gov. OTL-103 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=OTL-103+&cntry=&state=&city=&dist=>].
147. Pipeline Orchard [Available from: <https://www.orchard-bx.com/approach/pipeline/>].
148. Coordinamento Regionale Malattie Rare. Malattie Rare in Puglia. Analisi dei dati al 14/05/2015 [Available from: https://www.sanita.puglia.it/documents/20182/178895/Report+Malattie+Rare+%28Report+MR+15+maggio_v2.pdf%29/5b88b728-99ef-4807-ab9a-44c2fd4db80].
149. Orphanet. Distrofia muscolare di Duchenne [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=it&Expert=98896].
150. ClinicalTrials.gov. srp-9001 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=srp-9001&cntry=&state=&city=&dist=>].
151. I Quaderni Orphanet. Prevalenza e incidenza delle malattie rare: Dati bibliografici. Gennaio 2019 [Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf].
152. European Medicines Agency. Translama- Summary of product characteristics [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136420/ann_136420_it.pdf].
153. Orphanet. B-cell chronic lymphocytic leukemia [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FN&data_id=10899].
154. Michael Hallek. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. 2019. *Hematology.* <https://doi.org/10.1002/ajh.25595>.
155. NICE. Final appraisal determination. Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta508/documents/final-appraisal-determination-document>].
156. FiercePharma. Bluebird prices gene therapy Zynteglo at €1.575M in Europe, to be paid over 5 years. Jun 14, 2019 [Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/bluebird-prices-gene-therapy-zynteglo-at-eu-1-575m-europe-to-be-paid-over-5-years>].
157. Forbes. At Over \$2 Million Zolgensma Is The World's Most Expensive Therapy, Yet Relatively Cost-Effective. Jun 5, 2019 [Available from: <https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2019/06/05/at-over-2-million-zolgensma-is-the-worlds-most-expensive-therapy-yet-relatively-cost-effective/#679c61f645f5>].
158. Légifrance. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale [Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/orf/id/JORFTEXT000040341783/>].
159. Légifrance. Arrêté du 30 décembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/orf/id/JORFTEXT000040341570/>].
160. El País. Las cláusulas secretas de las terapias más caras contra el cáncer [Available from: https://elpais.com/sociedad/2019/11/06/actualidad/1573072029_715286.html#?ref=rss&format=simple&link=link].
161. AEMPS. Información sobre la reunión del 22 de octubre de 2019 [Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/grupo-coordinacion-posicionamiento-terapeutico/2019/docs/informa-reunion-CGPT-22-octubre.pdf?x21576>].
162. NICE. Betibeglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia ID968 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10334>].
163. AEMPS. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de marzo de 2019 [Available from: <https://www.aemps.gob.es/eu/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/marzo/boletin-marzo.htm>].
164. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (-Thalassämie) [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4291/2020-05-14_AM-RL_XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_BAnz.pdf].
165. FIERCE Pharma. Bluebird prices gene therapy Zynteglo at €1.575M in Europe, to be paid over 5 years [Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/bluebird-prices-gene-therapy-zynteglo-at-eu-1-575m-europe-to-be-paid-over-5-years>].
166. NICE. Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1 [ID1473] [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026>].
167. AEMPS. Información de la reunión del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico, celebrada el 14 de abril de 2020 [Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentososuhumano-3/grupo-de-coordinacion-de-posicionamiento-terapeutico/informacion-de-la-reunion-del-grupo-de-coordinacion-de-posicionamiento-terapeutico-celebrada-el-14-de-abril-de-2020/>].
168. ANSM. ZOLGENSMA [Available from: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ZOLGENSMA-2-x-1013-genomes-de-vecteur-ml-solution-pour-perfusion>].



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

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

web | www.maprovider.com