atmp forum

IX

Report italiano sugli ATMP

Ottobre 2026

IX
Report italiano sugli ATMP

Redazione del presente Report a cura di:

• **Direttivo ATMP Forum**

- **Pier Luigi Canonico,** Professore Emerito presso Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco
- **Claudio Jommi,** Professore di Economia Aziendale presso Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco
- **Fulvio Luccini,** Managing Director Market Access Italy, Cencora
- **Chiara Lucchetti,** Market Access Director, Cencora
- **Patrizia Popoli,** Già Responsabile del Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Farmaci dell'Istituto Superiore di Sanità e già Presidente della Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Team ATMP Forum:
Mattia Gatta, Denis Ianak, Irene Luca, Riccardo Lucatorto, Daiana Mattoteia, Marianna Morani, Samuele Mustica, Anna Ponzianelli, Andrea Vitagliano

E con la collaborazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Procedure Centralizzate, Ufficio Innovazione e *Scientific Advice*, Area Pre-Autorizzazione e Ricerca

- **Paolo Foggi**
- **Barbara Bonamassa**
- **Eleonora Agricola**
- **Maria Di Marzo**
- **Maria Grazia Evandri**
- **Maria Paola Trotta**

INDICE

INDICE ..... **p. 1**

ACRONIMI **5**

INTRODUZIONE **14**

1 • GLI ELEMENTI CHE INFLUENZANO IL PERCORSO DI ACCESSO DEGLI ATMP **17**
1.1 • Ricerca e sviluppo 20
1.2 • Sviluppo clinico ed evidenze 21
1.3 • Produzione e industrializzazione 22
1.4 • Valutazione regolatoria e HTA europeo 23
1.4.1 • Dalla valutazione regolatoria alla *Joint Clinical Assessment* 24
1.5 • Valutazione nazionale di prezzo e rimborsabilità 24
1.6 • Implementazione locale 25
1.7 • Sostenibilità post-lancio 26
1.8 • Fattori di rallentamento 27
1.9 • Considerazioni conclusive 28
BIBLIOGRAFIA 29

2 • LA PIPELINE DELL'INNOVAZIONE: GLI ATMP DEL PROSSIMO FUTURO **32**
2.1 • Introduzione 32
2.2 • Metodi 33
2.3 • Risultati 36
2.3.1 • Risultati del processo di ricerca e selezione degli studi 36
2.3.2 • Studi ATMP e stratificazione per tipologia 37
2.3.3 • Distribuzione per fase clinica 37
2.3.4 • Distribuzione per area terapeutica 38
2.3.5 • Malattie rare 40
2.3.6 • Regime di somministrazione 42
2.3.7 • Distribuzione geografica 43
2.4 • Approfondimento per area terapeutica 45
2.4.1 • Immunologia 46
2.4.2 • Area cardiovascolare 51
2.5 • Dalle sperimentazioni cliniche al modello di previsione di spesa 58
2.6 • Limiti dell'analisi 59
2.7 • Conclusioni 60
BIBLIOGRAFIA 61

3 • SUPPORTO ALL'INNOVAZIONE IN AMBITO FARMACEUTICO ED ALLO SVILUPPO DI TERAPIE AVANZATE – Il ruolo dell'autorità regolatoria e del dialogo precoce
A cura di Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Procedure Centralizzate, Ufficio Innovazione Scientific Advice, Area Pre-Autorizzazione e Ricerca
Paolo Foggi, Barbara Bonamassa, Eleonora Agricola, Maria Di Marzo, Maria Grazia Evandri, Maria Paola Trotta **64**
3.1 • Introduzione 64
3.2 • Strumenti scientifico - regolatori di supporto all'innovazione 65
3.2.1 • SAWP/CTCG *advice pilot* 66
3.2.2 • PRE-CTA *advice pilot* 66
3.2.3 • EMA *academia briefing meeting* 67
3.2.4 • EMA SME *briefing meeting* 67
3.2.5 • Progetto pilota EMA per sviluppatori accademici e non *profit* di medicinali per terapie avanzate 67
3.2.6 • Schema *PRiority MEdicines* (PRIME) 68
3.2.7 • Il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT) 69
3.3 • Ruolo di AIFA nell'ecosistema dell'innovazione nazionale ed europeo 75
BIBLIOGRAFIA 77

4 • MAPPA DELLO STATUS DI ACCESSO AGLI ATMP IN EUROPA
(Aggiornamento 2026 - *Cut-off* 31/08/2026) **80**
4.1 • I numeri degli ATMP 80
4.2 • ATMP approvati in Europa 83
4.3 • ATMP ritirati 96
4.4 • ATMP in valutazione da parte del CAT 102
4.5 • L'accesso degli ATMP nei principali Paesi europei 104
4.5.1 • Le novità sull'accesso dei farmaci in Europa 104
4.5.2 • Lo stato di accesso degli ATMP nei principali Paesi europei 108
4.6 • Il contesto italiano 117
4.6.1 • Disponibilità in Italia delle terapie avanzate autorizzate in Europa 117
4.6.2 • I prezzi e i modelli di rimborso 118
4.6.3 • Tempistiche del processo di rimborsabilità in Italia 126
BIBLIOGRAFIA 128

5 • GLI ATMP TRA FDA ED EMA: ecosistemi a confronto **131**
5.1 • Quadro regolatorio e iter autorizzativo degli ATMP negli Stati Uniti 132
5.2 • Le terapie approvate negli Stati Uniti e le differenze con l'Europa 135
5.2.1 • *Overview* sulle terapie avanzate geniche e cellulari 138
BIBLIOGRAFIA 157

6 • SINTESI DEL QUADRO LEGISLATIVO EUROPEO E INDIRIZZI DELLA POLITICA NAZIONALE **161**
6.1 • L'*environment* legislativo in Unione Europea 161
6.2 • La riforma della legislazione farmaceutica nel quadro della nuova strategia farmaceutica europea: gli ATMP nelle proposte di direttiva COM(2023) 192 e di regolamento COM(2023) 193 162
6.3 • Il Regolamento HTA (UE) 2021/2282 e le *Joint Clinical Assessment* 164

6.4 • L'*environment* normativo in Italia e l'interesse della politica nazionale per gli ATMP 165
BIBLIOGRAFIA 168

7 • SPESA E CONSUMO DELLE TERAPIE AVANZATE IN ITALIA
Dati da Rapporto OsMed 2025 ..... **170**
7.1 • *Trend* di spesa e consumi 170
BIBLIOGRAFIA 177

8 • PROIEZIONE DI SPESA IN ITALIA – Aggiornamento (2027-2031) **179**
8.1 • Metodi 180
8.1.1 • Terapie incluse nel modello 180
8.1.2 • Popolazione target e tassi di trattamento 180
8.1.3 • Orizzonte temporale 181
8.1.4 • Razionale di prezzo 182
8.1.5 • Scenari di spesa 183
8.1.6 • Limiti 183
8.2 • Risultati e analisi degli scenari 184
8.3 • Conclusioni 188
BIBLIOGRAFIA 190

9 • *HORIZON SCANNING* E PROGRAMMAZIONE ORGANIZZATIVA REGIONALE **192**
9.1 • *Horizon Scanning* 192
9.1.1 • Metodi 192
9.1.2 • Risultati e variazioni degli ultimi 12 mesi 193
9.2 • Valutazione della *readiness* organizzativa regionale 197
9.2.1 • Metodi 197
9.2.2 • Risultati 198
9.3 • Conclusioni 202
BIBLIOGRAFIA 203

10 • *BEYOND* ATMP: nuove tecnologie e sfide regolatorie **205**
10.1 • ATMP: dalla classificazione ai modelli regolatori 206
10.1.1 • Il quadro regolatorio europeo 206
10.1.2 • Logiche di classificazione degli ATMP 207
10.2 • Oltre il modello tradizionale: piattaforme, personalizzazione e intelligenza artificiale 208
10.2.1 • Approcci piattaforma: dal singolo prodotto al processo condiviso 208
10.2.2 • Terapie personalizzate, modelli N-of-1 e tecnologie molecolari 210
10.2.3 • L'intelligenza artificiale a supporto del ciclo di vita degli ATMP 211
10.3 • Oltre la classificazione: verso nuovi *framework* regolatori 213
10.4 • Conclusioni 214
BIBLIOGRAFIA 216

CONCLUSIONI **219**

ACRONIMI

ACRONIMI

2L	*Second Line,* Seconda linea
3L	*Third Line,* Terza linea
4L	*Fourth Line,* Quarta linea
AADC	*Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase,* Deficit di L-aminoacido decarbossilasi aromatica
AAP	*Autorisation d'accès précoce*, Autorizzazione all'accesso precoce (Francia)
AAV	*Adeno-Associated Virus*, Virus adeno-associato
AAV5	*Adeno-Associated Virus serotype 5*, Virus adeno-associato del sierotipo 5
AAV8	*Adeno-Associated Virus serotype 8*, Virus adeno-associato del sierotipo 8
AAV9	*Adeno-Associated Virus serotype 9*, Virus adeno-associato del sierotipo 9
ABCB5+	*ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 5-positive*, Cellule positive per il marcatore ABCB5
ABCD1	*ATP-Binding Cassette Subfamily D Member 1*, Gene ABCD1 associato ad adrenoleucodistrofia cerebrale
ACT-EU	*Accelerating Clinical Trials in the European Union*, Accelerazione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione europea
ADA-SCID	*Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency*, Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi
AEMPS	*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, Agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AI	*Artificial Intelligence*, Intelligenza Artificiale
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ALL	*Acute Lymphoblastic Leukemia*, Leucemia linfoblastica acuta
AMNOG	*Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz,* Atto sulla riforma del mercato per i medicinali (Germania)
ANCA	*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies,* Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili
AO	Azienda Ospedaliera
ARM	*Alliance for Regenerative Medicine*, Alleanza per la Medicina Rigenerativa
ARMM	*Additional Risk Minimisation Measures*, Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio
ARSA	*Arylsulfatase A*, Arilsulfatasi A
ASC	*Adipose-derived Stem Cells*, Cellule staminali derivate dal tessuto adiposo
ASMR	*Amélioration du Service Médical Rendu,* Miglioramento del servizio medico reso (Francia)
ASO	*Antisense Oligonucleotide(s)*, Oligonucleotidi antisenso

ATMP	*Advanced Therapy Medicinal Product(s),* Medicinali per Terapie Avanzate
B-ALL	*B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*, Leucemia linfoblastica acuta a cellule B
BCG	*Bacillus Calmette-Guérin,* Bacillo di Calmette-Guérin
BCMA	*B-cell Maturation Antigen,* Antigene di maturazione delle cellule B
BLA	*Biologics License Application*, Domanda di licenza per prodotti biologici
BTK	*Bruton's Tyrosine Kinase,* Tirosin chinasi di Bruton
CAA	*Commercial Access Agreement,* Accordo di accesso commerciale
CALD	*Cerebral Adrenoleukodystrophy,* Adrenoleucodistrofia cerebrale
CAR-M	*Chimeric Antigen Receptor Macrophage,* Macrofagi con recettore antigenico chimerico
CAR-T	*Chimeric Antigen Receptor T-cell,* Cellule T con recettore chimerico per l'antigene
CAT	*Committee for Advanced Therapies,* Comitato per le Terapie Avanzate
CATMP	*Combined Advanced Therapy Medicinal Product*, Medicinale combinato per terapie avanzate
CBER	*Center for Biologics Evaluation and Research*, Centro per la valutazione e la ricerca sui prodotti biologici
CCR5	C-C *Chemokine Receptor type 5*, Recettore per chemochine C-C di tipo 5
CD	*Cluster of Differentiation*, Cluster di differenziazione
CDA	Consiglio di Amministrazione
CDC	*Cardiosphere-Derived Cells*, Cellule derivate da cardiosfere
CDER	*Center for Drug Evaluation and Research,* Centro per la valutazione e la ricerca sui farmaci
CDNA	*Complementary DNA,* DNA complementare
CEPS	*Comité Économique des Produits de Santé,* Comitato economico dei prodotti sanitari (Francia)
CFR	*Code of Federal Regulations,* Codice dei regolamenti federali (USA)
CGTDG	Cell & Gene Therapy Discussion Group, Gruppo di discussione su terapie cellulari e geniche
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use,* Comitato per i medicinali per uso umano
CIS	*Carcinoma In Situ,* Carcinoma in situ
CMC	*Chemistry, Manufacturing and Controls,* Chimica, produzione e controlli
CMS	*Concerned Member States,* Stati membri interessati
COL7A1	*Collagen Type VII Alpha 1 Chain,* Catena alfa 1 del collagene di tipo VII
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
CRISPR	*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats,* Ripetizioni palindromiche brevi raggruppate e regolarmente interspaziate

CRISPR/CAS9	*CRISPR-associated protein 9,* Sistema CRISPR associato alla proteina Cas9
CRL	*Complete Response Letter,* Lettera di risposta completa
CRS	*Cytokine Release Syndrome,* Sindrome da rilascio di citochine
CSE	Commissione Scientifica ed Economica del farmaco
CTA	*Clinical Trial Application,* Domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica
CTCG	*Clinical Trials Coordination Group,* Gruppo di coordinamento delle sperimentazioni cliniche
CTIS	*Clinical Trials Information System,* Sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche
CTMP	*Cell Therapy Medicinal Product(s),* Medicinali per terapia cellulare
CTS	Commissione Tecnico-Scientifica
DEB	*Dystrophic Epidermolysis Bullosa,* Epidermolisi bollosa distrofica
DLBCL	*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, Linfoma diffuso a grandi cellule B
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Acido desossiribonucleico
EBV	*Epstein-Barr Virus,* Virus di Epstein-Barr
EC	*European Commission,* Commissione Europea
EHM	*Engineered Heart Muscle,* Muscolo cardiaco ingegnerizzato
EHT	*Engineered Heart Tissue,* Tessuto cardiaco ingegnerizzato
EMA	*European Medicines Agency,* Agenzia Europea per i Medicinali
EMANS	*European Medicines Agencies Network Strategy,* Strategia della rete europea delle agenzie per i medicinali
EMRN	*European Medicines Regulatory Network,* Rete europea di regolamentazione dei medicinali
EU-IN	*European Innovation Network,* Rete europea per l'innovazione
EUDRACT	*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*, Banca dati europea delle sperimentazioni cliniche
EV	*Extracellular Vesicles,* Vescicole extracellulari
EXF	*Ex-Factory Price,* Prezzo ex-factory
FAST-EU	*Facilitating and Accelerating Strategic Clinical Trials in the European Union*, Facilitazione e accelerazione delle sperimentazioni cliniche strategiche nell'Unione Europea
FDA	*Food and Drug Administration,* Agenzia statunitense per gli alimenti e i farmaci
FDAMA	*Food and Drug Administration Modernization Act,* Legge di modernizzazione della FDA
FDASIA	*Food and Drug Administration Safety and Innovation Act,* Legge sulla sicurezza e l'innovazione della FDA
FDCA	*Federal Food, Drug and Cosmetic Act,* Legge federale su alimenti, farmaci e cosmetici
FFI	Fondo Farmaci Innovativi
FIH	*First In Human,* Prima somministrazione nell'uomo

FL	*Follicular Lymphoma,* Linfoma follicolare
FL3B	*Follicular Lymphoma Grade 3B*, Linfoma follicolare di grado 3B
G-BA	*Gemeinsamer Bundesausschuss,* Comitato federale congiunto (Germania)
GKV	*Gesetzliche Krankenversicherung,* Assicurazione sanitaria pubblica (Germania)
GKV-BSTABG	*GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz,* Legge tedesca per la stabilizzazione dei contributi sanitari
GLP	*Good Laboratory Practice,* Buona pratica di laboratorio
GMP	*Good Manufacturing Practice(s),* Buona pratica di fabbricazione
GPT	*Generative Pre-trained Transformer,* Trasformatore generativo pre-addestrato
GRNA	*Guide RNA,* RNA guida
GTMP	*Gene Therapy Medicinal Product(s),* Medicinali per terapia genica
GU	Gazzetta Ufficiale
GUUE	Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea
GVHD	*Graft-versus-Host Disease,* Malattia del trapianto contro l'ospite
HAS	*Haute Autorité de Santé,* Alta Autorità di Sanità (Francia)
HCT/PS	*Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products,* Prodotti a base di cellule e tessuti umani
HFPEF	*Heart Failure with preserved Ejection Fraction,* Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata
HG	*High-Grade,* Alto grado
HGBCL	*High-Grade B-cell Lymphoma,* Linfoma a cellule B di alto grado
HGF	*Hepatocyte Growth Factor,* Fattore di crescita degli epatociti
HIPSC	*Human Induced Pluripotent Stem Cells,* Cellule staminali pluripotenti indotte umane
HIPSC-EC	*Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells*, Cellule endoteliali derivate da cellule staminali pluripotenti indotte umane
HIV	*Human Immunodeficiency Virus,* Virus dell'immunodeficienza umana
HLA	*Human Leukocyte Antigen,* Antigene leucocitario umano
HLHS	*Hypoplastic Left Heart Syndrome,* Sindrome del cuore sinistro ipoplasico
HMA	*Heads of Medicines Agencies,* Capi delle agenzie per i medicinali
HPC	*Hematopoietic Progenitor Cell(s),* Cellule progenitrici ematopoietiche
HS	*Horizon Scanning,* Mappatura prospettica delle terapie in arrivo
HSC	*Hematopoietic Stem Cell(s),* Cellule staminali ematopoietiche
HSCT	*Hematopoietic Stem Cell Transplantation,* Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
HSPC	*Hematopoietic Stem and Progenitor Cells,* Cellule staminali e progenitrici ematopoietiche

HST	*Highly Specialized Technologies,* Tecnologie altamente specialistiche
HTA	*Health Technology Assessment,* Valutazione delle tecnologie sanitarie
HTACG	*HTA Coordination Group,* Gruppo di coordinamento per l'HTA
HTAR	*Health Technology Assessment Regulation, R*egolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie
ICANS	*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, Sindrome neurotossica associata alle cellule effettrici immunitarie
ICER	*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, Rapporto incrementale costo-efficacia
ICH	*International Council for Harmonisation,* Consiglio internazionale per l'armonizzazione
ICRS	*International Cartilage Repair Society,* Società internazionale per la riparazione della cartilagine
IGF-1	*Insulin-like Growth Factor 1,* Fattore di crescita insulino-simile 1
IGG4-RD	*Immunoglobulin G4-Related Disease,* Malattia correlata alle IgG4
IM	Infarto miocardico
IMID	*Immunomodulatory Drug,* Farmaco immunomodulatore
IPT	*Informe de Posicionamiento Terapéutico,* Rapporto di posizionamento terapeutico
IND	*Investigational New Drug Application,* Domanda di nuovo farmaco sperimentale
ISCT	*International Society for Cell & Gene Therapy,* Società internazionale per le terapie cellulari e geniche
ITF	*Innovation Task Force,* Task force per l'innovazione
JCA	*Joint Clinical Assessment,* Valutazione clinica congiunta
JSC	*Joint Scientific Consultation,* Consultazione scientifica congiunta
LBCL	*Large B-Cell Lymphoma,* Linfoma a grandi cellule B
LES	*Lupus Eritematoso Sistemico,* Lupus eritematoso sistemico
LHON	*Leber Hereditary Optic Neuropathy,* Neuropatia ottica ereditaria di Leber
LLA	Leucemia Linfoblastica Acuta
LPL	*Lipoprotein Lipase,* Lipasi lipoproteica
LPLD	*Lipoprotein Lipase Deficiency,* Deficit familiare di lipasi lipoproteica
MA	*Marketing Authorization*, Autorizzazione all'immissione in commercio
MAA	*Marketing Authorisation Application(s); Managed Access Agreement,* Domanda di autorizzazione all'immissione in commercio; accordo di accesso condizionato
MAB	*Monoclonal Antibody,* Anticorpo monoclonale
MAH	*Marketing Authorization Holder*, Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MCL	*Mantle Cell Lymphoma,* Linfoma a cellule mantellari
MEA	*Managed Entry Agreement(s),* Accordo di ingresso gestito

MFN	*Most Favoured Nation,* Nazione più favorita
MHC	*Major Histocompatibility Complex,* Complesso maggiore di istocompatibilità
MHRA	*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,* Agenzia di regolamentazione dei farmaci e dei prodotti sanitari del Regno Unito
MIR	*MicroRNA,* MicroRNA
MLD	*Metachromatic Leukodystrophy,* Leucodistrofia metacromatica
MM	*Multiple Myeloma,* Mieloma multiplo
MRNA	*Messenger RNA,* RNA messaggero
MSC	*Mesenchymal Stromal Cells,* Cellule stromali mesenchimali
N/A	*Not Applicable*, Non applicabile
N/D	*Non Disponibile,* Non disponibile o dato non reperibile
NCA	*National Competent Authorities,* Autorità nazionali competenti
NCT	*National Clinical Trial number,* Numero identificativo dello studio clinico
NDA	*New Drug Application,* Domanda di nuovo farmaco
NGS	*Next-Generation Sequencing,* Sequenziamento di nuova generazione
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence,* Istituto nazionale per la salute e l'eccellenza assistenziale
NIH	*National Institutes of Health,* Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti
NMIBC	*Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*, Carcinoma della vescica non muscolo-invasivo
NUB	*Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode,* Nuovo esame o procedura diagnostico-terapeutica (Germania)
OSMED	Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali
OTAT	*Office of Tissues and Advanced Therapies,* Ufficio dei tessuti e delle terapie avanzate
OTOF	Otoferlin, Otoferlina
OTP	*Office of Therapeutic Products,* Ufficio dei prodotti terapeutici
P&R	*Price and Reimbursement,* Prezzo e rimborso
PA	Provincia Autonoma
PAS	*Patient Access Scheme,* Schema di accesso per il paziente
PDTA	Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali
PDUFA	*Prescription Drug User Fee Act,* Legge sulle tariffe utente per i farmaci da prescrizione
PHSA	*Public Health Service Act,* Legge sui servizi di sanità pubblica
PI	*Proteasome Inhibitor,* Inibitore del proteasoma
PICO	*Population, Intervention,* Comparator, Outcome, Popolazione, intervento, comparatore, esito

PLFSS	*Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale*, Progetto di legge sul finanziamento della previdenza sociale (Francia)
PMBCL	*Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma,* Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B
PRIME	*PRIority MEdicines,* Programma EMA per i medicinali prioritari
PTLD	*Post-Transplant Lymphoproliferative Disease*, Malattia linfoproliferativa post-trapianto
Q1	*First quarter,* Primo trimestre
QA	*Qualification Advice,* Parere di qualificazione
QALY	*Quality-Adjusted Life Year,* Anno di vita aggiustato per la qualità
QO	*Qualification Opinion,* Opinione di qualificazione
R&S	Ricerca e Sviluppo
R/R	*Relapsed/Refractory,* Recidivato o refrattario
RBC	*Red Blood Cell(s),* Globuli rossi
RMAT	*Regenerative Medicine Advanced Therapy,* Programma FDA per le terapie avanzate di medicina rigenerativa
RNA	*Ribonucleic Acid,* Acido ribonucleico
RPE65	*Retinal Pigment Epithelium-specific protein 65 kDa*, Proteina specifica dell'epitelio pigmentato retinico da 65 kDa
RRMM	*Relapsed/Refractory Multiple Myeloma,* Mieloma multiplo recidivante o refrattario
RWE	*Real-World Evidence*, Evidenze dal mondo reale
SA	*Scientific Advice,* Consulenza scientifica
SAWP	*Scientific Advice Working Party,* Gruppo di lavoro per la consulenza scientifica
SCD	*Sickle Cell Disease,* Anemia falciforme
SCTMP	*Somatic Cell Therapy Medicinal Product(s),* Medicinali per terapia cellulare somatica
SEE	Spazio Economico Europeo
SERCA2a	*Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2a,* ATPasi 2a del calcio del reticolo sarcoplasmatico ed endoplasmatico
SIRNA	*Small Interfering RNA,* Piccolo RNA interferente
SITGEC	Società Italiana di Terapia Genica e Cellulare
SMA	*Spinal Muscular Atrophy,* Atrofia muscolare spinale
SME	*Small and Medium-sized Enterprises,* Piccole e medie imprese
SMN1/SMN2	*Survival Motor Neuron 1/2,* Geni SMN1/SMN2
SMR	*Service Médical Rendu,* Servizio medico reso (Francia)
SNS	*Sistema Nacional de Salud,* Sistema sanitario nazionale (Spagna)

SNSA	*Simultaneous National Scientific Advice,* Consulenza scientifica nazionale simultanea
SOC	*Standard of Care,* Standard di cura
SSC	*Systemic Sclerosis,* Sclerosi sistemica
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
STEMI	*ST-Elevation Myocardial Infarction,* Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST
T GAMMA-DELTA	*Gamma Delta T Cells,* Linfociti T gamma-delta
TALEN	*Transcription Activator-Like Effector Nuclease(s)*, Nucleasi effettrici simili ad attivatori della trascrizione
TCR-T	*T-Cell Receptor-Engineered T Cells,* Cellule T ingegnerizzate con recettore delle cellule T
TDT	*Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia,* Beta-talassemia trasfusione-dipendente
TEP	*Tissue Engineered Product(s)*, Prodotti di ingegneria tissutale
TEVG	*Tissue Engineered Vascular Graft,* Innesto vascolare ingegnerizzato
TGF-BETA	*Transforming Growth Factor Beta,* Fattore di crescita trasformante beta
TI	*Transplant Intent,* Intenzione di trapianto
TIL	*Tumor-Infiltrating Lymphocyte(s),* Linfociti infiltranti il tumore
TTO	*Technology Transfer Office,* Ufficio di trasferimento tecnologico
UC-MSC	*Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells,* Cellule stromali mesenchimali da cordone ombelicale
UE	Unione Europea
UK	*United Kingdom,* Regno Unito
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor,* Fattore di crescita dell'endotelio vascolare
VEGF-D	*Vascular Endothelial Growth Factor D,* Fattore di crescita dell'endotelio vascolare D
VOC	*Vaso-Occlusive Crisis/Crises,* Crisi vaso-occlusive
VPAG	*Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing,* Access and Growth, Schema volontario per il prezzo, l'accesso e la crescita dei farmaci di marca
WAS	*Wiskott-Aldrich Syndrome,* Sindrome di Wiskott-Aldrich
WTP	*Willingness to Pay,* Disponibilità a pagare

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

Il IX Report Italiano sugli ATMP si colloca in una fase di trasformazione particolarmente rilevante per il settore delle terapie avanzate: il progresso scientifico e tecnologico continua ad ampliare le prospettive di trattamento, mentre crescono parallelamente le esigenze di adattamento del quadro regolatorio, valutativo, organizzativo e programmatorio.

In questa prospettiva, il Report si propone anzitutto di offrire una raccolta aggiornata ed una lettura integrata dei principali elementi che caratterizzano oggi il settore: dalla pipeline clinica allo stato regolatorio e di accesso, dai dati di spesa e consumo alle esigenze di programmazione e preparazione dei contesti regionali. A completare il quadro, la rilevazione delle iniziative e dei trend che possono avere influenza o produrre effetti nell'ambito delle terapie avanzate.

Un'osservazione della pipeline clinica più prossima al mercato, attraverso l'analisi delle sperimentazioni in corso nelle fasi cliniche più avanzate (fase II, II/III e III) e su tecnologie che possono corrispondere all'attuale definizione di ATMP, mostra un perimetro di 271 studi all'interno del quale le terapie geniche rappresentano la quota prevalente (57% del totale), seguite dalle terapie cellulari somatiche (36%), e dai prodotti di ingegneria tissutale (7%). Le CAR-T confermano un ruolo di primo piano, rappresentando circa un terzo di tutti gli studi. Nelle fasi considerate, i centri italiani mantengono un ruolo di rilievo nel contesto europeo, a pari merito con la Spagna, con 31 centri coinvolti in 23 dei 271 studi rilevati (circa 8,5%).

Dal punto di vista delle aree terapeutiche, onco-ematologia e oncologia continuano a rappresentare gli ambiti più rilevanti, rispettivamente con il 33% e il 12% degli studi, ma il panorama si estende anche a neurologia, cardiovascolare, oftalmologia e reumatologia. Inoltre, quasi la metà degli studi riguarda patologie rare, confermando la particolare rilevanza degli ATMP in condizioni a bassa prevalenza e a potenziale elevato bisogno clinico insoddisfatto.

Sul piano regolatorio europeo, il riferimento di base continua a essere rappresentato dal Regolamento (CE) n. 1394/2007, che ha definito il quadro normativo specifico degli ATMP, mentre l'evoluzione più recente è segnata dalla revisione della legislazione farmaceutica europea e dall'attuazione del Regolamento (UE) 2021/2282 sull'*Health Technology Assessment*, che include gli ATMP nella prima fase delle valutazioni cliniche congiunte.

In questo ecosistema si inserisce il documento programmatico e strategico "*European Medicines Agencies Network Strategy* (EMANS)", pubblicato nel 2025 dal Network Europeo delle Agenzie Regolatorie del Farmaco (EMRN), che costituisce la cornice strategica che orienta l'azione congiunta di EMA e delle autorità nazionali per rendere il sistema regolatorio più adatto all'innovazione farmaceutica, incluse le terapie avanzate, sottolineando il rilievo del ruolo dell'autorità regolatoria non solo nei processi valutativi ed autorizzativi, ma anche nel sostegno all'innovazione, con un impegno nel rafforzare il confronto con sviluppatori, ricercatori e istituzioni, e nel promuovere strumenti e iniziative capaci di accompagnare lo sviluppo delle innovazioni terapeutiche.

L'aggiornamento dello stato regolatorio degli ATMP rileva che, al 31 agosto 2026, le richieste di valutazione sottoposte al CAT *(Committee for Advanced Therapies)* sono state 53 e 33 ATMP hanno ottenuto la Marketing Authorization in Europa; tenendo conto dei ritiri intervenuti, le terapie con autorizzazione ancora attiva risultano 24. In Italia, di queste 24 terapie 16 risultano rimborsate, 2 sono in corso di valutazione da parte di AIFA, 1 non ha ottenuto la rimborsabilità e per 5 la domanda di prezzo e rimborso non è stata ancora sottomessa dalle imprese.

Con uno sguardo più ampio, il confronto tra Stati Uniti ed Europa mostra non solo tempi e percorsi regolatori differenti, ma anche una diversa definizione del perimetro delle terapie avanzate. Negli Stati Uniti, infatti, il termine ATMP non corrisponde a una categoria regolatoria sovrapponibile a quella europea. Il mercato statunitense risulta più ampio, con 44 prodotti approvati da FDA a fronte di 33 approvati da EMA, e più rapido nell'accogliere le terapie avanzate, con una durata media del processo di valutazione di 375 giorni in FDA, contro i 432,5 giorni di EMA.

Relativamente agli ATMP oggi disponibili in Italia, i dati del Rapporto OsMed 2025 mostrano, nel periodo 2019-2025, una crescita costante e significativa dell'utilizzo delle terapie avanzate, con una spesa complessiva passata da 1,38 milioni di euro nel 2019 a 222,6 milioni di euro nel 2025 e consumi cresciuti da 14 a 1.195 confezioni, con una ampia predominanza di CAR-T, pur in presenza di un contributo crescente delle terapie geniche per malattie rare.

A questa fotografia dei consumi attuali si affianca, grazie all'analisi delle sperimentazioni sopra citata, l'aggiornamento della proiezione di spesa per il quinquennio 2027-2031, che include sia le terapie già disponibili sia le nuove terapie che si prevede possano diventare disponibili in Italia nell'orizzonte temporale considerato. La proiezione include 101 ATMP univoci destinati complessivamente a 75 patologie target; rispetto alle edizioni precedenti, si amplia sia il numero complessivo di ATMP inclusi, sia le patologie e tecnologie considerate, a conferma della progressiva articolazione della pipeline clinica. Nello scenario ritenuto più probabile, la spesa SSN per ATMP continua a crescere, passando da una proiezione di circa 563 milioni di euro nel 2027 a oltre 1.600 milioni di euro nel 2031. La stima nel lungo periodo racchiude un'intrinseca maggiore incertezza, legata ai possibili ritardi o interruzioni del percorso sperimentale, regolatorio e di accesso, ed alle assunzioni sulle dimensioni epidemiologiche che nel tempo diventano naturalmente più specifiche e spesso restrittive. La previsione di spesa, pur non sembrando costituire complessivamente una criticità al momento attuale, richiede di continuare a perseguire la ricerca di soluzioni a supporto della sostenibilità economico-finanziaria di tutti gli attori e livelli coinvolti.

L'approfondimento, ormai consolidato, dedicato all'*Horizon Scanning* specifico e funzionale alla programmazione regionale, colloca queste informazioni in una prospettiva di preparazione del sistema. Nel breve/medio periodo (entro il 2028) l'*Horizon Scanning* segnala che potrebbero raggiungere il mercato italiano 9 nuovi ATMP (e una nuova indicazione per una terapia già rimborsata), che hanno concluso il percorso di valutazione EMA o sono in corso di valutazione, di cui 6 ATMP già presenti nella precedente proiezione e 3 ATMP di nuova inclusione. Rispetto alla precedente proiezione, il perimetro previsionale vede un numero di ATMP inferiore. Sei ATMP infatti sono usciti dall'orizzonte per diverse motivazioni (interruzione dello sviluppo, ritiro dalla valutazione, parere negativo) e non sono compensati da un numero analogo di nuovi ATMP entranti. Tuttavia si nota anche una maggiore diversificazione delle indicazioni e delle aree terapeutiche coinvolte, che richiede un'osservazione e rilevazione precoce delle potenziali complessità organizzative ed implementative a carico dei contesti regionali.

Il Report si conclude con un quadro più ampio che vede l'emergere di tecnologie e modelli di sviluppo che si collocano in un'area di confine rispetto a temi specifici degli ATMP, nella quale approcci basati su piattaforme, terapie altamente personalizzate e strumenti di intelligenza artificiale stanno progressivamente ridefinendo i confini dell'innovazione terapeutica ponendo nuovi quesiti e riflessioni, inclusa una ridefinizione dei percorsi normativi, con possibili implicazioni per lo sviluppo, la valutazione e l'accesso all'innovazione.

CAPITOLO 1

GLI ELEMENTI CHE INFLUENZANO IL PERCORSO DI ACCESSO DEGLI ATMP

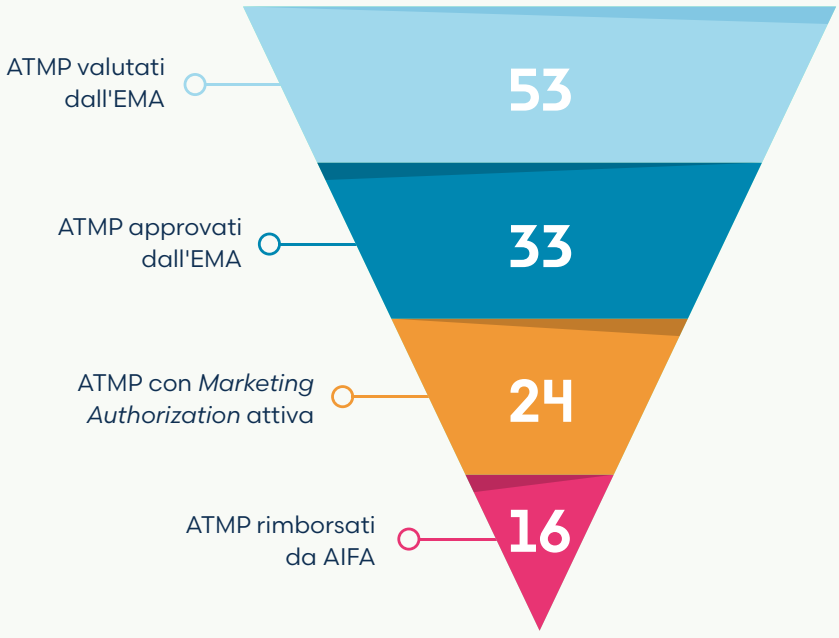
1 • GLI ELEMENTI CHE INFLUENZANO IL PERCORSO DI ACCESSO DEGLI ATMP

Negli ultimi anni l'espansione delle conoscenze biologiche, l'evoluzione delle piattaforme tecnologiche e l'aumento degli investimenti pubblici e privati hanno alimentato una pipeline sempre più ampia di medicinali per terapie avanzate, con aspettative rilevanti in aree caratterizzate da elevato bisogno clinico insoddisfatto [1]. Anche il Regolamento (UE) 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (di seguito "Regolamento HTA"), applicabile dal 12 gennaio 2025, riconosce la centralità di questi prodotti, includendoli, insieme ai medicinali oncologici, tra le prime tecnologie sottoposte a *Joint Clinical Assessment* (JCA).

Le attività europee di *Horizon Scanning* confermano un flusso consistente di ATMP candidati a raggiungere la valutazione regolatoria e di HTA: il programma di lavoro *Health Technology Assessment Coordination Group* (HTACG) per il 2026 stima l'avvio potenziale di circa 15 JCA relative ad ATMP mentre il *Report on Emerging Health Technologies* ne prevede 25 per lo stesso anno [2, 3].

L'ampiezza della pipeline non coincide, tuttavia, con il numero di terapie che arrivano ai pazienti (**FIGURA 1.1**). Tra lo sviluppo e l'effettiva disponibilità di ATMP rimborsati intervengono diversi elementi di selezione di natura regolatoria, economica e organizzativa [4-6].

FIGURA 1.1 • Dalla valutazione EMA alla rimborsabilità degli ATMP in Italia (2009- giugno 2026)



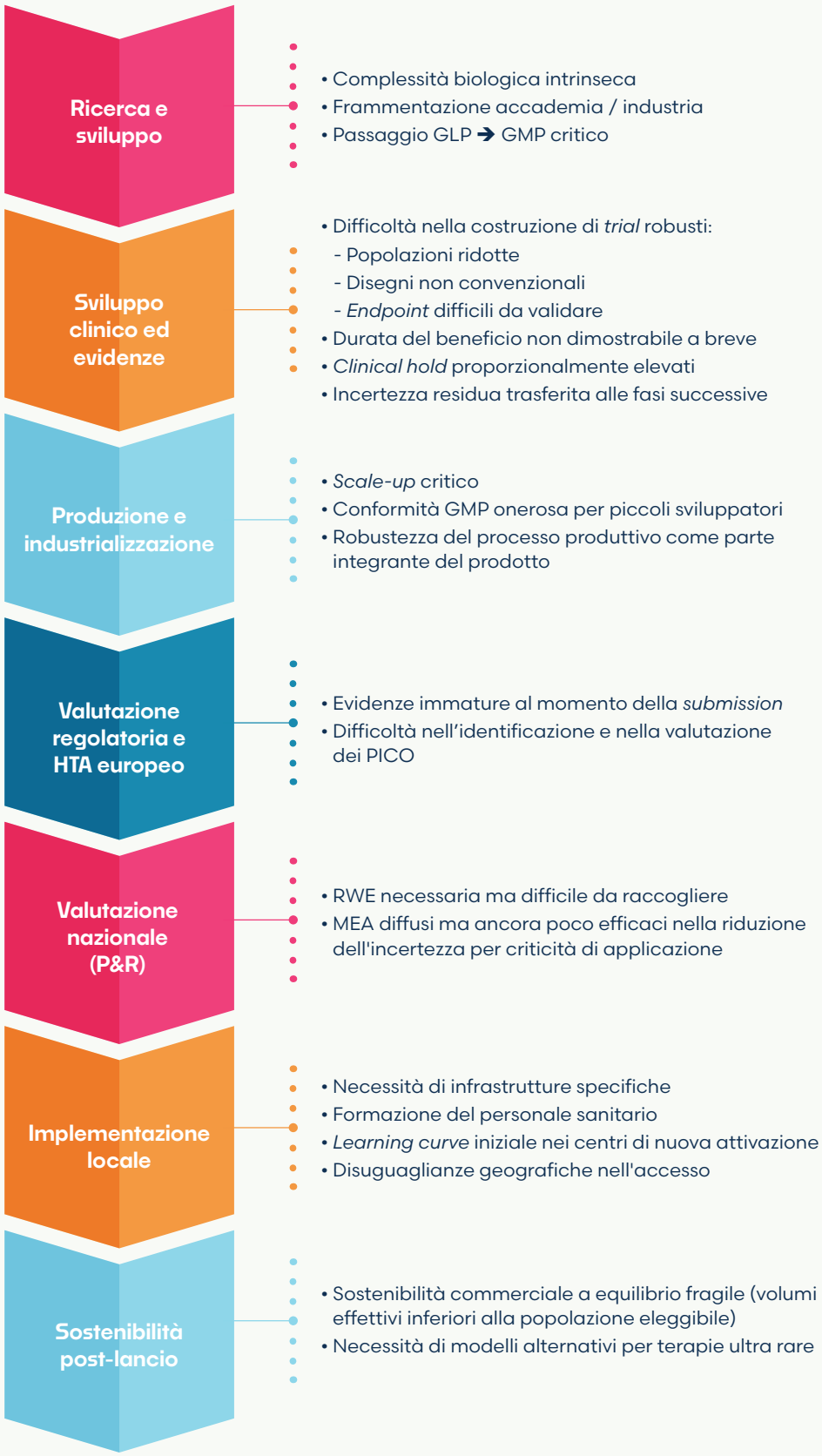
Le difficoltà emergono però già nel processo di sviluppo, con ripercussioni su approvazione e rimborso. La natura biologica e spesso personalizzata degli ATMP complica la standardizzazione dei processi, la conservazione e il trasporto; le popolazioni ridotte e la frequenza delle malattie rare rendono più difficile produrre evidenze cliniche robuste [5, 7]. Durante lo sviluppo possono inoltre verificarsi sospensioni per problemi di sicurezza, criticità cliniche o carenze negli aspetti di qualità e produzione [1].

L'autorizzazione all'immissione in commercio non chiude il percorso. L'accesso effettivo dipende dalle valutazioni nazionali, dalla negoziazione di prezzo e rimborso, dalla capacità produttiva e dalla preparazione dei sistemi sanitari.

Alla luce di questo scenario, il numero di terapie che riesce a completare con successo il percorso che conduce dalla ricerca al paziente risulta sensibilmente inferiore rispetto alle dimensioni della pipeline oggi osservabile. Le ragioni di questo divario non si concentrano in una singola fase del ciclo di vita degli ATMP, ma emergono progressivamente. Alcune criticità riguardano la generazione delle evidenze cliniche, altre la produzione, la valutazione regolatoria e di HTA, le decisioni di prezzo e rimborso, la preparazione dei servizi sanitari o la sostenibilità successiva al lancio. Inoltre, tali fattori raramente agiscono in modo indipendente: le incertezze e le limitazioni che si manifestano nelle fasi iniziali tendono ad accumularsi e a trasferirsi lungo il percorso di sviluppo e accesso, condizionando anche le fasi successive. Comprendere dove e perché si generino tali perdite costituisce quindi una condizione necessaria per valutare la capacità del sistema di trasformare il progresso scientifico in benefici concreti per i pazienti.

La **FIGURA 1.2** offre una visione d'insieme delle principali barriere identificate lungo il ciclo di vita degli ATMP e rappresenta il *framework* interpretativo adottato nel capitolo. A partire da questa mappatura, i paragrafi successivi analizzano le diverse fasi del percorso per comprendere dove si concentrino i principali fattori di rallentamento e perché, ancora oggi, solo una parte delle terapie che entrano in sviluppo riesca a tradurre il proprio potenziale innovativo in un beneficio concreto e duraturo per i pazienti.

FIGURA 1.2 • Mappatura delle criticità per fase del ciclo di vita di un ATMP



Acronimi: GLP: *Good Laboratory Practice;* **GMP:** *Good Manufacturing Practice;* **HTA:** *Health Technology Assessment;* **MEA:** *Managed Entry Agreement;* **P&R:** Prezzo e Rimborso; **PICO:** *Population, Intervention, Comparator, Outcomes;* **RWE:** *Real-World Evidence.*

1.1 • RICERCA E SVILUPPO

Le terapie avanzate nascono con l'ambizione di intervenire sui meccanismi biologici alla base della malattia attraverso approcci che includono terapie geniche, terapie cellulari e prodotti di ingegneria tissutale. Proprio le caratteristiche che ne determinano il potenziale innovativo rappresentano però una prima fonte di complessità lungo il percorso di sviluppo: cellule vive, vettori virali e tessuti ingegnerizzati richiedono modalità di caratterizzazione, produzione e controllo diverse da quelle utilizzate per i farmaci convenzionali [5].

Il passaggio dalle attività sperimentali condotte secondo principi di *Good Laboratory Practice* (GLP) ai processi conformi alle *Good Manufacturing Practice* (GMP) è uno degli snodi più delicati. La necessità di validare processi produttivi complessi, garantire la riproducibilità del prodotto, controllarne qualità, sicurezza e potenza biologica e assicurare la comparabilità tra diversi lotti produttivi introduce livelli di complessità che raramente caratterizzano altri ambiti dello sviluppo farmaceutico [5]. La definizione del meccanismo d'azione e la misurazione della potenza pongono problemi ulteriori, soprattutto quando le conoscenze biologiche sono ancora in evoluzione o la terapia è destinata a una malattia rara o ultrarara. In questi contesti, la disponibilità limitata di campioni biologici e la difficoltà di identificare parametri affidabili per la valutazione del prodotto possono rallentare significativamente il passaggio dalla ricerca alla fase clinica [5].

Accanto alle difficoltà scientifiche e tecnologiche, così come avviene anche per altre tecnologie, lo sviluppo degli ATMP è caratterizzato da una marcata frammentazione dell'ecosistema dell'innovazione. Secondo la *roadmap* elaborata dalla *European University Hospital Alliance*, i centri accademici e ospedalieri svolgono un ruolo fondamentale nelle fasi iniziali di ricerca e sono spesso in grado di promuovere e condurre studi clinici precoci, in particolare nelle fasi I e II. Il passaggio verso le fasi più avanzate dello sviluppo rimane però fortemente dipendente da competenze industriali, infrastrutture produttive e capacità finanziarie di scala superiore, generalmente disponibili nelle aziende *biotech* di maggiori dimensioni e nell'industria farmaceutica [6]. Questa discontinuità tra innovazione scientifica e sviluppo industriale aiuta a spiegare perché numerosi programmi promettenti non riescano a progredire fino alle fasi finali: Van Eldere e colleghi evidenziano come molti ATMP non raggiungano il mercato nonostante risultati scientifici favorevoli, anche per la difficoltà di sostenere le fasi cliniche avanzate senza il coinvolgimento di partner con risorse adeguate [6].

Il finanziamento è quindi parte integrante della traslazione. Gli sviluppatori accademici si affidano spesso a bandi competitivi con risorse e orizzonti temporali limitati; al tempo stesso, infrastrutture specializzate, produzione GMP e adempimenti regolatori richiedono investimenti elevati. La disponibilità di capitali nelle fasi cliniche e regolatorie diventa così una condizione determinante per evitare che l'innovazione si interrompa prima di raggiungere i pazienti [5, 6].

1.2 • SVILUPPO CLINICO ED EVIDENZE

Superata la fase preclinica, la criticità principale diventa la generazione di evidenze su efficacia e sicurezza. Numerosi ATMP sono sviluppati per patologie rare o ultra-rare (24 dei 33 ATMP approvati dall'EMA hanno ricevuto la designazione di farmaco orfano per la loro prima indicazione autorizzata), nelle quali il numero di pazienti eleggibili limita la dimensione degli studi e rende difficile raggiungere la potenza statistica tipica dei programmi destinati a popolazioni più ampie [5, 7].

La scarsità dei pazienti influenza il disegno sperimentale. La revisione di 276 pubblicazioni di *trial* sugli ATMP ha rilevato una notevole eterogeneità metodologica, con frequente ricorso a studi a braccio singolo [7]. Nelle patologie a elevata gravità e prive di valide alternative terapeutiche, l'impiego di disegni convenzionali può risultare non praticabile, rendendo necessario il ricorso a disegni sperimentali alternativi per dimostrare il beneficio clinico [7]. Va tuttavia osservato che analisi recenti condotte nell'ambito delle malattie rare documentano un progressivo miglioramento della qualità metodologica degli studi registrativi, con una persistente prevalenza degli RCT (*Randomized Controlled Trials*, Studi controllati e randomizzati) e una crescente robustezza delle strategie di *evidence generation* adottate nei contesti di bassa prevalenza [8].

La questione della durata del beneficio assume una rilevanza del tutto particolare per gli ATMP. Molte di queste terapie mirano a produrre effetti persistenti o potenzialmente permanenti e, sebbene la dimostrazione di tali benefici richieda necessariamente periodi di osservazione prolungati, numerosi prodotti hanno ottenuto l'autorizzazione sulla base di studi precoci, spesso di fase I/II e con *follow-up* ancora limitati al momento della valutazione regolatoria [7, 9]. Ne deriva che una parte dell'incertezza associata a questi prodotti riguarda la limitata maturità delle evidenze disponibili al momento dell'accesso al mercato e la conseguente difficoltà nel confermare pienamente la durata e l'entità del beneficio clinico atteso. A questa criticità si aggiungono le sfide legate alla selezione e alla validazione degli *endpoint*. Nelle patologie rare e ultra rare, infatti, l'identificazione di misure di *outcome* clinicamente rilevanti può risultare complessa, soprattutto quando il meccanismo d'azione non è completamente caratterizzato o quando l'effetto terapeutico atteso richiede tempi lunghi per manifestarsi. Le difficoltà nella definizione del meccanismo d'azione e nella misurazione dell'attività biologica del prodotto possono inoltre complicare l'interpretazione dei risultati e la conferma dell'efficacia clinica [5].

È però necessario specificare che, allo stesso tempo, le limitazioni imposte dalla rarità delle patologie hanno favorito l'adozione di programmi di sviluppo più contenuti e percorsi regolatori maggiormente flessibili. Nel più ampio contesto dei farmaci orfani, Berdud e colleghi [10] hanno stimato costi medi di ricerca e sviluppo pari a circa il 23% di quelli osservati per i farmaci non orfani, attribuendo tale differenza soprattutto alla minore numerosità degli studi clinici e alla diversa struttura dei programmi di sviluppo. Percorsi più rapidi possono favorire un accesso anticipato alle terapie, ma spesso al prezzo di una minore maturità delle evidenze disponibili al momento dell'autorizzazione.

Le difficoltà del percorso clinico emergono anche dall'analisi dei *clinical hold* — le sospensioni temporanee delle sperimentazioni imposte dalle autorità regolatorie. Nonostante le terapie cellulari e geniche rappresentino una quota limitata degli studi clinici complessivamente attivi (2%), esse sono associate al 40% delle sospensioni [1]. Nell'analisi di 33 sospensioni disposte dalla *Food and Drug Administration* (FDA) tra il 2020 e il 2022, le cause più frequenti erano di natura clinica e di sicurezza, inclusi eventi avversi gravi e decessi; le criticità di *Chemistry, Manufacturing and Controls*

(CMC) erano meno frequenti, ma tendevano a richiedere tempi più lunghi di risoluzione [1]. Circa l'80% dei *clinical hold* esaminati è stato successivamente revocato, con una durata media di 6,2 mesi. La ripresa degli studi ha richiesto spesso modifiche del protocollo, misure aggiuntive di monitoraggio o nuovi dati di sicurezza [1]. Queste interruzioni non indicano necessariamente il fallimento del programma, ma incidono di certo sui tempi di sviluppo.

Campioni ridotti, disegni non convenzionali, *endpoint* difficili da validare e dati di durata ancora immaturi costituiscono quindi il nucleo dell'incertezza clinica che regolatori, enti di HTA e pagatori dovranno successivamente gestire.

1.3 • PRODUZIONE E INDUSTRIALIZZAZIONE

Se le difficoltà della ricerca e della sperimentazione clinica limitano già fortemente i programmi che riescono a progredire, la fase di produzione e industrializzazione rappresenta un ulteriore filtro critico. Negli ATMP, a differenza dei farmaci convenzionali, il processo produttivo non è separabile dal prodotto: le modalità di produzione, espansione e conservazione ne determinano direttamente qualità, sicurezza ed efficacia. Qualunque modifica al processo si riflette sul prodotto finale [5, 11].

La sfida principale è il passaggio dalla scala sperimentale, utilizzata nelle prime fasi di sviluppo, a quella necessaria per studi clinici avanzati e successivamente per la commercializzazione. Lo *scale-up* è particolarmente complesso perché i processi devono essere ampliati mantenendo inalterate le caratteristiche biologiche del prodotto. Kakroodi e colleghi identificano proprio le problematiche di *scale-up* e la comparabilità tra lotti come uno degli ostacoli principali, sottolineando come sia difficile garantire che prodotti ottenuti con processi progressivamente più estesi mantengano le stesse caratteristiche di qualità delle fasi iniziali [5]. La complessità è accentuata dalla natura dei materiali impiegati. Molti ATMP sono costituiti da cellule vive o vettori biologici che richiedono condizioni di lavorazione altamente controllate, procedure di manipolazione specialistiche e sistemi di monitoraggio continuo lungo l'intero processo. La qualità del prodotto finale dipende dalla robustezza dell'intero ciclo di produzione, controllo e rilascio, non soltanto dall'esito delle analisi conclusive [11, 12].

I prodotti autologhi rendono evidente questa interdipendenza. Il materiale prelevato dal paziente entra in un processo produttivo individualizzato e deve rientrare nel percorso assistenziale entro tempi compatibili con la condizione clinica. Produzione, logistica e cura diventano parti di un'unica catena, meno adatta ai modelli centralizzati e standardizzati della farmaceutica tradizionale [6].

In aggiunta, l'adeguamento alle GMP può essere particolarmente gravoso per centri accademici e piccoli sviluppatori, che non sempre dispongono di infrastrutture, competenze documentali e sistemi di qualità adeguati [5]. Tali requisiti contribuiscono in modo significativo ai costi di sviluppo e produzione: una recente revisione sistematica ha rilevato stime mediane pari a circa €292.000 per prodotto, con valori che in alcuni casi superano i €4 milioni [13], a testimonianza dell'impatto economico associato ai processi di produzione, controllo qualità e distribuzione tipici di queste tecnologie. Inoltre, la complessità manifatturiera e i requisiti infrastrutturali necessari per la produzione degli ATMP possono limitare la capacità disponibile, con ricadute sulla diffusione geografica delle terapie e sui tempi di accesso dei pazienti [6].

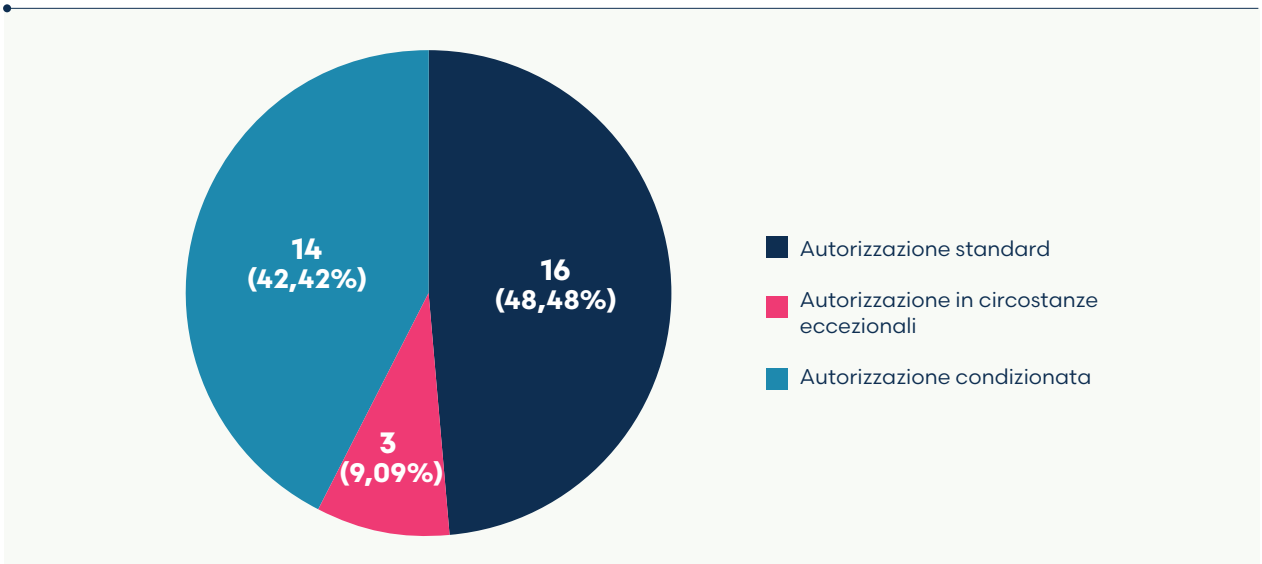
Le criticità manifatturiere hanno quindi effetti lungo l'intero ciclo di vita: possono impedire il passaggio agli studi avanzati, rallentare l'autorizzazione, ridurre i volumi erogabili e compromettere la sostenibilità commerciale. La robustezza del processo produttivo è, in questo senso e a tutti gli effetti, una condizione di accesso.

1.4 • VALUTAZIONE REGOLATORIA E HTA EUROPEO

Superate le fasi di ricerca, sperimentazione clinica e sviluppo manifatturiero, gli ATMP si confrontano con uno snodo in cui convergono molte delle incertezze accumulate lungo il percorso. La valutazione regolatoria deve considerare prodotti biologicamente complessi, processi produttivi strettamente connessi alle caratteristiche del prodotto finale ed evidenze cliniche spesso generate in popolazioni limitate, attraverso studi non randomizzati o a braccio singolo, con dati sugli esiti di lungo periodo ancora parziali [5, 7]. Nell'aggiornamento richiamato da Biard e colleghi, la metà dei 23 studi pivotali relativi a 17 ATMP aveva arruolato meno di 76 pazienti [7]. Queste caratteristiche non rendono di per sé inattendibili i risultati, ma riducono la precisione delle stime e la solidità dei confronti.

L'esperienza europea mostra che tali incertezze si traducono frequentemente in autorizzazioni condizionate e nella richiesta di studi *post-marketing* estesi. Izeta e Cuende riportano, nel perimetro temporale e metodologico della loro analisi, un tasso di successo delle domande di autorizzazione inferiore per gli ATMP rispetto all'insieme dei medicinali: 59% contro 76% [4]. Gli autori collegano tale differenza alla complessità produttiva, alla qualità non sempre adeguata delle evidenze e all'incertezza sul rapporto beneficio–rischio. In linea con questa evidenza, l'analisi delle autorizzazioni all'immissione in commercio degli ATMP in Europa (**FIGURA 1.3**) mostra che il 42,4% dei prodotti è stato approvato mediante autorizzazione condizionata, mentre un ulteriore 9,1% ha ottenuto l'autorizzazione in circostanze eccezionali. Ne consegue che oltre la metà degli ATMP autorizzati (51,5%) è entrata nel mercato attraverso percorsi regolatori che riflettono la persistenza di rilevanti incertezze cliniche o la difficoltà di generare evidenze complete al momento dell'approvazione.

FIGURA 1.3 • Tipologia di autorizzazione degli ATMP approvati in Europa



1.4.1 • DALLA VALUTAZIONE REGOLATORIA ALLA *JOINT CLINICAL ASSESSMENT*

Il Regolamento HTA introduce una valutazione clinica congiunta a livello europeo. La JCA non sostituisce l'autorizzazione dell'EMA: quest'ultima valuta qualità, sicurezza, efficacia e rapporto beneficio–rischio; la JCA esamina invece l'efficacia e la sicurezza relative rispetto ai comparatori pertinenti e nelle popolazioni definite durante lo *scoping*. I rapporti europei informano le valutazioni nazionali, mentre le decisioni su valore terapeutico aggiunto, prezzo e rimborso restano di competenza degli Stati membri.

L'applicazione delle JCA è stata impostata in modo graduale. Dal 12 gennaio 2025 il processo è diventato applicabile in primo luogo ai medicinali oncologici e agli ATMP sottoposti a procedura centralizzata — categorie che condividono alcune condizioni per le quali una valutazione clinica comparativa coordinata è particolarmente rilevante: sono sviluppate in aree caratterizzate da bisogno terapeutico elevato e insoddisfatto; possono arrivare alla valutazione con evidenze immature o non convenzionali; pongono problemi nell'identificazione dei comparatori e nella valutazione della durata del beneficio; richiedono spesso un'ulteriore generazione di dati dopo l'autorizzazione [4, 6, 7].

Per gli ATMP, la collocazione nella prima fase di applicazione del Regolamento HTA è particolarmente significativa in quanto le incertezze associate a tali terapie determinano ritardi e disomogeneità. La JCA può quindi rispondere a una parte della frammentazione preesistente, offrendo agli Stati membri una base di valutazione clinica comune su cui fondare le successive decisioni nazionali, senza tuttavia eliminare le difficoltà metodologiche che contraddistinguono questi prodotti. Per gli sviluppatori, la definizione del PICO nello *scoping* può generare richieste relative a più popolazioni, comparatori ed esiti ritenuti rilevanti nei diversi contesti nazionali. La raccolta sistematica delle evidenze e la stima degli effetti relativi diventano particolarmente onerose quando gli studi disponibili sono piccoli, non comparativi o non includono tutti i comparatori individuati durante lo *scoping* [14].

1.5 • VALUTAZIONE NAZIONALE DI PREZZO E RIMBORSABILITÀ

La valutazione nazionale deve tradurre una base clinica spesso incompleta in decisioni su prezzo, rimborsabilità e condizioni di accesso. Gli strumenti convenzionali di costo-utilità e il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) possono cogliere una parte del valore, ma la loro applicazione è resa più complessa da benefici potenzialmente duraturi, costi concentrati al momento del trattamento e ricadute su *caregiver* e produttività [15-17].

Sebbene, come detto, gli ATMP siano spesso destinati a piccoli gruppi di pazienti, il costo unitario del trattamento tende ad essere elevato; ad aggravare ulteriormente il problema della sostenibilità per il SSN contribuisce il fatto che, a differenza dei trattamenti cronici, gli ATMP concentrano spesso i costi in un unico momento, distribuendo i benefici clinici ed economici su orizzonti temporali molto lunghi, a fronte di evidenze che, al momento della valutazione, sono spesso ancora caratterizzate da incertezza sulla durabilità dell'effetto. Questa struttura temporale genera una tensione tra la prospettiva di bilancio di breve periodo dei sistemi sanitari e il potenziale valore di lungo termine della terapia. Al momento della negoziazione, tale valore è spesso sostenuto, come descritto nei paragrafi precedenti, da evidenze incomplete che, pur mostrando un potenziale sufficiente a garantire l'autorizzazione a livello centrale, possono destare più difficoltà a livello nazionale, dove il

ricorso esclusivo ai *framework* economici tradizionali rischia di sottostimare tali benefici o di attribuire un peso insufficiente alla gravità della patologia, all'assenza di alternative e all'impatto sulla qualità di vita [18-20]. Un esempio recente è rappresentato da *obecabtagene autoleucel* (Aucatzyl) autorizzato all'immissione in commercio dalla Commissione Europea nel luglio 2025: nel commentare le prospettive europee del prodotto, l'azienda ha dichiarato di non attendersi vendite nell'Unione Europea nel breve termine, evidenziando come il percorso di accesso possa richiedere evidenze comparative che non sempre sono disponibili per terapie valutate sulla base di studi registrativi a braccio singolo. L'azienda ha inoltre annunciato, anche a seguito di una valutazione preliminare del NICE che sconsigliava il rimborso, una rivalutazione delle opportunità di ingresso nei diversi Paesi europei e una temporanea sospensione del lancio in Germania [21]. Sebbene il caso riguardi una singola terapia, esso evidenzia come l'autorizzazione regolatoria non garantisca automaticamente l'accesso al mercato e come la natura delle evidenze cliniche possa influenzare le decisioni di HTA, rimborso e commercializzazione.

La produzione di evidenze dopo l'autorizzazione riveste un ruolo particolarmente importante per gli ATMP, poiché la verifica della durata del beneficio clinico richiede periodi di osservazione prolungati e una raccolta sistematica di dati nella pratica clinica. Tuttavia, la misurazione degli *outcome*, la standardizzazione dei dati, l'interoperabilità dei registri e la sostenibilità organizzativa dei sistemi di monitoraggio rappresentano ancora ostacoli rilevanti [6, 17, 22]. Paradossalmente, proprio le terapie che più richiederebbero una generazione sistematica di *Real-World Evidence* (RWE) sono quelle per le quali tale raccolta è maggiormente complessa e onerosa. Per gestire l'incertezza residua, i *managed entry agreement* (MEA), sia di tipo finanziario sia basati sugli *outcome*, sono stati utilizzati in modo particolarmente esteso per gli ATMP. Questi strumenti offrono un'importante opportunità per accompagnare la generazione di evidenze nella pratica clinica; la loro effettiva capacità di ridurre l'incertezza dipende però dalla possibilità di superare le criticità metodologiche, organizzative e infrastrutturali che ancora limitano la raccolta e l'utilizzo dei dati *real-world*.

Questa difficoltà assume una rilevanza particolare nel caso degli ATMP, per i quali la verifica della durabilità del beneficio clinico richiede periodi di osservazione molto più lunghi rispetto ad altri medicinali. Il monitoraggio della sicurezza e della persistenza degli effetti terapeutici per diversi anni comporta investimenti infrastrutturali, organizzativi e informativi significativi. In assenza di sistemi adeguati di raccolta dei dati, gli accordi di accesso condizionato rischiano di svolgere una funzione prevalentemente amministrativa — la gestione finanziaria del rischio — senza contribuire in misura sostanziale alla riduzione dell'incertezza che ne ha giustificato l'introduzione [5, 6, 22]. La sfida futura appare quindi duplice: evolvere i modelli di valutazione del valore affinché siano più coerenti con le specificità degli ATMP, e rafforzare i sistemi di generazione e utilizzo delle evidenze *real-world*, trasformando i MEA da strumenti di gestione del rischio economico a meccanismi di apprendimento continuo a supporto delle decisioni di prezzo e rimborsabilità [6, 17, 20].

1.6 • IMPLEMENTAZIONE LOCALE

Pur rappresentando un passaggio necessario, l'ammissione alla rimborsabilità di un ATMP non rende automaticamente disponibile una terapia. Dopo la decisione nazionale occorre attivare centri, contratti, percorsi clinici, sistemi di acquisto e modalità di copertura delle prestazioni associate. L'esperienza italiana mostra come tra la pubblicazione della determina di rimborsabilità e l'effettiva disponibilità sul territorio possano trascorrere diversi mesi: il tempo mediano tra la pubblicazio-

ne in Gazzetta Ufficiale e la prima movimentazione regionale è pari a circa sette mesi [19].

Le CAR-T offrono un esempio lampante di questa complessità. I centri devono possedere requisiti organizzativi e clinici specifici, disporre di personale formato e coordinare raccolta, produzione, restituzione del prodotto e gestione delle tossicità. L'attivazione richiede investimenti in infrastrutture, qualità, tecnologie e procedure, che non possono essere completati contestualmente alla pubblicazione della determina [23-25]. Il percorso poi coinvolge non solo il centro erogatore ma anche i centri invianti, i laboratori e le strutture responsabili del *follow-up*. *Referral* tardivo, verifica dell'eleggibilità, mobilità interregionale, capacità dei centri e copertura dei costi procedurali possono diventare barriere indipendenti dal prezzo del medicinale [22, 26, 27].

Un ulteriore elemento critico riguarda la disponibilità di competenze specialistiche. Gran parte degli ATMP è destinata a patologie rare o altamente complesse, con esperienza clinica concentrata in un numero limitato di centri. L'introduzione di questi trattamenti è spesso accompagnata da una fase iniziale di apprendimento durante la quale centri e operatori sanitari acquisiscono progressivamente familiarità con la selezione dei pazienti, la gestione logistica e il monitoraggio delle complicanze. Solo successivamente i processi si stabilizzano e raggiungono livelli di efficienza organizzativa più elevati [14, 24].

Le conseguenze di queste criticità si riflettono sull'equità di accesso. Poiché le competenze cliniche, le infrastrutture e le risorse organizzative necessarie non sono distribuite uniformemente sul territorio nazionale, l'accesso agli ATMP può differire significativamente tra regioni e, talvolta, tra aree appartenenti alla stessa regione. La concentrazione dei trattamenti in un numero ristretto di centri di riferimento garantisce qualità e sicurezza, ma può determinare la necessità di spostamenti interregionali e generare disparità nell'accesso tempestivo alle cure [6, 28].

Per gli ATMP, il concetto di accesso va quindi inteso in una prospettiva più ampia rispetto alla sola disponibilità del rimborso. La tempestività dell'accesso dipende dalla capacità del sistema sanitario di tradurre una decisione nazionale in un percorso assistenziale concretamente fruibile dal paziente. Lo sviluppo di reti cliniche integrate, l'investimento in infrastrutture dedicate, la formazione del personale e il rafforzamento del coordinamento tra i diversi livelli di assistenza sono condizioni essenziali affinché il valore potenziale di queste terapie si traduca in un beneficio reale e accessibile per tutti i pazienti eleggibili [6, 15, 19].

1.7 • SOSTENIBILITÀ POST-LANCIO

Il tema della sostenibilità, già considerato sopra dal punto di vista del pagatore, ha un impatto significativo anche sugli sviluppatori. L'immissione in commercio apre una fase nella quale efficacia clinica, capacità produttiva, accesso reale e sostenibilità economica devono trovare un equilibrio. Il prodotto deve raggiungere i pazienti, generare evidenze nella pratica clinica e mantenere risorse sufficienti per produzione, farmacovigilanza e continuità della fornitura. Una terapia autorizzata può altrimenti essere ritirata o non essere introdotta in alcuni mercati.

La progressiva riduzione riportata nella **FIGURA 1.1** — 53 terapie valutate, 33 approvate, 24 con autorizzazione attiva e 16 rimborsate da AIFA — non può essere attribuita a un'unica causa. Oltre agli esiti regolatori negativi e alle interruzioni per ragioni di sicurezza, incidono anche ritiri e mancati rinnovi per ragioni commerciali. A luglio 2026 risultano infatti ritirate dal mercato 9 terapie, quasi

un terzo di tutte le terapie approvate finora. La letteratura documenta una rilevante componente di natura commerciale: Biard e colleghi, con un'analisi svolta a dicembre 2024, hanno riportato che circa un quarto degli ATMP autorizzati risultavano ritirati, con ragioni commerciali frequentemente associate agli elevati costi produttivi e alle difficoltà delle negoziazioni di prezzo nei diversi Paesi europei [7]. Izeta e Cuende rilevano analogamente che per gli ATMP non più disponibili, i titolari avevano motivato il ritiro o il mancato rinnovo dell'AIC per ragioni commerciali, segnalando il rischio di abbandono del mercato europeo in cerca di condizioni più favorevoli in altre aree geografiche [4].

Il problema non può essere ridotto al prezzo del medicinale. La sostenibilità commerciale dipende dal rapporto tra costi di sviluppo/produzione e volumi effettivi, spesso molto contenuti nelle malattie rare e ultra-rare. Produzione GMP, infrastrutture, farmacovigilanza, logistica e *follow-up* continuano a generare costi anche quando i pazienti trattati sono pochi. Il volume reale, inoltre, è inferiore alla popolazione teoricamente eleggibile quando *referral*, capacità dei centri o mobilità rallentano il trattamento.

Accesso locale e sostenibilità post-lancio sono quindi collegati. Una programmazione tardiva assorbe parte del periodo successivo alla rimborsabilità nella costruzione delle condizioni di erogazione, rinviando il beneficio per i pazienti e riducendo i volumi rispetto alle attese. Ciò non implica che ogni basso utilizzo dipenda da inefficienze organizzative, ma indica che la mancata preparazione può aggravare il delicato equilibrio di sostenibilità della terapia soprattutto per prodotti destinati a popolazioni ristrette. In questo quadro, il coinvolgimento precoce della comunità clinica e dei pazienti assume rilevanza non per promuovere una terapia prima che ne siano definiti benefici e rischi, ma per creare tempestivamente le condizioni di un'adozione appropriata: informare sulle evidenze disponibili, definire la collocazione nel percorso di cura, stimare la popolazione potenzialmente eleggibile, predisporre i sistemi di *referral* e identificare i requisiti dei centri erogatori.

I recenti ritiri nell'area dell'emofilia rendono particolarmente visibile la fragilità del modello. BioMarin ha annunciato il ritiro di Roctavian nel quarto trimestre del 2025, mentre Pfizer ha già adottato una decisione analoga per Durveqtix (o Beqvez) a breve distanza di tempo. Questi casi sono stati interpretati come indicativi delle difficoltà che possono emergere per terapie caratterizzate da costi elevati e rivolte ad aree nelle quali sono già disponibili opzioni terapeutiche alternative [29].

Il caso di Strimvelis offre invece un precedente diverso. Nel marzo 2022, Orchard Therapeutics annunciò il disinvestimento dalle immunodeficienze primitive per scarso ritorno economico; la Fondazione Telethon intervenne per evitare l'uscita del farmaco dal mercato sostenendo costi e *fee* regolatorie durante la transizione verso un modello *non profit* [24]. Il caso mostra che il fallimento del modello commerciale non è necessariamente legato al fallimento clinico della terapia, e che nelle malattie ultra-rare possono essere necessari veicoli non *profit*, partnership pubblico-private o forme specifiche di finanziamento per preservare trattamenti efficaci ma non sufficientemente remunerativi.

1.8 • FATTORI DI RALLENTAMENTO

Accanto ai ritiri, si osserva anche un rallentamento nell'ingresso di nuovi prodotti. A livello europeo, come illustrato nella **TABELLA 3.1** del **CAPITOLO 3**, le sottomissioni all'EMA sono state 7 nel 2024, soltanto 3 nel 2025 e una sola nel periodo gennaio-maggio del 2026 [30].

È plausibile che l'avvio della JCA abbia indotto alcune aziende a riconsiderare tempi e sequenza delle sottomissioni, ma sarà necessario un periodo di osservazione più lungo per distinguere l'effetto del Regolamento HTA dalle normali fluttuazioni di una pipeline numericamente ridotta.

Un'ulteriore area di rischio è rappresentata dall'*international reference pricing* e dalle politiche statunitensi di *Most Favoured Nation* (MFN). Quando il prezzo riconosciuto in un Paese influenza quello ottenibile in altri mercati, le aziende possono avere un incentivo strategico a differenziare la sequenza dei lanci o a evitare inizialmente mercati nei quali prevedono prezzi più bassi. La letteratura sui MEA evidenzia che la riservatezza sulle condizioni economiche è particolarmente rilevante nei Paesi che adottano l'*external reference* pricing, e che l'opacità dei prezzi può indurre strategie negoziali difensive [22]. L'eventuale estensione dei meccanismi internazionali di riferimento potrebbe aumentare l'incentivo a ritardare o selezionare i lanci europei, con effetti più accentuati per le terapie ad alto costo; non è però ancora possibile affermare che la MFN abbia già causato una riduzione delle domande di AIC per gli ATMP.

1.9 • CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'analisi delle diverse fasi del ciclo di vita degli ATMP evidenzia come le barriere all'accesso non siano eventi isolati ma componenti di un processo cumulativo. Più che sommarsi, tendono a propagarsi lungo il percorso, amplificando progressivamente il rischio di rallentamenti, rinvii o interruzioni.

In questa prospettiva, la sostenibilità post-lancio non rappresenta una questione solamente economica ma piuttosto costituisce il risultato finale dell'interazione tra qualità delle evidenze, robustezza dei processi produttivi, capacità delle istituzioni di gestire l'incertezza, prontezza organizzativa dei sistemi sanitari e capacità del mercato di sostenere terapie rivolte spesso a popolazioni molto limitate.

L'esperienza degli ultimi anni mostra inoltre che l'autorizzazione regolatoria non coincide necessariamente con la disponibilità della terapia né, tantomeno, con la sua permanenza sul mercato. I ritiri commerciali osservati in Europa, compresi quelli relativi a terapie clinicamente efficaci, suggeriscono che l'introduzione di una nuova terapia avanzata può fallire non soltanto per motivi scientifici o regolatori, ma anche quando non riesce a trovare un equilibrio sostenibile tra valore generato, evidenze disponibili, sostenibilità per il SSN, capacità organizzativa e ritorno economico.

Per tutti questi motivi e in vista dell'espansione della pipeline verso aree terapeutiche non ancora interessate dagli ATMP e verso popolazioni *target* più ampie, anticipare la gestione delle criticità diventa necessario e fondamentale. La pianificazione della raccolta delle evidenze *post-marketing*, la definizione di modelli di pagamento coerenti con l'incertezza residua, il rafforzamento delle reti cliniche, la preparazione dei centri e il coinvolgimento precoce degli *stakeholder* non dovrebbero essere considerati passaggi successivi all'approvazione, ma elementi da sviluppare parallelamente al percorso regolatorio e di valutazione.

L'attuale sfida degli ATMP va molto oltre la dimostrazione della loro efficacia: è costruire sistemi regolatori, di valutazione e organizzativi capaci di trasformare un successo scientifico in un beneficio accessibile, sostenibile e duraturo per i pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Wills, C.A., D. Drago, and R.G. Pietrusko, Clinical holds for cell and gene therapy trials: Risks, impact, and lessons learned. Mol Ther Methods Clin Dev, 2023. 31: p. 101125.
2. HTA Coordination Group (HTACG). Annual Work Programme 2026. Brussels: European Commission; 2025.
3. HTA Coordination Group, Subgroup for the Identification of Emerging Health Technologies. Report on Emerging Health Technologies 2025. Brussels: European Commission; 2025.
4. Izeta, A. and N. Cuende, Regulation of advanced therapies in Europe: Are we on the right track? Cell Stem Cell, 2023. 30(8): p. 1013–1016.
5. Kakroodi, F.A., et al., Current challenges and future directions of ATMPs in regenerative medicine. Regen Ther, 2025. 30: p. 358–370.
6. Van Eldere, J., et al., A roadmap for supporting the development of advanced therapy medicinal products in a European framework. Lancet Reg Health Eur, 2026. 66: p. 101688.
7. Biard, L., et al., Designs of the clinical trials aiming at evaluating cell and gene therapy products: A critical appraisal from a literature review. Mol Ther Adv, 2026. 34(1): p. 201651.
8. Cencora, ISPOR Italy Rome Chapter. ExploRare 4.0. Rare Disease Access Deep Dive & Proposals. Roma; 2026.
9. Iglesias-Lopez, C., et al., Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. Mol Ther Methods Clin Dev, 2021. 23: p. 606–618.
10. Berdud, M., M. Drummond, and A. Towse, Establishing a reasonable price for an orphan drug. Cost Eff Resour Alloc, 2020. 18: p. 31.
11. Herwig, C., V. Huppert, and R. Portner, Editorial: Design strategies and equipment requirements for efficient process development and robust manufacturing of cell therapies. Front Bioeng Biotechnol, 2026. 14: p. 1875958.
12. Lee, N.K. and J.W. Chang, Manufacturing Cell and Gene Therapies: Challenges in Clinical Translation. Ann Lab Med, 2024. 44(4): p. 314–323.
13. Mauricio M III, Fernandez D, Tihaya M, Meij P, Munsie M, van den Hout W. Estimating the costs of advanced therapy medicinal products: a systematic review. Cytotherapy. 2026. Pre-proof. doi:10.1016/j.jcyt.2026.102988.
14. ATMP Forum. VII Report italiano sugli Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). 2024.
15. Federchimica Assobiotec, Gruppo di Lavoro Terapie Avanzate. Lo sviluppo dei medicinali per terapie avanzate in Italia. Documento di posizione. Milano: Federchimica Assobiotec; 2024.
16. Marsden G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein B, Henshall C. Gene Therapy: Understanding the Science, Assessing the Evidence, and Paying for Value. A Report from the 2016 ICER Membership Policy Summit. Boston (MA): Institute for Clinical and Economic Review; 2017.
17. Hitch, J., et al., Challenges in Value Assessment for One-Time Gene Therapies for Inherited Retinal Diseases: Are We Turning a Blind Eye? Value Health, 2025. 28(1): p. 116–124.
18. ATMP Forum. II Report italiano sugli Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). 2019.
19. ATMP Forum. VIII Report italiano sugli Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). 2025.
20. Phares, S., et al., Managing the challenges of paying for gene therapy: strategies for market action and policy reform in the United States. J Comp Eff Res, 2024. 13(12): p. e240118.
21. Endpoints News. Autolus says it won't make money from its cell therapy in Europe until 2027. 2025. Available from: https://endpoints.news/autolus-says-it-wont-make-money-from-its-cell-therapy-in-europe-until-2027/ [Last access: Aug 2026].
22. Greco, A., et al., A Systematic Review of Challenges and Opportunities in the Implementation of Managed Entry Agreements for Advanced Therapy Medicinal Products. Clin Ther, 2025. 47(2): p. e16–e26.
23. ATMP Forum. IV Report italiano sugli Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). 2021.
24. ATMP Forum. VI Report italiano sugli Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). 2023.
25. Cavallo, M.C., et al., Cost of implementing CAR-T activity and managing CAR-T patients: an exploratory study. BMC Health Serv Res, 2024. 24(1): p. 121.
26. Jommi, C., et al., CAR T-Cell Therapies in Italy: Patient Access Barriers and Recommendations for Health System Solutions. Front Pharmacol, 2022. 13: p. 915342.

27. Foglia, E., et al., Multidimensional Results and Reflections on CAR-T: The Italian Evidence. Int J Environ Res Public Health, 2023. 20(5).

28. UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare. Accesso alle terapie, anche avanzate e innovative: tavolo di confronto multi-stakeholder. Roma: UNIAMO; 2023.

29. IntuitionLabs. Gene Therapy Pricing: The Economics of Million-Dollar Cures. IntuitionLabs; 2026.

30. European Medicines Agency (EMA), Committee for Advanced Therapies (CAT). CAT quarterly highlights and approved ATMPs June 2026. 2026. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-june-2026_en.pdf. [Last access: August 11th 2026].

CAPITOLO 2

LA PIPELINE DELL'INNOVAZIONE: GLI ATMP DEL PROSSIMO FUTURO

2 • LA PIPELINE DELL'INNOVAZIONE: GLI ATMP DEL PROSSIMO FUTURO

Analisi delle sperimentazioni cliniche in corso sulle terapie avanzate

2.1 • INTRODUZIONE

Le sperimentazioni cliniche rappresentano una fase imprescindibile del processo di Ricerca e Sviluppo (R&S) dei farmaci e, al tempo stesso, un mercato in costante espansione. A livello globale, il settore è stimato a circa 89 miliardi di dollari nel 2025, con previsioni di crescita fino a oltre 158,4 miliardi di dollari entro il 2033, corrispondente a un tasso di crescita annua composto del 7,7% [1].

In questo panorama, gli ATMP occupano una posizione di rilievo nella pipeline di sviluppo clinico, caratterizzata da un'elevata concentrazione di studi nelle fasi precoci e aree terapeutiche ad alto bisogno clinico non soddisfatto, come già evidenziato nelle precedenti edizioni dell'ATMP Forum [2].

Il presente capitolo si pone in continuità con l'analisi riportata nel VIII Report [2] per aggiornare e approfondire lo stato delle sperimentazioni cliniche in corso e rappresentare la dinamicità del settore. L'analisi non mira a quantificare l'intero volume degli studi clinici sugli ATMP, ma a concentrarsi su quelli con maggiore probabilità di raggiungere il mercato nei prossimi anni. A tal fine, il lavoro si è focalizzato sulle fasi di sviluppo clinico più avanzate ed è stato arricchito con approfondimenti dedicati ad alcune aree terapeutiche in espansione.

Il presente capitolo segue pertanto una pluralità di obiettivi interconnessi:

- aggiornare, con riferimento alle sole fasi avanzate, la mappatura delle sperimentazioni cliniche sugli ATMP rispetto alle edizioni precedenti, al fine di verificare cambiamenti ed evoluzioni nella pipeline più prossima ad affacciarsi ai percorsi di valutazione;
- descrivere il profilo degli studi in fase avanzata per tipologia di ATMP, fase clinica, stato di avanzamento, area terapeutica e *target* di malattia;
- fotografare il panorama europeo, con un focus specifico sul posizionamento dell'Italia nelle fasi avanzate delle sperimentazioni cliniche sugli ATMP; approfondire il contesto clinico e tecnologico di specifiche aree terapeutiche, indagando le patologie trattate, le piattaforme impiegate e il relativo razionale biologico;
- supportare l'attività di *Horizon Scanning* delle terapie avanzate, individuando le terapie con maggiore probabilità di accesso al mercato nel medio termine e definire il bacino di terapie candidate a essere incluse nel modello di previsione della spesa (**CAPITOLO 8**).

2.2 • METODI

Gli studi analizzati sono stati estratti dalla piattaforma *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), il registro online di studi clinici gestito dai *National Institutes of Health* degli Stati Uniti e riconosciuto a livello internazionale. L'estrazione, effettuata in data 18 maggio 2026, ha considerato l'intervallo temporale dal 1° gennaio 2020 al 31 dicembre 2025. A tal fine sono state adottate due strategie complementari:

- gli studi con data di "*Study start*" (data effettiva di arruolamento del primo partecipante) compresa nell'intervallo considerato;
- gli studi con data di "*Last update posted*" (data più recente di modifica del record) ricadente nel medesimo intervallo, utilizzata come *proxy* di attività in corso.

I record risultanti dalle due estrazioni sono stati quindi uniti, sottoposti a de-duplicazione e ulteriormente filtrati secondo i parametri descritti di seguito.

La metodologia adottata nella presente edizione rappresenta un'evoluzione rispetto a quella del Report VIII [2], con modifiche volte a migliorare la sensibilità e la specificità nell'identificazione degli ATMP e a concentrare l'analisi sugli studi rilevanti ai fini della previsione di mercato e di spesa. Nella presente edizione, infatti, la stringa di ricerca è stata raffinata attraverso un processo in più fasi, che ha combinato l'impiego di strumenti di intelligenza artificiale (AI) con la successiva validazione da parte di due operatori:

1 • Una prima lista di parole chiave e sinonimi è stata generata mediante il modello di AI GPT 5.2 con capacità di ragionamento profondo, a cui sono stati forniti come documenti di riferimento i principali testi normativi europei in materia di definizione e classificazione degli ATMP (i.e. il Regolamento (CE) n. 1394/2007 [3], la Direttiva 2009/120/CE [4], l'Allegato I, Parte IV della Direttiva 2001/83/CE [5] e il *Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products del Committee for Advanced Therapies* (CAT) dell'EMA [6]);

2 • La lista generata dall'AI è stata poi confrontata e integrata con le parole chiave già impiegate nella stringa di ricerca riportata nello studio di *Hanna et al., 2016* [7], attraverso una verifica condotta da due operatori in modo indipendente. Le due liste risultanti sono state incrociate e riconciliate, dando origine alla stringa definitiva. Le divergenze sono state risolte tramite discussione;

3 • La stringa definitiva è stata applicata a *ClinicalTrials.gov* mediante un'estrazione parallela basata sui filtri definiti precedentemente. I record delle due estrazioni sono stati quindi accorpati e ripuliti dai duplicati, prima dell'applicazione dei successivi criteri di selezione.

Il razionale alla base di questo approccio è sfruttare le capacità di un modello AI che, ancorato ai documenti normativi di riferimento, consente di ampliare la copertura terminologica degli ATMP e incrementare la sensibilità dell'identificazione degli studi pertinenti. La selezione risultante è stata successivamente validata attraverso una duplice revisione indipendente da parte di operatori esperti, al fine di assicurarne accuratezza, coerenza metodologica e aderenza ai criteri definiti.

I criteri di inclusione ed esclusione applicati in fase di estrazione sono sintetizzati nella **TABELLA 2.1**.

TABELLA 2.1 • Criteri di inclusione ed esclusione dell'analisi

Date range	Study Start from 01/01/2020 to 31/12/2025 Last update posted from 01/01/2020 to 31/12/2025	
Search string	("gene therapy" OR "genetic therapy" OR "gene transfer" OR "recombinant nucleic acid" OR "recombinant DNA" OR "DNA therapy" OR cDNA OR "plasmid DNA" OR "nucleic acid therapy" OR "RNA therapy" OR oligonucleotides OR "viral vector" OR lentiviral OR retroviral OR adenoviral OR AAV OR "adeno-associated virus" OR "genome editing" OR CRISPR OR "CRISPR-Cas9" OR "CRISPRA-CAS9" OR "gene correction" OR "genetically modified cells" OR "Gene-Modified T Cells" OR transduced OR transfected OR electroporated) OR ("CAR-T" OR "CAR T" OR "CAR T Cell" OR "CAR Therapy" OR "Chimeric antigen receptor T-cell therapy" OR CAR OR "TCR-T" OR "T Cell Receptor" OR "SPEAR T Cell" OR "CAR-macrophage" OR "activating CAR") OR ("CAR NK cell" OR "CAR-NK" OR "CAR-NK Therapy" OR "Chimeric antigen natural killer cells" OR "Chimeric natural killer receptor universal T-cells" OR "CB-NK cells") OR ("Adoptive Cell Therapy" OR "adoptive cell therapy" OR "Tumor Infiltrating Lymphocyte" OR TIL OR "CAR-TIL") OR ("cell therapy" OR "somatic cell" OR "engineered cell" OR "stem cell" OR "Stem Cell Expansion" OR "mesenchymal cell" OR MSC OR "allogeneic cell" OR "autologous cell" OR "viable cell" OR "cell expansion" OR "cell culture" OR "ex vivo" OR "cord blood" OR "umbilical cord" OR "bone marrow") OR ("Cell- and Tissue-Based Therapy" OR "cell and tissue based therapy" OR "tissue engineering" OR "tissue engineered" OR "engineered tissue" OR "Tissue Engineering" OR "Tissue-engineering" OR "Tissue Engineered Vascular Graft" OR scaffold OR matrix OR "collagen membrane" OR "bioresorbable scaffold" OR biomaterial OR hydrogel OR "3D bioprint*" OR "regenerative medicine" OR "Regenerative materials") OR ("combined ATMP" OR ("medical device" AND (cell OR tissue)) OR ("implantable" AND (cell OR tissue))) OR ("cancer vaccine" OR "tumour vaccine" OR "cancer immunotherapy") NOT ("vaccine against infectious" OR ("vaccine" AND (influenza OR HIV OR hepatitis OR tuberculosis OR COVID OR "infectious disease")))	
	Inclusion Criteria	**Exclusion Criteria**
Study status	Not yet recruiting, Recruiting, Active (not recruiting), Completed, Terminated, Enrolling by invitation	Suspended, Withdrawn, Unknown
Sex	All	-
Age	All	-
Study phase	Phase 1, Phase 2, Phase 3	Early Phase 1, Phase 4, Not applicable
Study type	Interventional	Observational, Expanded Access
Funder Type	All: NIH, Other US federal agency, Industry, All others (individuals, universities, organizations)	-

Sono state inoltre effettuate due restrizioni successive all'estrazione. In primo luogo, sono stati selezionati gli studi di fase II, II/III e III con *primary completion date* entro il 31/12/2027: le terapie che raggiungono le fasi più avanzate, e che sono prossime al conseguimento dell'obiettivo primario dello studio, presentano infatti una probabilità significativamente maggiore di ottenere l'AIC nei successivi anni rispetto ai prodotti ancora in fase iniziale, mentre gli studi di fase precoce sono caratterizzati da tassi di abbandono più elevati e da maggiore incertezza clinica e regolatoria. Tale scelta è finalizzata a favorire una maggiore affidabilità predittiva rispetto agli ATMP potenzialmen-

te prossimi al mercato, a scapito di una fotografia complessiva della ricerca esplorativa su queste terapie.

A valle dell'estrazione e della rimozione dei duplicati, l'identificazione degli studi effettivamente riconducibili ad ATMP è avvenuta attraverso la seguente procedura: ciascun record è stato confrontato con il database europeo *EudraCT*, che, per gli studi che coinvolgono almeno un centro europeo, consente di rilevare se la sperimentazione coinvolga un ATMP e di attribuirne la classificazione nelle sottocategorie **GTMP** (*Gene Therapy Medicinal Products*, Prodotti Medicinali per Terapia Genica), **sCTMP** (*somatic Cell Therapy Medicinal Products*, Prodotti Medicinali per Terapia Cellulare) e **TEP** (*Tissue Engineered Products*, Prodotti di Ingegneria Tissutale), secondo i criteri del CAT e in conformità al Regolamento (CE) n. 1394/2007 [3]. In assenza di riscontro su *EudraCT*, l'attribuzione è stata effettuata manualmente sulla base dei medesimi criteri.

Per ciascuno studio incluso sono state raccolte le informazioni maggiormente rilevanti: identificativi (NCT, titolo, acronimo), stato dello studio, caratteristiche dell'intervento e degli *outcome*, fase dello studio, numero di pazienti arruolati, informazioni sullo sponsor, finanziamento, disegno dello studio, date chiave — data di inizio, data di completamento primaria (definita come il momento in cui l'ultimo partecipante è stato esaminato o ha ricevuto l'intervento ai fini della raccolta dei dati sull'*outcome* primario), data di completamento effettiva o presunta, data dell'ultimo aggiornamento pubblicato — e sedi di conduzione.

In aggiunta alle informazioni disponibili su *ClinicalTrials.gov*, è stata condotta una ricerca manuale ad hoc per integrare i dati relativi a:

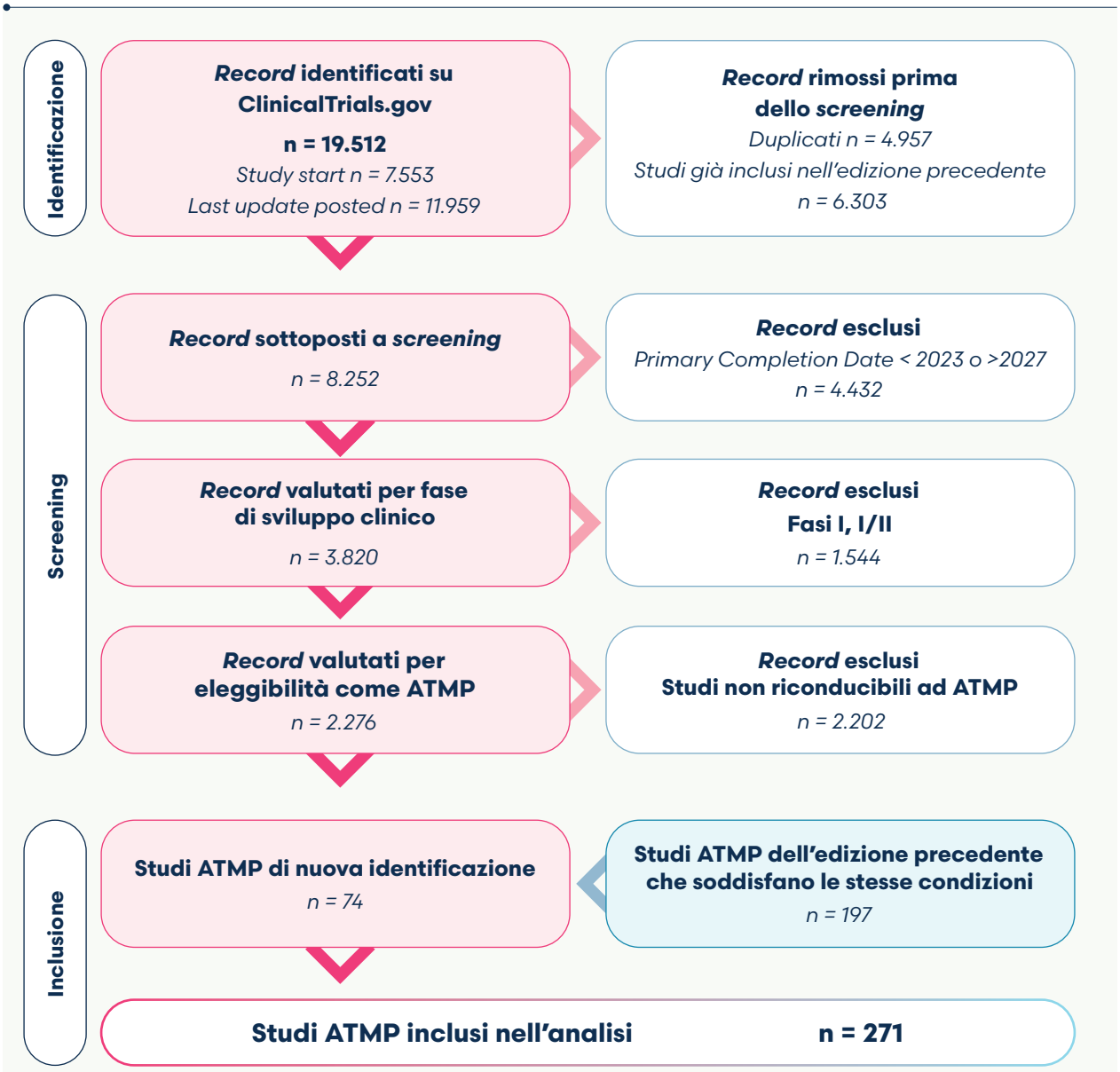
- **area terapeutica**, la cui identificazione è stata supportata da un approfondimento online sulla specialità medica di competenza per le patologie *target* dei medicinali in studio;
- ***target* specifico di malattia rara**, dove la rarità della patologia è stata verificata con il supporto della piattaforma *Orphanet* (https://www.orpha.net/it) e, ove necessario, integrata con la letteratura scientifica di riferimento sulla patologia.
- **eventuale partecipazione** di almeno un centro situato in uno dei principali Paesi europei (Italia, Francia, Germania, Spagna e Regno Unito).

2.3 • RISULTATI

2.3.1 • RISULTATI DEL PROCESSO DI RICERCA E SELEZIONE DEGLI STUDI

L'estrazione condotta mediante la stringa di ricerca e i criteri di inclusione ed esclusione precedentemente descritti ha prodotto complessivamente 19.512 record. La successiva applicazione dei criteri di de-duplicazione, temporali e di fase, unitamente all'identificazione degli ATMP, ha condotto al *dataset* finale oggetto di analisi. I singoli passaggi sono sintetizzati nella **FIGURA 2.1**.

FIGURA 2.1 • Diagramma di flusso del processo di selezione degli studi ATMP



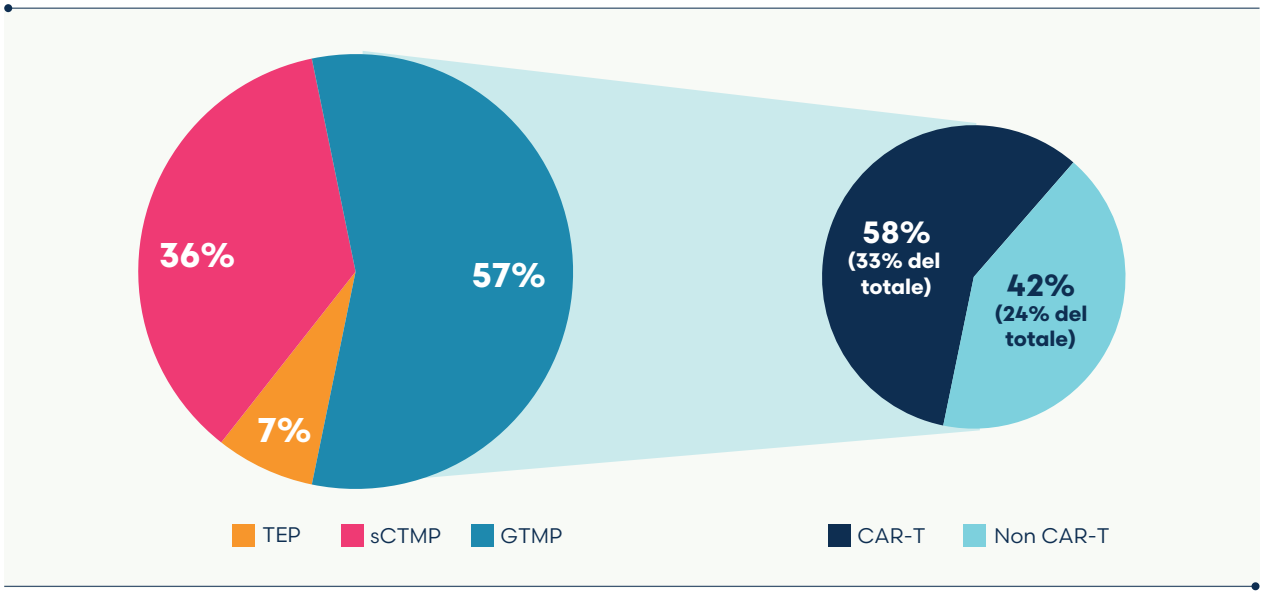
A partire dai 19.512 record estratti, la rimozione dei duplicati ha ridotto il dataset a 14.555 studi, mentre l'esclusione degli studi già censiti nell'edizione precedente lo ha portato a 8.252 record. Applicando l'intervallo di tempo prestabilito (2023-2027) alla *"Primary Completion Date"* sono stati selezionati 3.820 studi, ulteriormente ristretti a 2.276 attraverso la selezione dei soli studi di Fase II, II/III e III. All'interno di questo insieme sono stati identificati 74 studi ATMP non presenti nel data-

set dell'edizione precedente. Si precisa che tale numerosità non corrisponde necessariamente a sperimentazioni di nuovo avvio, bensì a studi preesistenti non intercettati dalla stringa di ricerca impiegata nel Report VIII e individuati grazie alla maggiore sensibilità della stringa aggiornata. A questi si aggiungono 197 studi ATMP già inclusi nell'edizione precedente e coerenti con le medesime condizioni, per un totale di **271 studi**.

2.3.2 • STUDI ATMP E STRATIFICAZIONE PER TIPOLOGIA

La stratificazione dei 271 studi ATMP di fase II, II/III e III per tipologia di prodotto conferma una netta prevalenza dei GTMP, con 153 studi pari al 57% del totale, seguiti dagli sCTMP, con 98 studi (36%); i TEP rappresentano la quota residua, con 20 studi (7%) (**FIGURA 2.2**). Questa distribuzione evidenzia come le terapie geniche costituiscano il principale driver di ricerca nel panorama clinico, coerente anche con l'andamento delle approvazioni a livello europeo [8].

FIGURA 2.2 • Stratificazione degli studi clinici ATMP per tipologia e focus su CAR-T

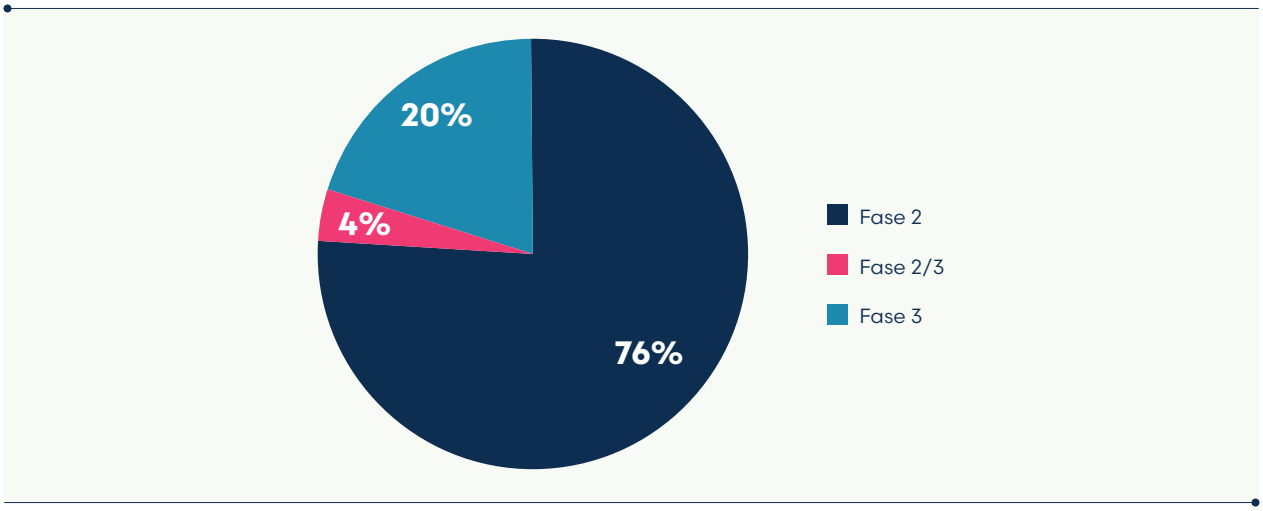


Gli studi GTMP sono stati ulteriormente caratterizzati al fine di identificare la quota riconducibile alla tecnologia *Chimeric Antigen Receptor T-cell* (CAR-T). L'analisi ha evidenziato 89 studi (33%), pari a quasi un terzo dell'intero *dataset*, a conferma del ruolo trainante di questa tecnologia [9].

2.3.3 • DISTRIBUZIONE PER FASE CLINICA

La ripartizione degli studi considerati per fase di sviluppo clinico evidenzia una netta predominanza della fase II, che con 205 studi rappresenta il 76% del campione, seguita a distanza dalla fase III (54 studi, 20%) e dalla quota residuale degli studi in fase II/III (12 studi, 4%) (**FIGURA 2.3**). Occorre ricordare come, in ragione dei criteri di selezione adottati, questa distribuzione risulti per costruzione limitata alle sole fasi avanzate, con l'obiettivo di concentrare l'analisi sulle terapie con maggiore probabilità di raggiungere il mercato nel medio termine.

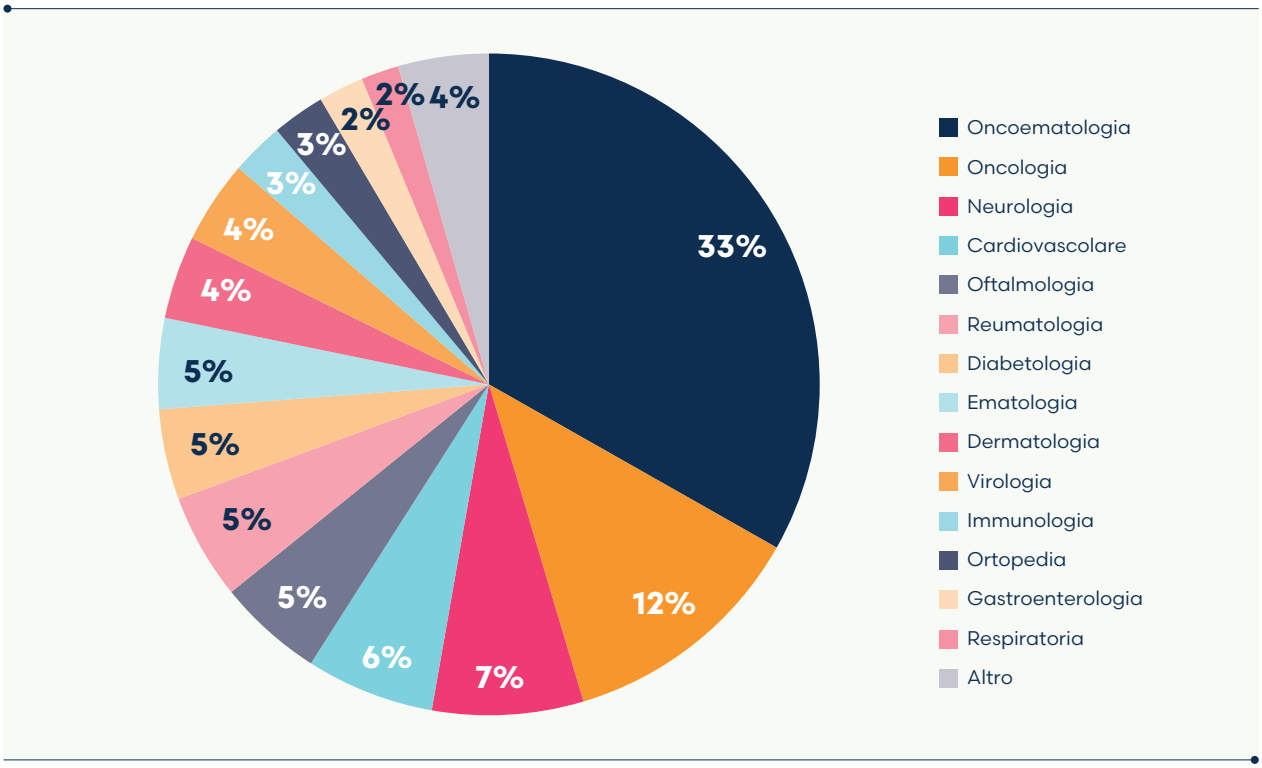
FIGURA 2.3 • Ripartizione degli studi per ATMP per fase dello studio



2.3.4 • DISTRIBUZIONE PER AREA TERAPEUTICA

L'analisi della distribuzione degli studi sugli ATMP per area terapeutica evidenzia una copertura trasversale a numerose specialità mediche, con alcune aree che mantengono una posizione predominante (**FIGURA 2.4**). Coerentemente con le analisi precedenti, l'onco-ematologia e l'oncologia si confermano le aree più rappresentate (rispettivamente 33% e 12%). Seguono la neurologia (7%) e l'area cardiovascolare (6%), l'oftalmologia e la reumatologia (5%) e, a seguire, diabetologia, ematologia (5%), dermatologia e virologia (4% ciascuna). La quota restante si distribuisce su aree a numerosità più contenuta, delineando comunque un panorama esteso a quasi tutte le specialità cliniche.

FIGURA 2.4 • Distribuzione delle sperimentazioni ATMP per area terapeutica



Incrociando il dato della distribuzione per area terapeutica con la distribuzione per tipologia di prodotto (**TABELLA 2.2**), si evidenzia una marcata specializzazione tecnologica tra le diverse aree. L'onco-ematologia è quasi interamente presidiata dai GTMP (di cui fanno parte anche le CAR-T), che ne coprono 83 studi su 90 (92%). Un profilo analogo, seppur meno marcato, caratterizza l'oftalmologia (10 GTMP su 14 ATMP), mentre l'ematologia mostra una concentrazione ancora più elevata, con la totalità dei 12 studi riconducibile alla categoria GTMP. All'estremo opposto, alcune aree risultano prevalentemente coperte dalle terapie cellulari, come nel caso della reumatologia; l'area cardiovascolare presenta invece una distribuzione più equilibrata tra le tipologie, dove su 17 studi, 10 riguardano sCTMP, 6 riguardano GTMP e 1 riguarda un TEP. I TEP, seppur marginali nel complesso, mostrano una concentrazione significativa e coerente con la loro natura rigenerativa in aree quali la dermatologia (5 su 11), dove il ripristino strutturale del tessuto costituisce l'obiettivo terapeutico primario.

TABELLA 2.2 • Sperimentazioni per area terapeutica per tipologia di ATMP

AREA TERAPEUTICA	GTMP	sCTMP	TEP	TOTALE
Oncoematologia	83	7	0	90
Oncologia	16	16	1	33
Neurologia	10	10	0	20
Cardiovascolare	6	10	1	17
Oftalmologia	10	4	0	14
Reumatologia	1	12	1	14
Diabetologia	2	4	6	12
Ematologia	12	0	0	12
Dermatologia	3	3	5	11
Virologia	6	5	0	11
Immunologia	4	3	0	7
Ortopedia	0	3	4	7
Gastroenterologia	0	4	2	6
Respiratoria	0	5	0	5
Altro	0	12	0	12
TOTALE	**153**	**98**	**20**	**271**

L'analisi della distribuzione degli 89 studi che coinvolgono terapie CAR-T (**TABELLA 2.3**) mostra che il 92,1% riguarda l'onco-ematologia, mentre la quota restante si distribuisce tra immunologia, neurologia, oncologia e oftalmologia. Tale concentrazione conferma come l'efficacia clinica delle CAR-T resti a oggi ancorata prevalentemente alle neoplasie ematologiche e come la loro estensione ad altre aree, seppur limitata, interessi ambiti non oncologici quali le patologie autoimmuni.

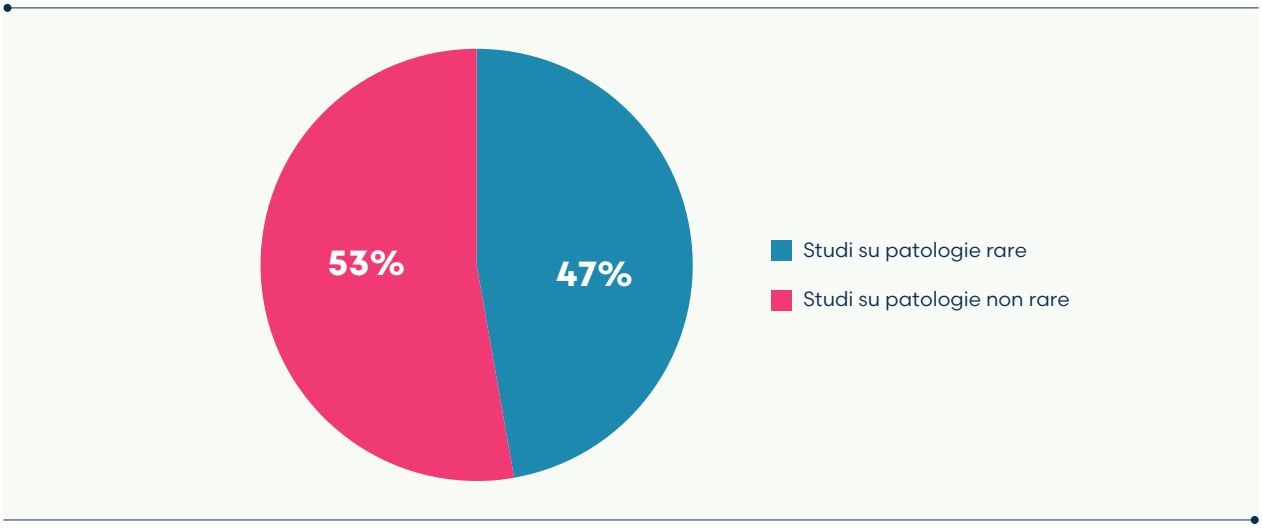
TABELLA 2.3 • Sperimentazioni GTMP CAR-T per area terapeutica

AREA TERAPEUTICA	CAR-T (#)	CAR-T (%)
Oncoematologia	82	92%
Immunologia	3	4%
Neurologia	2	2%
Oncologia	1	1%
Oftalmologia	1	1%
TOTALE	**89**	**100%**

2.3.5 • MALATTIE RARE

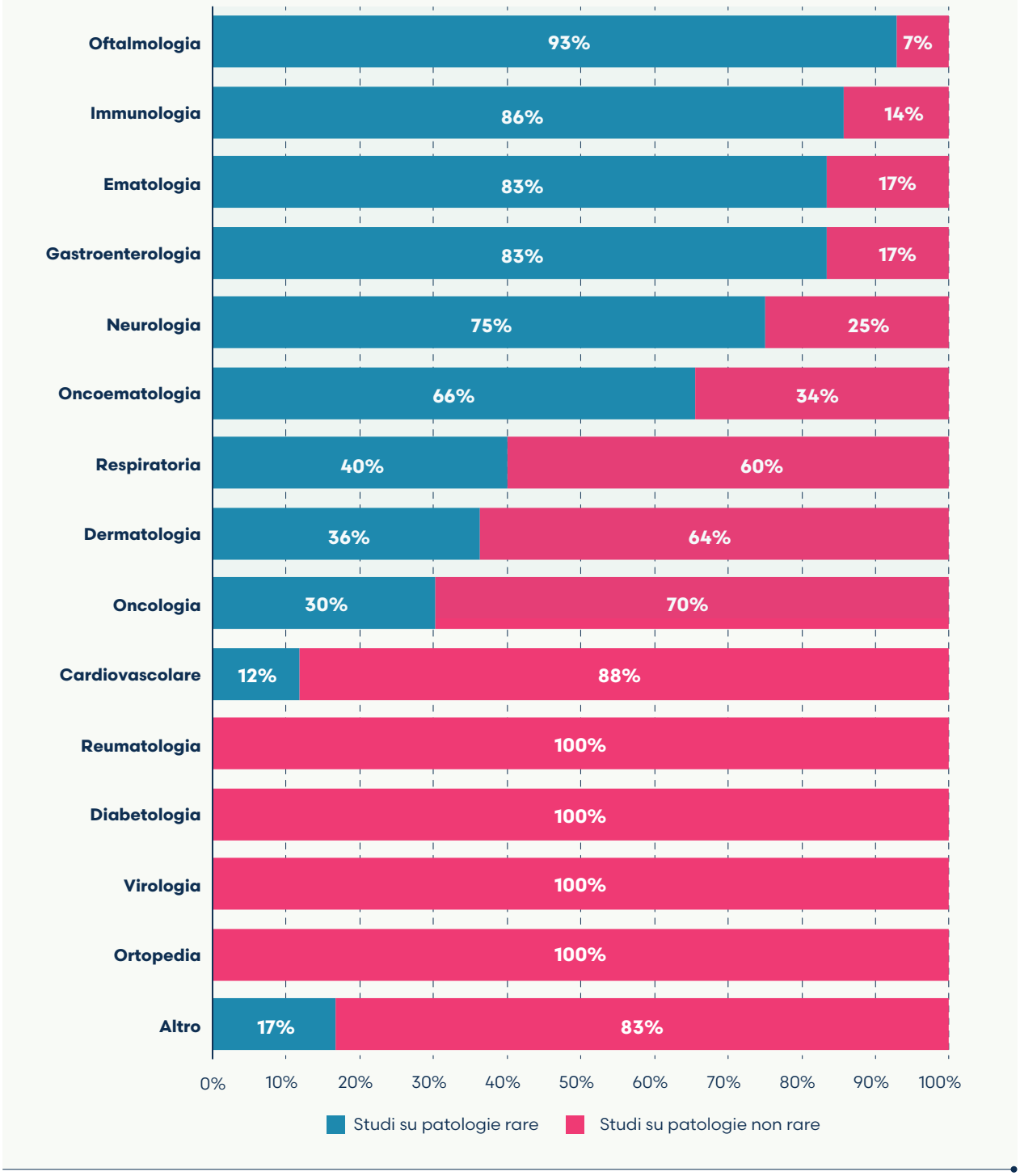
In linea con quanto rilevato nell'edizione precedente, quasi la metà delle sperimentazioni, pari a 128 studi (47%), è rivolta al trattamento di malattie rare, a fronte di 143 studi (53%) indirizzati a patologie non rare (**FIGURA 2.5**). Si tratta di una quota rilevante nel confronto con il panorama farmaceutico convenzionale, coerente con il ruolo delle terapie avanzate quale strumento di elezione per le condizioni a bassa prevalenza, spesso prive di alternative terapeutiche. Tale evidenza risulta inoltre coerente con la letteratura, secondo cui una parte rilevante delle patologie bersaglio degli ATMP è costituita da malattie rare, per circa l'80% delle quali si stima una componente genetica, e con il ruolo centrale che terapie cellulari e geniche rivestono nel loro trattamento [10].

FIGURA 2.5 • Distribuzione della rarità delle sperimentazioni



L'esame della composizione interna di ciascuna area terapeutica mostra come il peso relativo delle indicazioni rare e non rare vari sensibilmente da un ambito all'altro (**FIGURA 2.6**). Da un lato si collocano discipline quali oftalmologia, immunologia, ematologia e gastroenterologia, nelle quali oltre l'80% degli studi è dedicato a patologie rare, a indicare come in questi ambiti la ricerca sugli ATMP sia rivolta quasi esclusivamente a condizioni a bassa prevalenza. All'estremo opposto, aree come reumatologia, diabetologia, virologia e ortopedia non presentano, nel campione analizzato, alcuno studio dedicato a patologie rare, risultando interamente orientate verso condizioni più diffuse.

FIGURA 2.6 • Confronto della distribuzione di studi su patologie rare e non rare per area terapeutica



2.3.6 • REGIME DI SOMMINISTRAZIONE

Il profilo emerso dall'analisi del regime di somministrazione continua a riflettere una delle caratteristiche più distintive degli ATMP rispetto ai farmaci convenzionali, ovvero la fruibilità mediante un intervento terapeutico singolo, con un effetto duraturo o addirittura risolutivo [11]. Rispetto all'edizione precedente si registra una riduzione di circa 6 punti percentuali degli interventi one-shot, che risultano pari all'81% del totale, a favore prevalentemente di un incremento degli schemi a somministrazioni multiple, la cui quota sale dal 12% al 17%. Il regime ridosabile, che prevede schemi posologici flessibili, modulabili in funzione della risposta terapeutica, dell'evoluzione clinica del paziente e del profilo di tollerabilità, mantiene una quota marginale, pari al 2% (**TABELLA 2.4**).

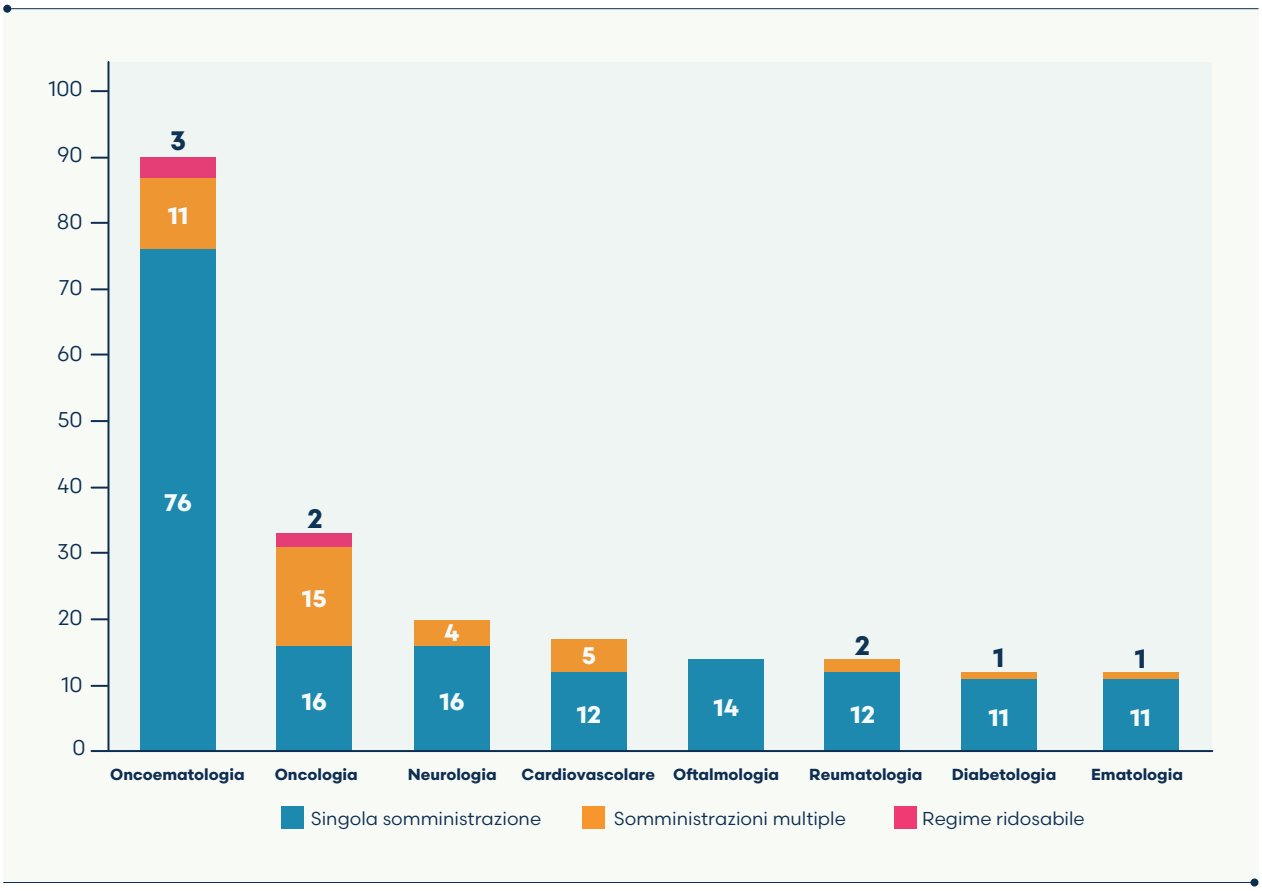
TABELLA 2.4 • Regime di somministrazione

Regime di somministrazione	Numero degli studi (#)	Numero degli studi (%)
Singola somministrazione	219	80,81%
Somministrazione multipla	46	16,97%
Regime ridosabile	6	2,21%
TOTALE	**271**	**100,00%**

Singola somministrazione: monodose; **Somministrazione multipla:** somministrazioni pianificate secondo uno schema predefinito; **Regime ridosabile:** somministrazioni ripetibili, modulate in funzione della risposta osservata nel singolo soggetto incluso nella coorte di studio.

La segmentazione per area terapeutica conferma e articola ulteriormente il quadro (**FIGURA 2.7**). L'onco-ematologia risulta fortemente orientata alla dose singola (76 studi su 90), riflettendo il regime di somministrazione del modello delle CAR-T, somministrate in un'unica infusione. La somministrazione singola prevale inoltre, in misura pressoché esclusiva, anche in oftalmologia, neurologia, reumatologia e diabetologia, aree caratterizzate dalla predominanza di terapie geniche o cellulari. Costituisce una parziale eccezione l'oncologia dei tumori solidi, che presenta la ripartizione più bilanciata tra dose singola e somministrazioni multiple: un dato riconducibile alla maggiore complessità di questi trattamenti, nei quali le piattaforme cellulari devono superare ostacoli quali la limitata persistenza cellulare e la difficoltà di infiltrazione nel microambiente tumorale, fattori che possono rendere necessari schemi di dosaggio ripetuto [12].

FIGURA 2.7 • Distribuzione delle terapie per modalità di somministrazione nelle prime 8 aree terapeutiche



2.3.7 • DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

L'analisi della distribuzione geografica è stata condotta considerando i cinque maggiori mercati europei (Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito) e includendo tutti gli studi con almeno un centro sperimentatore coinvolto in ciascun Paese. Su questa base, 48 studi ATMP risultano condotti, in tutto o in parte, nei Paesi inclusi, pari al 18% del *dataset* complessivo. Come mostrato nella **TABELLA 2.5**, l'Italia si colloca al primo posto a pari merito con la Spagna, con 23 studi ciascuna, seguite dalla Francia (21), dal Regno Unito (18) e dalla Germania (16). Tuttavia, il dato va letto con cautela: gli scarti tra i cinque Paesi sono contenuti, con sette studi di differenza tra la prima e l'ultima posizione, e la graduatoria risulta per costruzione sensibile ai criteri di selezione adottati in questa edizione, in particolare alla restrizione alle sole fasi II, II/III e III e al filtro sulla "*primary completion date*". Una diversa definizione del perimetro potrebbe pertanto modificare l'ordinamento, che non va interpretato come una misura stabile della capacità di ricerca dei singoli Paesi.

Ciò premesso, il dato italiano va letto in continuità con quanto già emerso nell'edizione precedente. Anche allora, infatti, gli studi con almeno un centro italiano risultavano prevalentemente concentrati nelle fasi più avanzate dello sviluppo clinico. La presente analisi, circoscritta a queste fasi, conferma che l'Italia si posiziona in linea con i principali Paesi europei negli stadi confermativi e pivotali, evidenziando una partecipazione nazionale particolarmente rilevante nelle sperimentazioni più prossime alla registrazione.

TABELLA 2.5 • Numero di studi su ATMP nei maggiori mercati europei (almeno un sito coinvolto)

Paese	N. studi con almeno un sito coinvolto nel Paese indicato
Italia	23
Spagna	23
Francia	21
UK	18
Germania	16
TOTALE	**48***

*la somma degli studi per singolo Paese eccede il numero complessivo di sperimentazioni, in quanto una stessa sperimentazione può coinvolgere centri in più Paesi ed essere pertanto conteggiata in ciascuno di essi.

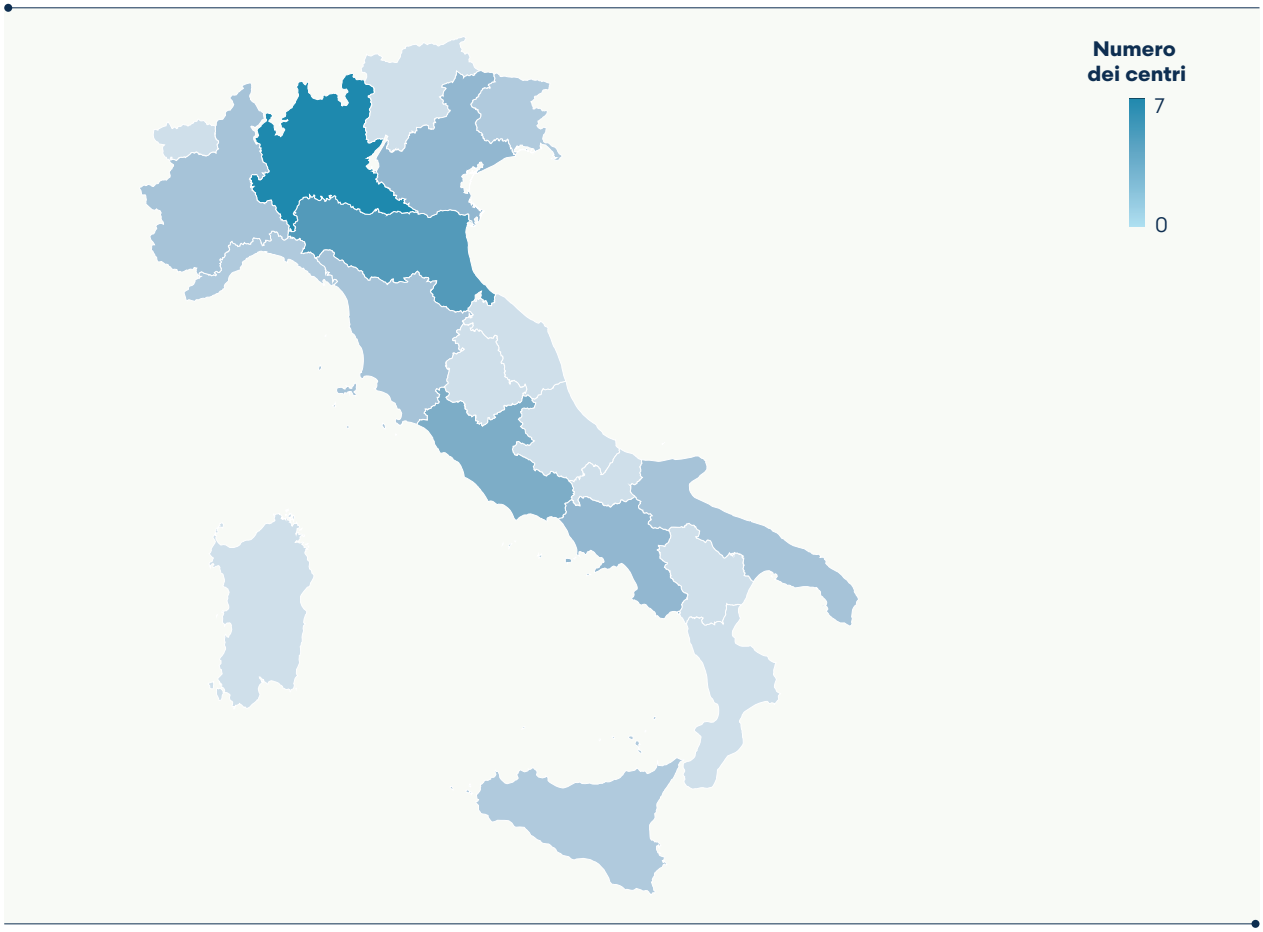
Nella distribuzione interna degli studi con almeno un centro italiano (**TABELLA 2.6**), la Fase III rappresenta la quota più rilevante (47,8%), seguita dalla Fase II (34,8%) e dalla Fase II/III (17,4%). Rispetto alla distribuzione complessiva del campione, la partecipazione italiana si conferma preponderante negli stadi più avanzati dello sviluppo clinico.

TABELLA 2.6 • Fase degli studi con almeno un sito italiano coinvolto

	Fase 2	Fase 2/3	Fase 3	N. studi totale
Studi con almeno un centro italiano	8 (34,78%)	4 (17,39%)	11 (47,82%)	**23** (8,50%)
Studi per ATMP totali	205 (75,60%)	12 (4,43%)	54 (19,93%)	**271** (100%)

Complessivamente, la mappatura evidenzia il coinvolgimento di 31 centri distribuiti in 11 Regioni italiane, con una copertura concentrata in alcune aree e una limitata rappresentanza nel Sud Italia (**FIGURA 2.8**). Si segnala, tuttavia, che dalla piattaforma di estrazione risultano quattro *trial* nei quali è dichiarata la partecipazione di un centro italiano senza però identificarne la struttura specifica.

FIGURA 2.8 • Distribuzione regionale del numero di centri italiani coinvolti in sperimentazioni cliniche ATMP



2.4 • APPROFONDIMENTO PER AREA TERAPEUTICA

Parallelamente alla lettura trasversale dei risultati, in questa edizione viene introdotto un approfondimento dedicato a due aree terapeutiche selezionate, l'**immunologia** e l'area **cardiovascolare**.

La scelta di approfondire queste due aree risponde a un duplice criterio. In primo luogo, entrambe si collocano al di fuori dell'ambito onco-ematologico e oncologico, che concentra storicamente la maggior parte della ricerca sugli ATMP. In secondo luogo, pur condividendo un carattere innovativo, le due aree presentano profili differenti in termini di piattaforme tecnologiche, popolazioni *target* e impatto organizzativo.

L'area cardiovascolare si distingue dal profilo complessivo del campione, in cui quasi la metà degli studi riguarda patologie rare, mentre in questo ambito la quota si limita solo al 12%, il valore più basso tra le aree più rappresentate. Le indicazioni considerate riguardano infatti condizioni ad alta prevalenza, con possibili implicazioni sui volumi di popolazione eleggibile. Inoltre, quest'area mostra una marcata eterogeneità tecnologica, includendo terapie cellulari mesenchimali, approcci di terapia genica pro-angiogenica e prodotti di ingegneria tissutale.

L'immunologia invece delinea una traiettoria differente, caratterizzata dall'estensione della piattaforma CAR-T dalle neoplasie ematologiche alle malattie autoimmuni mediate da cellule B. Sebbene ancora in una fase iniziale di sviluppo, questo ambito sta mostrando una rapida espansione su

patologie a bassa prevalenza, infatti l'86% degli studi immunologici inclusi nel campione riguarda malattie rare.

Questa evoluzione potrebbe determinare rilevanti implicazioni organizzative nel panorama terapeutico. L'introduzione degli ATMP in aree con limitata esperienza nell'impiego di queste tecnologie richiederebbe l'adeguamento delle strutture assistenziali, lo sviluppo di percorsi dedicati, il rafforzamento delle capacità erogative e l'acquisizione di competenze professionali specifiche, secondo un percorso analogo a quello già consolidato in onco-ematologia nell'ultimo decennio.

La selezione delle due aree è stata effettuata attraverso l'osservazione diretta degli studi identificati durante la fase di estrazione dei dati, individuando gli ambiti nei quali emergevano con maggiore evidenza tecnologie e indicazioni di particolare interesse. Gli studi identificati sono stati successivamente contestualizzati mediante letteratura scientifica di riferimento, configurando pertanto un approfondimento di natura qualitativa e descrittiva del *dataset*.

2.4.1 • IMMUNOLOGIA

Sebbene il peso relativo dell'immunologia all'interno del panorama delle terapie avanzate rimanga attualmente contenuto, l'area sta assumendo un ruolo sempre più rilevante grazie allo sviluppo di applicazioni cellulari e geniche ad alto potenziale innovativo e con prospettive di impatto clinico significative. L'analisi degli studi afferenti a questa area restituisce un quadro dominato dalle malattie autoimmuni e dalle connettiviti (6 studi su 7); un solo studio invece è dedicato a un'immunodeficienza congenita. Sul piano tecnologico, le patologie individuate sono accomunate da meccanismi di disregolazione immunitaria sostenuti da linfociti B autoreattivi e processi infiammatori cronici. In questo contesto, la piattaforma maggiormente rappresentata è quella delle terapie CAR-T, impiegate con l'obiettivo di eliminare selettivamente le popolazioni cellulari responsabili della risposta autoimmune patologica. A questa si affiancano approcci di terapia cellulare basati su cellule mesenchimali, volti a modulare la risposta immunitaria e i processi infiammatori. Infine, tra gli studi considerati, completa il panorama una terapia genica *ex vivo* basata su cellule staminali ematopoietiche, utilizzata per correggere difetti genetici alla base di condizioni di immunodeficienza congenita, oltre a un approccio emergente basato sul trapianto di mitocondri allogenici, attualmente oggetto di crescente interesse per il suo potenziale terapeutico.

2.4.1.1 • UN NUOVO *TARGET* PER LE TERAPIE CAR-T: le malattie autoimmuni mediate da cellule B

Sviluppata e validata nelle neoplasie ematologiche, la tecnologia CAR-T trova oggi applicazione in ambiti differenti, tra cui quello autoimmune, nel quale l'obiettivo è la deplezione mirata dei linfociti B autoreattivi responsabili della produzione di autoanticorpi patogeni. Negli studi identificati, i *target* molecolari sono il CD19, espresso su tutti i linfociti B, e il BCMA (*B-cell maturation antigen*), espresso sulle plasmacellule.

Il lupus eritematoso sistemico (LES), ad esempio, è causato da autoanticorpi prodotti sia da linfociti B CD19-positivi sia da plasmacellule BCMA-positive, incluse le plasmacellule a lunga vita ed è proprio in questa indicazione che, una terapia CAR-T a doppio bersaglio BCMA-CD19 ha dimostrato risultati di rilievo: in una coorte di 12 pazienti con LES refrattario, 10 hanno conseguito una remissione clinica completa e *drug-free*, con miglioramento istologico renale documentato da biopsia e

remissione mantenuta per un periodo prossimo ai 6 anni, il più lungo *follow-up* finora riportato per questa applicazione [13].

L'efficacia della piattaforma non si limita al LES, ma si estende a un ampio spettro di malattie autoimmuni mediate da cellule B. In particolare, la terapia anti-CD19 ha mostrato risultati robusti nella miastenia *gravis*, nella sindrome da anticorpi antisintetasi, nella sclerosi sistemica e, nei casi refrattari, in patologie neuroimmunologiche del sistema nervoso centrale [14]. In tali condizioni, la capacità delle CAR-T di penetrare compartimenti tissutali inaccessibili agli anticorpi monoclonali (mAb) sistemici, quale il sistema nervoso centrale, costituisce un vantaggio distintivo, come documentato dalla loro espansione nel liquido cerebrospinale e dalla riduzione della sintesi anticorpale intratecale in pazienti con sclerosi multipla [14].

Anche sul piano della sicurezza le CAR-T hanno evidenziato un profilo favorevole. Negli studi riportati non sono stati osservati eventi di sindrome da rilascio di citochine (CRS) o di sindrome neurotossica associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS) di grado ≥ 3 riconducibili in parte al minore carico antigenico rispetto alle neoplasie e all'impiego di costrutti CAR completamente umanizzati [13]. Permangono tuttavia criticità significative in merito alla durabilità della risposta a lungo termine e al ripopolamento dei linfociti B [13].

Sebbene la tecnologia CAR-T rappresenti oggi una piattaforma ampiamente consolidata nell'ambito delle neoplasie ematologiche, la sua applicazione alle patologie autoimmuni apre una nuova fase di sviluppo clinico e organizzativo. L'estensione di queste terapie a discipline quali immunologia ma anche reumatologia e neurologia richiede infatti l'adozione di modelli assistenziali fino ad oggi tipici dell'oncoematologia, comprendenti strutture autorizzate e accreditate, percorsi multidisciplinari dedicati e il rispetto dei protocolli di monitoraggio e gestione post-infusione previsti per le terapie CAR-T. Pertanto, i centri potenzialmente coinvolti nell'erogazione dovranno dotarsi delle competenze professionali, delle infrastrutture e dei requisiti organizzativi necessari a garantire la presa in carico dei pazienti lungo l'intero percorso terapeutico anche in dipartimenti diversi da quelli dell'onco-ematologia. A tali esigenze organizzative si associano importanti implicazioni economiche. L'esperienza italiana maturata in oncoematologia mostra infatti come l'attivazione di un centro CAR-T richieda investimenti iniziali rilevanti per l'adeguamento delle procedure, delle attività di assicurazione qualità, della formazione del personale e dell'infrastruttura organizzativa. Secondo le stime disponibili, tali costi possono superare 1,3 milioni di euro per singolo centro, ai quali si aggiungono i costi operativi associati alla gestione del percorso del paziente [15]. In prospettiva, pertanto, la diffusione delle CAR-T nelle malattie autoimmuni dipenderà non solo dalla conferma del beneficio clinico e della durabilità della risposta, ma anche dalla capacità dei sistemi sanitari di sostenere gli investimenti necessari per rendere queste terapie accessibili al di fuori dei tradizionali contesti oncoematologici e tanto più per patologie con un *target* più ampio rispetto al *target* delle terapie finora sul mercato.

2.4.1.2 • TERAPIA GENICA PER LE IMMUNODEFICIENZE CONGENITE

Un ulteriore ambito della terapia genica in immunologia è quello rivolto alla correzione delle immunodeficienze primitive, rappresentato nel campione dallo studio sulla sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS). In questo contesto l'obiettivo è la correzione *ex vivo* del difetto genetico: le cellule staminali ematopoietiche autologhe del paziente vengono geneticamente modificate mediante vettore lentivirale, al fine di ripristinare l'espressione della proteina mancante, e successivamente

reinfuse. Si tratta di una strategia potenzialmente curativa e definitiva, finalizzata alla ricostituzione di una funzione immunitaria normale a partire dal compartimento staminale. Le criticità di questo approccio risiedono nella necessità di un regime di condizionamento pre-infusionale, nella complessità produttiva del prodotto autologo e nella logistica dedicata, elementi comuni alle terapie geniche *ex vivo* su cellule staminali [10].

Diversamente dalle CAR-T, le principali complessità associate a questo approccio riguardano soprattutto la produzione del medicinale, che richiede processi altamente specializzati conformi ai requisiti di buona fabbricazione. Sul piano dell'implementazione invece, è prevedibile la necessità di percorsi di *follow-up* più strutturati e di un monitoraggio clinico prolungato nel tempo che, sebbene queste attività non richiedano investimenti infrastrutturali paragonabili a quelli richiesti dalle CAR-T, possono determinare un incremento del carico organizzativo.

2.4.1.3 • TERAPIE CELLULARI IMMUNOMODULANTI (MSC E ASC)

Le cellule stromali mesenchimali (MSC) e le cellule staminali adipose (ASC), quando sottoposte a manipolazione sostanziale, costituiscono, dopo le CAR-T, una delle principali tecnologie sperimentate nelle terapie avanzate dell'area immunologica. Il loro impiego si fonda sull'effetto immunomodulante e antinfiammatorio di natura prevalentemente paracrina (ossia mediato dal rilascio di segnali e fattori che agiscono sulle cellule circostanti). Le MSC rilasciano un ampio spettro di fattori trofici, citochine e vescicole extracellulari (EV) in grado di sopprimere la proliferazione dei linfociti T CD4+ e CD8+, promuovere la differenziazione dei linfociti T regolatori, inibire la maturazione delle cellule dendritiche e sopprimere lo sviluppo dei linfociti B [16]. A ciò si aggiunge una marcata azione antifibrotica, particolarmente rilevante nelle connettiviti quali la sclerosi sistemica, nelle quali le MSC e i loro derivati riducono l'espressione del collagene e l'attivazione dei miofibroblasti mediante la modulazione della via di segnalazione del TGF-β (*Transforming Growth Factor beta*, fattore di crescita trasformante beta) [17].

Si specifica che le popolazioni cellulari impiegate negli studi identificati sono sottoposte a espansione in coltura prima della somministrazione [17], condizione che le qualifica come ATMP ai sensi del Regolamento (CE) n. 1394/2007 [3].

Un vantaggio distintivo di questa tecnologia è la possibilità di impiego in setting allogenico con rischio minimo di rigetto, in ragione della ridotta espressione del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC) e dell'assenza di molecole costimolatorie, che conferiscono alle MSC un profilo ipo-immunogenico [16]. Ad esempio, nella sindrome di Sjögren (patologia autoimmune cronica caratterizzata da infiltrazione linfocitaria delle ghiandole salivari e lacrimali), questo approccio è ulteriormente supportato dalla ridotta capacità migratoria delle MSC autologhe verso i tessuti infiammati e dal profilo immunoprivilegiato delle cellule allogeniche [18]. In questo contesto, infatti, l'impiego delle MSC si fonda sull'azione del secretoma, ricco di fattori che sopprimono la generazione di linfociti Th1 e Th17, inducono l'espansione dei linfociti T regolatori e ostacolano il *cross-talk* tra linfociti T e B autoreattivi, riducendo la produzione di autoanticorpi. In più si affianca un'azione trofica, mediata da ulteriori fattori che contrastano l'apoptosi delle cellule ghiandolari danneggiate [18].

Sul piano dell'efficacia clinica, tuttavia, la piattaforma registra un divario significativo tra il solido razionale preclinico e i risultati osservati nell'uomo: le evidenze disponibili restano circoscritte a studi preclinici e a *trial* pilota condotti su casistiche contenute, e necessitano di conferma in studi

randomizzati di più ampie dimensioni [18]. Nelle patologie infiammatorie cutanee e nella sclerosi sistemica le evidenze si collocano prevalentemente a livello di *case* report e di piccoli studi pilota, con risultati incoraggianti ma limitati dalla ridotta numerosità campionaria e dall'assenza di gruppi di controllo [16, 17].

2.4.1.4 • UNA TECNOLOGIA EMERGENTE: IL TRAPIANTO DI MITOCONDRI ALLOGENICI

Infine, tra gli studi identificati si distingue l'approccio innovativo del trapianto di mitocondri allogenici. Il razionale parte dall'osservazione che le miopatie infiammatorie idiopatiche (gruppo di malattie autoimmuni che causano infiammazione e debolezza muscolare) si associano a un danno mitocondriale documentato nelle fibre muscolari, con deficit della catena respiratoria e alterazioni metaboliche che contribuiscono alla debolezza muscolare indipendentemente dalla componente infiammatoria [19]. Il prodotto è costituito da mitocondri funzionali isolati mediante centrifugazione differenziale in regime GMP da cellule mesenchimali di cordone ombelicale previamente espanse in coltura [19] e la somministrazione avviene per via endovenosa in dose singola: ciò permette al principio attivo di migrare preferenzialmente verso i tessuti caratterizzati da danno mitocondriale, con l'obiettivo di ripristinare la funzione bioenergetica e ridurre l'infiammazione [19]. Pur a fronte di uno stadio di sviluppo ancora iniziale, questa tecnologia è l'esempio della crescente diversificazione tecnologica degli ATMP in immunologia, aprendo la prospettiva di estendere la mitoterapia ad altre patologie con eziologia simile ad elevato *unmet need* [19].

2.4.1.5 • PROSPETTIVE FUTURE

Se le tecnologie finora descritte rappresentano il panorama consolidato degli studi di fase avanzata, la letteratura più recente delinea alcune traiettorie emergenti destinate a ridefinire il campo delle terapie avanzate in immunologia.

Un ambito emblematico è costituito dall'infezione da HIV, che interessa circa 38 milioni di persone e per la quale la terapia antiretrovirale controlla la replicazione virale senza eradicare il virus, richiedendo un'aderenza a vita [20]. Le tecnologie CAR-T e CAR-M (*Chimeric Antigen Receptor Macrophage*, macrofagi ingegnerizzati con recettore antigenico chimerico) sono oggetto di esplorazione per l'eliminazione delle cellule infette, mentre il trapianto di cellule staminali da donatore portatore della mutazione CCR5-Δ32 ha dimostrato la possibilità di una remissione a lungo termine (i cosiddetti "pazienti di Berlino e Londra"), pur restando gravato da rischi elevati e dalla rarità di donatori idonei [20].

Sul fronte del *gene editing*, le tecnologie CRISPR/Cas9, zinc-finger nucleasi e TALEN sono impiegate per conferire alle cellule resistenza all'infezione o per eliminare il provirus integrato, con sfide connesse agli effetti *off-target* e all'efficienza di *delivery* [20].

Tra le piattaforme cellulari emergenti figurano inoltre i linfociti T γδ, candidati promettenti per l'immunoterapia in ragione del riconoscimento MHC-indipendente dell'antigene, che rende possibile il trasferimento allogenico in assenza di rilevante GvHD. Il loro sviluppo richiede tuttavia processi di espansione *ex vivo* conformi alle GMP, tali da evitare materiali xenogenici e da garantire purezza e attività riproducibili [21]. Tali piattaforme condividono un profilo comune di elevato potenziale trasformativo, ma ancora sensibilmente limitato, che ne colloca l'ingresso negli studi di fase avanzata in un orizzonte temporale più lontano.

TABELLA 2.7 • Confronto tra le principali piattaforme ATMP in immunologia

Piattaforma	Tipologia ATMP	Indicazioni negli studi identificati	Meccanismo d'azione	Vantaggi	Criticità
CAR-T	GTMP	• *miastenia gravis*; • LES; • connettiviti (SSc, miopatie, vasculiti ANCA, IgG4-RD, Sjögren)	• "reset" immunitario tramite deplezione mirata dei linfociti B autoreattivi e delle plasmacellule	• remissione profonda e durevole, • penetrazione dei compartimenti tessutali; • CRS/ICANS di basso grado	• durabilità e ripopolamento B da definire • costi elevati; • complessità della produzione autologa
Terapia genica *ex vivo* su cellule staminali ematopoietiche	GTMP	• immunodeficienze congenite (sindrome di Wiskott-Aldrich)	• correzione *ex vivo* del difetto genetico su cellule staminali autologhe e reinfusione	• correzione potenzialmente permanente e curativa	• necessità di condizionamento; • complessità produttiva
Cellule mesenchimali/ adipose (MSC, ASC)	sCTMP	• sclerosi sistemica (ulcere digitali); • Sindrome di Sjögren	• immunomodulazione paracrina; • azione antinfiammatoria e antifibrotica	• impiego allogenico; • buon profilo di sicurezza; • ampia esperienza preclinica	• efficacia clinica spesso marginale; • microambiente fibrotico ostile; • standardizzazione del prodotto
Trapianto di mitocondri allogenici	sCTMP	• poli/dermatomiosite refrattaria	• ripristino della funzione bioenergetica e riduzione dell'infiammazione muscolare	• profilo di sicurezza favorevole • approccio innovativo; • potenziale estensione ad altre patologie reumatologiche	• stadio di sviluppo iniziale; • casistica ridotta
CAR-T/gene *editing anti-HIV*	GTMP	• infezione da HIV	• eliminazione dei reservoir virali; • resistenza all'infezione (CCR5); • riconoscimento MHC-indipendente	• potenziale curativo; • trasferimento allogenico senza GvHD	• effetti off-*target*; • efficienza di *delivery*; • espansione GMP complessa; • maturità clinica limitata
Linfociti T γδ					

Acronimi: ANCA: *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; **ASC:** *Adipose-derived Stem Cells*, cellule staminali derivate dal tessuto adiposo; **ATMP:** *Advanced Therapy Medicinal Product*, medicinale per terapie avanzate; **CAR-T:** *Chimeric Antigen Receptor T-cell*, linfocita T con recettore antigenico chimerico; **CCR5:** *C-C Chemokine Receptor type 5*, recettore per chemochine C-C di tipo 5; **CRS:** *Cytokine Release Syndrome*, sindrome da rilascio di citochine; **GMP:** *Good Manufacturing Practice*, norme di buona fabbricazione; **GTMP:** *Gene Therapy Medicinal Product*, prodotto medicinale per terapia genica; **GvHD:** *Graft-versus-Host Disease*, malattia del trapianto contro l'ospite; **HIV:** *Human Immunodeficiency Virus*, virus dell'immunodeficienza umana; **ICANS:** *Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, sindrome neurotossica associata alle cellule effettrici immunitarie; **IgG4-RD:** *Immunoglobulin G4-Related Disease*, malattia correlata alle IgG4; **LES:** lupus eritematoso sistemico; **MHC:** *Major Histocompatibility Complex*, complesso maggiore di istocompatibilità; **MSC:** *Mesenchymal Stromal Cells*, cellule stromali mesenchimali; **sCTMP:** *somatic Cell Therapy Medicinal Product*, prodotto medicinale per terapia cellulare somatica; **SSc:** *Systemic Sclerosis*, sclerosi sistemica; **T γδ:** linfociti T gamma-delta.

2.4.2 • AREA CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari, in particolare l'infarto acuto del miocardio, rappresentano la principale causa di mortalità nei Paesi sviluppati [22]. Nell'adulto, la limitata capacità proliferativa dei cardiomiociti rende la perdita di tessuto contrattile sostanzialmente irreversibile, determinando fibrosi e disfunzione cardiaca persistente [22]. Poiché le terapie convenzionali possono contenere il danno, ma raramente consentono il recupero del tessuto perduto, e la disponibilità di organi per il trapianto è insufficiente, le terapie avanzate mirano a rispondere a questo *unmet need*. Le principali strategie comprendono:

- l'impiego di cellule staminali e progenitrici per limitare il danno ischemico, favorire il rimodellamento tissutale e migliorare la perfusione;
- la terapia genica per promuovere l'angiogenesi o migliorare la funzione dei cardiomiociti;
- l'ingegneria tissutale per sostituire o riparare strutture vascolari e tessuti cardiaci.

L'analisi degli studi afferenti a quest'area terapeutica evidenzia un quadro eterogeneo sul piano delle patologie e una prevalenza di terapie cellulari.

Sul piano delle indicazioni, le patologie non si limitano al cuore come organo, ma comprendono anche il comparto vascolare, distribuendosi su più *cluster* distinti:

- cardiopatia ischemica, angina refrattaria e coronaropatia, con approcci di terapia genica pro-angiogenica;
- infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI, *ST-Elevation Myocardial Infarction*) e rimodellamento post-infartuale, trattati prevalentemente con cellule mesenchimali da cordone ombelicale;
- scompenso cardiaco, incluse le forme a frazione di eiezione preservata (HFpEF), affrontate sia con terapia genica sia con cellule derivate da cardiosfere (CDC);
- cardiopatie congenite pediatriche complesse, quali la sindrome del cuore sinistro ipoplasico, nelle quali si collocano l'unico prodotto di ingegneria tissutale individuato e una terapia cellulare dedicata;
- patologie vascolari periferiche, quali l'ischemia critica degli arti, l'aneurisma dell'aorta addominale e l'ulcera venosa cronica;
- ambito cerebrovascolare, con due studi dedicati all'ictus ischemico e cronico.

Il principale meccanismo d'azione delle piattaforme individuate è prevalentemente paracrino e immunomodulante, caratteristica che ne rende possibile l'applicazione a un ampio ventaglio di condizioni accomunate da danno ischemico, infiammazione e fibrosi.

2.4.2.1 • TERAPIE CELLULARI MESENCHIMALI (MSC)

In ambito cardiovascolare, le MSC esercitano un effetto terapeutico non tanto attraverso la differenziazione diretta in cardiomiociti, quanto mediante un meccanismo paracrino: la secrezione di fattori trofici, citochine ed EV promuove l'angiogenesi, modula la risposta infiammatoria, contrasta la fibrosi e riduce l'apoptosi dei cardiomiociti [23]. A ciò si aggiunge una marcata azione immunomodulante, che ne consente l'impiego in *setting* allogenico con un profilo di sicurezza favorevole [23].

Negli studi identificati, la fonte cellulare più ricorrente è rappresentata dalle cellule mesenchimali da cordone ombelicale (UC-MSC), impiegate in diverse indicazioni, dal miglioramento della funzione cardiaca nei pazienti con STEMI fino all'ictus ischemico. Accanto a queste si osservano tecnologie basate su fonti cellulari alternative, quali le ASC per l'ischemia critica degli arti, le cellule mesenchimali dermiche ABCB5-positive per l'ulcera venosa cronica refrattaria e le cosiddette *truncal cells* per la stabilizzazione dell'aneurisma dell'aorta addominale.

Gran parte dell'effetto cardioprotettivo delle MSC è oggi attribuita al loro secretoma e, in particolare, agli esosomi ricchi di specifici microRNA, in grado di ridurre il rimodellamento avverso — ossia la progressiva dilatazione e alterazione geometrica del ventricolo sinistro che segue il danno ischemico, con conseguente compromissione della funzione contrattile — e di migliorare la funzione cardiaca in modelli di danno ischemico e da ischemia-riperfusione [24]. Queste vescicole trasportano segnali antiapoptotici, antinfiammatori e pro-angiogenici al tessuto danneggiato, riproducendo in larga parte gli effetti paracrini delle cellule da cui derivano [24].

Le terapie cellulari in questo campo presentano tuttavia alcuni limiti che ne hanno finora frenato la piena affermazione clinica. L'esperienza dei grandi trial con cellule staminali ha evidenziato un'efficacia complessivamente subottimale, spesso non confermata negli *endpoint* primari, riconducibile a ostacoli quali la bassa persistenza e il modesto attecchimento delle cellule trapiantate, la loro potenziale immunogenicità e i rischi teorici di tumorigenicità e di aritmie [24]. A questi si aggiungono le sfide di standardizzazione tipiche dei prodotti cellulari, che ne complicano lo sviluppo. La consapevolezza di tali limiti sta orientando parte della ricerca verso approcci "*cell-free*" basati sul secretoma e sulle EV, finalizzati a preservare i benefici paracrini delle MSC eliminando i rischi connessi al trapianto di cellule vive [24].

2.4.2.2 • TERAPIA GENICA: dalla stimolazione angiogenica all'*editing* genomico

A differenza delle terapie cellulari, l'applicazione della terapia genica si fonda sull'introduzione di materiale genetico, tipicamente veicolato da vettori virali, capace di indurre nelle cellule bersaglio l'espressione di fattori terapeutici, con l'obiettivo di correggere il *driver* molecolare della malattia o di attivare *pathway* riparativi [25].

L'induzione locale di fattori di crescita angiogenici è stata a lungo studiata come strategia per rivascolarizzare il miocardio ischemico e i tessuti degli arti in pazienti non candidabili a rivascolarizzazione convenzionale, configurandosi come una delle prime applicazioni della terapia genica cardiovascolare [26]. Sul versante dello scompenso, il bersaglio molecolare più studiato è la SERCA2a (la pompa del calcio del reticolo sarcoplasmatico la cui riduzione è documentata nell'insufficienza cardiaca avanzata) la cui sovraespressione mediante terapia genica mira a ripristinare la corretta omeostasi del calcio e la funzione contrattile [27]. Più in generale, il campo si sta rapidamente ampliando dalla sostituzione o supplementazione genica verso strategie di editing genomico, quali i sistemi CRISPR/Cas9, il *base editing* e il *prime editing*, che consentono di correggere, silenziare o modulare in modo mirato le sequenze responsabili di cardiomiopatie e patologie cardiovascolari [25].

Il vettore più utilizzato è il virus adeno-associato (AAV), caratterizzato da elevato tropismo verso le cellule post-mitotiche, tale da garantire un'espressione duratura del transgene, e da ridotta immunogenicità [28]. Tra i sierotipi caratterizzati, AAV8 e AAV9 mostrano il maggiore cardiotropismo,

mentre gli adenovirus, storicamente i primi impiegati, sono stati progressivamente abbandonati a causa della rapida decadenza dell'espressione e delle risposte immunitarie dell'ospite [28].

Permangono tuttavia alcune criticità che ne condizionano la traslazione clinica, in larga parte condivise con le altre terapie geniche basate su vettori virali. La prima riguarda l'efficienza e la specificità della *delivery*: il raggiungimento selettivo del tessuto bersaglio rappresenta tuttora una sfida, poiché i vettori AAV presentano un marcato tropismo epatico, che riduce la dose efficace al cuore e ne aumenta il rischio di tossicità [25]. A ciò si aggiungono la durabilità variabile dell'effetto, gli eventi avversi legati al vettore e il rischio di effetti *off-target* degli strumenti di editing [25, 28]. Un ulteriore ostacolo è costituito dagli anticorpi neutralizzanti preesistenti contro l'AAV, presenti in circa il 40% della popolazione, che riducono l'efficacia del trattamento iniziale e ne precludono la risomministrazione [28].

2.4.2.3 • CARDIOSFERE E PRODOTTI DI INGEGNERIA TISSUTALE

Oltre alle tecnologie precedentemente descritte, attraverso gli studi selezionati, si possono identificare alcune altre nicchie tecnologiche di particolare interesse.

Un primo ambito è rappresentato dalle CDC, impiegate nello scompenso cardiaco e, in particolare, nel trattamento della fibrosi e della disfunzione diastolica nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF). Analogamente alle MSC, le CDC esercitano la propria attività attraverso meccanismi prevalentemente paracrini, mediati dal rilascio di fattori bioattivi coinvolti nella riparazione tissutale, nell'angiogenesi e nella modulazione della risposta infiammatoria [22]. L'interesse verso questa piattaforma deriva dalla capacità di intervenire sui processi di rimodellamento patologico del miocardio e sulla fibrosi cardiaca, elementi centrali nella fisiopatologia dell'HFpEF. L'utilizzo di CDC allogeniche si inserisce quindi nel più ampio filone delle terapie rigenerative cardiovascolari, con l'obiettivo di migliorare la funzione cardiaca mediante la modulazione dell'ambiente tissutale e dei processi di riparazione endogena.

Guardando alle cardiopatie congenite pediatriche complesse, in particolare la sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS) e le malformazioni a singolo ventricolo, si possono individuare due tecnologie distintive dell'area: da un lato una terapia cellulare dedicata, dall'altro un TEP, rappresentato da un innesto vascolare ingegnerizzato di seconda generazione. L'obiettivo è la realizzazione di costrutti in grado di sostituire o riparare strutture vascolari, idealmente dotati di capacità di crescita e rimodellamento insieme al paziente pediatrico. In questa direzione, la ricerca più avanzata sta esplorando innesti vascolari ingegnerizzati a partire da cellule endoteliali derivate da cellule staminali pluripotenti indotte (hiPSC-EC), concepiti specificamente per le esigenze ricostruttive della chirurgia dell'HLHS [29]. Parallelamente, lo sviluppo di innesti vascolari mediante tecniche di *bioprinting* rappresenta una frontiera promettente per superare i limiti dei sostituti vascolari tradizionali, consentendo la fabbricazione di strutture con architettura e proprietà biomeccaniche controllate [30].

2.4.2.4 • PROSPETTIVE FUTURE: vescicole extracellulari e tessuti ingegnerizzati

Tra le tecnologie emergenti che stanno registrando una crescente espansione nelle fasi più precoci dello sviluppo clinico figurano le EV ed esosomi, derivati in particolare dalle cellule stromali mesenchimali. Le EV ricapitolano gli effetti paracrini delle cellule parentali senza i rischi connessi al trapianto cellulare, configurando l'approccio "*cell-free*" precedentemente descritto [22].
Il loro meccanismo d'azione si fonda sul trasferimento di RNA verso il tessuto danneggiato, con effetti antiapoptotici, antinfiammatori, antifibrotici e pro-angiogenici [22]. Le EV possono inoltre essere ingegnerizzate per veicolare mRNA o siRNA associati a peptidi *cardiac-homing*, al fine di incrementare la specificità di rilascio al miocardio [22]. Gli esosomi sono altresì oggetto di crescente interesse nella comprensione e nel potenziale trattamento dell'aterosclerosi, nella quale mediano processi di comunicazione intercellulare implicati nell'infiammazione, nell'angiogenesi e nella progressione della placca [24]. Lo sviluppo delle EV come ATMP resta tuttavia condizionato da rilevanti sfide di standardizzazione e manifattura, mentre le evidenze cliniche si collocano a uno stadio del tutto iniziale, con un numero estremamente ridotto di studi dedicati [22].

Una seconda direttrice è rappresentata dai tessuti cardiaci ingegnerizzati e dai modelli avanzati derivati da hiPSC. I costrutti di muscolo cardiaco ingegnerizzato o di tessuto cardiaco ingegnerizzato, realizzati a partire da cardiomiociti derivati da hiPSC, stanno progressivamente compiendo il passaggio dalla sperimentazione preclinica alle prime applicazioni cliniche, con l'obiettivo di sostituire in modo stabile il tessuto contrattile perduto, traguardo non conseguibile dalle terapie cellulari a effetto prevalentemente paracrino [31]. In questa direzione, l'impiego di allograft di muscolo cardiaco ingegnerizzato ha mostrato risultati incoraggianti nel passaggio dai modelli in primati non umani alle prime evidenze nell'uomo, prospettando una strategia di rimuscolarizzazione del miocardio [32]. Parallelamente, gli organoidi cardiaci e i sistemi *organ-on-a-chip* derivati da hiPSC emergono come piattaforme *in vitro* avanzate per una valutazione più predittiva dell'efficacia e della sicurezza degli ATMP, con contestuale riduzione del ricorso alla sperimentazione animale [22].

Tali tecnologie emergenti condividono un elevato potenziale trasformativo, ma restano caratterizzate da una maturità clinica ancora limitata e da rilevanti sfide traslazionali. Per questo motivo, il loro ingresso negli studi di fase avanzata e, successivamente, nel mercato appare più distante rispetto alle terapie cellulari e geniche oggi prevalenti.

Sul piano organizzativo, l'eventuale introduzione di ATMP nelle patologie cardiovascolari porrebbe sfide differenti rispetto a quelle osservate nelle indicazioni rare oggi prevalentemente trattate con queste tecnologie. Pur in assenza di particolari requisiti infrastrutturali o tecnologici associati alla specifica piattaforma, la gestione di volumi di pazienti potenzialmente molto elevati imporrebbe una riflessione sulla capacità erogativa dei centri e sulla sostenibilità dei percorsi assistenziali. La numerosità della popolazione eleggibile rappresenterebbe infatti un elemento distintivo rispetto all'attuale esperienza degli ATMP, tradizionalmente destinati a gruppi relativamente contenuti di pazienti.

In tale contesto, l'integrazione di eventuali ATMP cardiovascolari dovrebbe inserirsi all'interno delle reti assistenziali già previste dalla programmazione cardiologica nazionale, basate su modelli *hub-and-spoke* e su percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali dedicati. Nel solo 2023, lo scompenso cardiaco ha generato oltre 163.000 ricoveri ed è pertanto presumibile che, qualora tali terapie dimostrassero efficacia clinica e ottenessero l'autorizzazione all'immissione in commercio, il principale fattore limitante possa essere rappresentato dalla capacità dei centri di identificare, trattare

e monitorare un numero elevato di pazienti in tempi compatibili con il fabbisogno assistenziale. Le disomogeneità territoriali già evidenziate nel Piano Strategico Nazionale per la Salute Cardiovascolare [33] potrebbero ulteriormente amplificare tali criticità.

A tali considerazioni organizzative si affianca il tema della sostenibilità economica. Nel caso delle patologie cardiovascolari, infatti, l'elevata prevalenza delle condizioni trattate potrebbe determinare un impatto di spesa significativo, strettamente dipendente sia dal valore riconosciuto alle terapie sia dall'effettiva capacità dei centri di erogarle. Se nelle indicazioni rare gli elevati costi unitari sono stati in parte compensati dal limitato numero di pazienti eleggibili, l'estensione a popolazioni più ampie potrebbe modificare tale equilibrio e richiedere una revisione degli strumenti di *governance* e dei modelli di finanziamento oggi utilizzati per gli ATMP. In questa prospettiva, la sostenibilità non dipenderebbe esclusivamente dal prezzo della terapia, ma anche dalle risorse necessarie per la presa in carico clinica e organizzativa di un numero potenzialmente elevato di pazienti.

TABELLA 2.8 • Confronto tra le principali tecnologie ATMP nell'area cardiovascolare

Piattaforma	Tipologia ATMP	Indicazioni negli studi identificati	Meccanismo d'azione	Vantaggi	Criticità
UC-MSC; ASC; ABCB5⁺; *truncal cells*	sCTMP	• STEMI e rimodellamento post-IM; • ictus ischemico; • ischemia critica agli arti • aneurisma aorta addominale; • ulcera venosa cronica	• effetto paracrino, immunomodulante, antifibrotico e pro-angiogenico	• impiego allogenico; • buon profilo di sicurezza; • ampia esperienza preclinica; • applicabilità trasversale	• bassa persistenza e attecchimento; • efficacia clinica storicamente subottimale; • variabilità di potenza e standardizzazione del prodotto
Cellule derivate da cardiosfere (CDC)	sCTMP	• scompenso cardiaco, in particolare HFpEF (fibrosi e disfunzione diastolica)	• effetto prevalentemente paracrino (VEGF, HGF, IGF-1)	• riduzione della massa cicatriziale; • buon profilo di sicurezza	• attecchimento e differenziazione limitati; • effetto soprattutto indiretto
Terapia genica pro-angiogenica e cardiaca (vettori AAV/ adenovirali, VEGF-D, HGF)	GTMP	• angina refrattaria; • coronaropatia; • ischemia critica agli arti; • scompenso cardiaco	• espressione di fattori pro-angiogenici o modulazione dell'omeostasi del calcio	• espressione duratura del transgene; • cardiotropismo di AAV8/ AAV9; • potenziale correzione del driver molecolare	• delivery e tropismo epatico; • anticorpi neutralizzanti; • eventi avversi legati al vettore; • costi di produzione elevati
Ingegneria tissutale (graft vascolari; TEVG, bioprinting)	TEP	• cardiopatie congenite pediatriche complesse (HLHS, ventricolo singolo)	• costrutti 3D per sostituzione/ riparazione di strutture vascolari	• soluzione a un unmet need strutturale privo di alternative; • potenziale di crescita col paziente	• complessità di fabbricazione; • maturità clinica ancora limitata

Piattaforma	Tipologia ATMP	Indicazioni negli studi identificati	Meccanismo d'azione	Vantaggi	Criticità
Vescicole extracellulari/ esosomi	sCTMP	• danno post-ischemico; • aterosclerosi (preclinico/ iniziale)	• trasferimento di microRNA (miR-210, miR-132); • azione anti-apoptotica, anti-fibrotica e angiogenica	• approccio cell-free; • bassa immunogenicità; • assenza di rischio tumorigenico; • ingegnerizzabili	• standardizzazione e manifattura GMP; • riproducibilità tra lotti; • evidenze cliniche iniziali
Tessuti/organoidi ingegnerizzati (EHT/EHM, organ-on-a-chip)	TEP	• rigenerazione del miocardio; • modelli predittivi in vitro	• sostituzione stabile del tessuto contrattile	• potenziale rigenerativo reale; • riduzione della sperimentazione animale	• complessità di replicare l'architettura miocardica; • maturazione dei cardiomiociti; • scalabilità

Acronimi: AAV: *Adeno-Associated Virus,* virus adeno-associato; **ABCB5⁺**: *ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 5-positive,* cellule mesenchimali dermiche positive per il marcatore ABCB5; **ASC:** *Adipose-derived Stem Cells,* cellule staminali derivate dal tessuto adiposo; **ATMP:** *Advanced Therapy Medicinal Product,* medicinale per terapie avanzate; **CDC:** *Cardiosphere-Derived Cells,* cellule derivate da cardiosfere; **EHM:** *Engineered Heart Muscle,* muscolo cardiaco ingegnerizzato; **EHT:** *Engineered Heart Tissue,* tessuto cardiaco ingegnerizzato; **GMP:** *Good Manufacturing Practice, norme di buona fabbricazione;* **GTMP:** *Gene Therapy Medicinal Product,* prodotto medicinale per terapia genica; **HFpEF:** *Heart Failure with preserved Ejection Fraction,* scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata; **HGF:** *Hepatocyte Growth Factor, fattore di crescita degli epatociti;* **HLHS**: *Hypoplastic Left Heart Syndrome,* sindrome del cuore sinistro ipoplasico; **IGF-1:** *Insulin-like Growth Factor 1,* fattore di crescita insulino-simile 1; **IM:** infarto miocardico; **miR:** *microRNA;* **MSC:** *Mesenchymal Stromal Cells,* cellule stromali mesenchimali; **sCTMP:** *somatic Cell Therapy Medicinal Product,* prodotto medicinale per terapia cellulare somatica; **STEMI:** *ST-Elevation Myocardial Infarction,* infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; **TEP:** *Tissue Engineered Product, prodotto di ingegneria tissutale;* **TEVG**: *Tissue Engineered Vascular Graft,* innesto vascolare ingegnerizzato; **UC-MSC:** *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stromal Cells,* cellule stromali mesenchimali da cordone ombelicale; **VEGF:** *Vascular Endothelial Growth Factor,* fattore di crescita dell'endotelio vascolare; **VEGF-D:** *Vascular Endothelial Growth Factor D,* fattore di crescita dell'endotelio vascolare D.

2.5 • DALLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE AL MODELLO DI PREVISIONE DI SPESA

I 271 studi ATMP selezionati costituiscono il punto di partenza per la costruzione del modello di previsione della spesa illustrato nel **CAPITOLO 8**. Poiché più studi possono riferirsi alla medesima terapia sperimentale, si è reso necessario un ulteriore processo di selezione, volto a ricondurre il *dataset* a un insieme di singole terapie rilevanti ai fini previsionali.

La selezione ha tenuto conto di un insieme di dimensioni finalizzate a massimizzare la plausibilità e l'utilità previsionale del bacino individuato:

- maturità dello sviluppo clinico (priorità alle fasi più avanzate);
- presenza di più studi riferiti al medesimo prodotto, al fine di evitare duplicazioni;
- rilevanza per il mercato europeo e italiano;
- plausibilità di ottenimento dell'autorizzazione nel medio termine;
- disponibilità di informazioni utili alla modellizzazione economica (epidemiologia, comparatori, costo-terapia).

L'applicazione di tali criteri ha consentito di ridurre il *dataset* iniziale a 101 ATMP distribuiti in 75 patologie *target*, ritenuti sufficientemente maturi e rilevanti per essere inclusi nell'analisi. Questo insieme definisce il perimetro di riferimento del modello previsionale illustrato nel **CAPITOLO 8**, nel quale sono descritti nel dettaglio i criteri di inclusione e le principali assunzioni adottate. Il modello integra parametri epidemiologici, tassi di adozione delle nuove terapie (*uptake*) e la progressiva introduzione di ATMP concorrenti nelle medesime indicazioni terapeutiche, consentendo di stimare l'ordine di grandezza e il potenziale impatto sulla spesa pubblica associato all'ingresso di queste terapie nel sistema sanitario.

2.6 • LIMITI DELL'ANALISI

La base dati utilizzata per l'analisi è stata estratta da *ClinicalTrials.gov* che, pur costituendo la banca dati più nota e ampiamente utilizzata per la consultazione di informazioni sugli studi clinici, non ricomprende la totalità degli studi attualmente in corso e riflette esclusivamente i risultati conseguiti mediante le stringhe di ricerca selezionate. Non è pertanto possibile escludere la mancata individuazione di ulteriori studi pertinenti.

La selezione degli studi attinenti agli ATMP è stata effettuata manualmente nei casi in cui non risultassero disponibili altre fonti ufficiali (i.e. *EudraCT*), seguendo l'algoritmo sviluppato dall'EMA. La classificazione manuale, adottata anche per l'attribuzione dell'area terapeutica e per l'identificazione delle malattie rare, può introdurre un certo grado di soggettività e il rischio di potenziali errori di classificazione, pur risultando supportata dalla letteratura e da fonti consolidate.

Un ulteriore ordine di limitazioni discende dal perimetro adottato. La restrizione alle sole Fasi II, II/III e III, unitamente al filtro applicato sulla *primary completion date*, risponde all'obiettivo di *horizon scanning* del capitolo, ma esclude per costruzione la ricerca esplorativa e restituisce una fotografia parziale del panorama complessivo. I confronti con le edizioni precedenti, condotte sull'intero spettro delle fasi, non risultano quindi pienamente omogenei. Si consideri inoltre che la *primary completion date* costituisce un dato dichiarato dal promotore e suscettibile di aggiornamento nel tempo.

La presenza dei Paesi è stata desunta dalle sedi di conduzione riportate su *ClinicalTrials.gov*, informazione talvolta incompleta o priva dell'identificazione della struttura specifica. Non è possibile discriminare il ruolo effettivo di ciascun Paese né il numero di pazienti arruolati; la distribuzione geografica risulta pertanto sensibile ai criteri di selezione e non va assunta quale misura stabile della capacità di ricerca nazionale.

I *deep dive* dedicati all'area cardiovascolare e all'immunologia si fondano infine su un numero contenuto di studi. La caratterizzazione delle tecnologie e delle patologie, per quanto ancorata agli studi identificati, è stata integrata mediante la letteratura di riferimento e va interpretata come inquadramento del razionale e dello stato dell'arte.

2.7 • CONCLUSIONI

L'analisi delle sperimentazioni cliniche conferma e aggiorna la fotografia di un settore in piena evoluzione. Il baricentro dell'esercizio si è spostato dalla mappatura quantitativa verso un'analisi predittiva delle terapie con maggiore probabilità di raggiungere il mercato nel breve-medio termine.

Sul piano tecnologico, le terapie geniche si confermano il principale motore dello sviluppo clinico, trainate dalle CAR-T che presidiano l'ambito onco-ematologico, area che, unitamente all'oncologia, concentra quasi la metà delle sperimentazioni. Il panorama degli ATMP si estende tuttavia a numerose discipline cliniche, con un progressivo ampliamento verso finalità rigenerative, sostitutive e immunomodulanti. Rilevante risulta altresì l'elevata incidenza delle patologie rare che interessano quasi la metà degli studi, a conferma del ruolo degli ATMP quale strumento di elezione per condizioni a bassa prevalenza e prive di alternative terapeutiche.

Nelle fasi avanzate l'Italia si colloca al primo posto tra i cinque principali mercati europei, a pari merito con la Spagna, capovolgendo il posizionamento emerso nell'edizione precedente sull'intero spettro delle fasi. Il dato, pur condizionato dai criteri di selezione adottati, suggerisce che negli stadi confermativi e pivotali dello sviluppo clinico il contributo nazionale sia in linea con quello degli altri Paesi europei considerati, con una partecipazione particolarmente concentrata nella Fase III.

Gli approfondimenti dedicati all'area immunologica e a quella cardiovascolare hanno evidenziato il valore di una lettura fondata sull'osservazione dell'evoluzione delle tecnologie e degli ambiti di cura, in grado di distinguere quanto potrebbe risultare effettivamente prossimo al mercato da quanto permane sul piano della ricerca di frontiera. L'immunologia è contraddistinta dalla rapida affermazione della piattaforma CAR-T nelle malattie autoimmuni B-mediate, affiancata da terapie immunomodulanti e da nuovi approcci emergenti. L'area cardiovascolare si caratterizza invece per una maggiore trasversalità ed eterogeneità, con prevalenza di terapie cellulari mesenchimali e di terapia genica pro-angiogenica, mentre piattaforme quali EV e TEP risultano ancora distanti dalla maturità.

Anticipare oggi la composizione di questa pipeline significa disporre del tempo necessario per predisporre le condizioni cliniche, organizzative ed economiche che renderanno possibile l'accesso futuro di queste terapie. In un settore nel quale le traiettorie tecnologiche si ridefiniscono nell'arco di pochi anni, tuttavia, nessuna fotografia può considerarsi definitiva, e il monitoraggio costante della pipeline costituisce la condizione necessaria per cogliere tempestivamente la direzione dello sviluppo degli ATMP.

BIBLIOGRAFIA

1. Grand View Research. Clinical trials market size, share & trends analysis report, 2026-2033. San Francisco: Grand View Research; 2026.
2. ATMP Forum. VIII Report italiano sugli Advanced Therapy Medicinal Products. Roma: ATMP Forum; 2025.
3. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Off J Eur Union. 2007;L324:121-137.
4. European Commission. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. Off J Eur Union. 2009;L242:3-12.
5. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I, Part IV: Advanced therapy medicinal products. Off J Eur Communities. 2001;L311:67-128.
6. European Medicines Agency, Committee for Advanced Therapies. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010 rev.1. Amsterdam: European Medicines Agency; 2015.
7. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. J Mark Access Health Policy. 2016;4:31036. doi:10.3402/jmahp.v4.31036.
8. European Medicines Agency. CAT quarterly highlights and approved ATMPs: June 2026. Amsterdam: EMA; 2026.
9. Maalej KM, Merhi M, Inchakalody VP, Mestiri S, Alam M, Maccalli C, et al. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances. Mol Cancer. 2023;22:20. doi:10.1186/s12943-023-01723-z
10. Baek HJ, Nam Y, Rim YA, Ju JH. Advances in cell and gene therapy for rare disease treatment. Int J Stem Cells. 2025;18(4):324-337. doi:10.15283/ijsc25028.
11. Van Eldere J, Aiuti A, Martin Lluesma S, Møller BK, Laursen BE, Lebbe C, et al. A roadmap for supporting the development of advanced therapy medicinal products in a European framework. Lancet Reg Health Eur. 2026;66:101688. doi:10.1016/j.lanepe.2026.101688.
12. Li T, Niu M, Zhang W, Qin S, Zhou J, Yi M. CAR-NK cells for cancer immunotherapy: recent advances and future directions. Front Immunol. 2024;15:1361194. doi:10.3389/fimmu.2024.1361194.
13. Hong M, Wang M, Zeng R, Ding L, He S, Lan T, et al. BCMA-CD19 armored compound CAR T cells in systemic lupus erythematosus: extended follow-up of a phase 1 clinical trial. J Hematol Oncol. 2026;19:13. doi:10.1186/s13045-026-01779-6.
14. Faissner S, Motte J, Sgodzai M, Geis C, Haghikia A, Mougiakakos D, et al. Successful use of anti-CD19 CAR T cells in severe treatment-refractory stiff-person syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024;121(26):e2403227121. doi:10.1073/pnas.2403227121.
15. Cavallo MC, Cavazza M, Bonifazi F, Casadei B, Cutini I, Tonietti B, et al. Cost of implementing CAR-T activity and managing CAR-T patients: an exploratory study. BMC Health Serv Res. 2024;24(1):121. doi:10.1186/s12913-023-10443-5.
16. Ramírez Galera M, Svalgaard J, Woetmann A. Therapeutic potential of adipose derived stromal cells for major skin inflammatory diseases. Front Med (Lausanne). 2024;11:1298229. doi:10.3389/fmed.2024.1298229.
17. Matwiejuk M, Mikłosz A, Myśliwiec H, Chabowski A, Flisiak I. The therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles in the treatment of diverse skin diseases. Front Immunol. 2025;16:1626066. doi:10.3389/fimmu.2025.1626066.
18. Harrell CR, Volarevic A, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Targeted therapy for severe Sjögren's syndrome: a focus on mesenchymal stem cells. Int J Mol Sci. 2024;25(24):13712. doi:10.3390/ijms252413712.
19. Kim JY, Kang YC, Kim MJ, Kim SU, Kang HR, Yeo JS, et al. Mitochondrial transplantation as a novel therapeutic approach in idiopathic inflammatory myopathy. Ann Rheum Dis. 2025;84(4):609-619. doi:10.1016/j.ard.2024.11.005.
20. Lindegger DJ. Advanced therapies for human immunodeficiency virus. Med Sci (Basel). 2024;12(3):33. doi:10.3390/medsci12030033.
21. Bold A, Gross H, Holzmann E, Knop S, Hoeres T, Wilhelm M. An optimized cultivation method for future in vivo application of γδ T cells. Front Immunol. 2023;14:1185564. doi:10.3389/fimmu.2023.1185564.

22. Di Stefani S, Cimino M, Tinnirello R, Cocco MM, Chinnici CM, Amico G, et al. Extracellular vesicles in cardiac repair approaches: implications for in vitro heart models and potential ATMP development. Cells. 2026;15(10):900. doi:10.3390/cells15100900.

23. Bakinowska E, Kiełbowski K, Boboryko D, Bratborska AW, Olejnik-Wojciechowska J, Rusiński M, et al. The role of stem cells in the treatment of cardiovascular diseases. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3901. doi:10.3390/ijms25073901.

24. Zhang Z, Zou Y, Song C, Cao K, Cai K, Chen S, et al. Advances in the study of exosomes in cardiovascular diseases. J Adv Res. 2024;66:133-153. doi:10.1016/j.jare.2023.12.014.

25. Kim Y, Landstrom AP, Shah SH, Wu JC, Seidman CE; American Heart Association. Gene therapy in cardiovascular disease: recent advances and future directions in science. Circulation. 2024. doi:10.1161/CIR.0000000000001296.

26. Schwartze JT, Havenga M, Bakker WAM, Bradshaw AC, Nicklin SA. Adenoviral vectors for cardiovascular gene therapy applications: a clinical and industry perspective. J Mol Med (Berl). 2022;100(6):875-901. doi:10.1007/s00109-022-02208-0.

27. Wang H, Määttä A, Ylä-Herttuala S. Gene therapy for heart failure. J Cardiovasc Transl Res. 2026;19(1):17. doi:10.1007/s12265-025-10736-6.

28. Grisorio L, Bongianino R, Gianeselli M, Priori SG. Gene therapy for cardiac diseases: methods, challenges, and future directions. Cardiovasc Res. 2024;120(14):1664-1682. doi:10.1093/cvr/cvae207.

29. Park J, Riaz M, Qin L, Zhang W, Batty L, Fooladi S, et al. Fully biologic endothelialized-tissue-engineered vascular conduits provide antithrombotic function and graft patency. Cell Stem Cell. 2025;32(1):137-143.e6. doi:10.1016/j.stem.2024.11.006.

30. Matějková J, Kaňoková D, Matějka R. Current status of bioprinting using polymer hydrogels for the production of vascular grafts. Gels. 2025;11(1):4. doi:10.3390/gels11010004.

31. He X, Good A, Kalou W, Ahmad W, Dutta S, Chen S, et al. Current advances and future directions of pluripotent stem cells-derived engineered heart tissue for treatment of cardiovascular diseases. Cells. 2024;13(24):2098. doi:10.3390/cells13242098.

32. Jebran AF, Seidler T, Tiburcy M, Daskalaki M, Kutschka I, Fujita B, et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. Nature. 2025;639(8054):503-511. doi:10.1038/s41586-024-08463-0.

33. Federazione Italiana di Cardiologia. Piano Strategico Nazionale per la Salute Cardiovascolare 2024-2027. Roma: Federazione Italiana di Cardiologia; 2024.

CAPITOLO 3

SUPPORTO ALL'INNOVAZIONE IN AMBITO FARMACEUTICO ED ALLO SVILUPPO DI TERAPIE AVANZATE

Il ruolo dell'autorità regolatoria e del dialogo precoce

A cura di Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Procedure Centralizzate, Ufficio Innovazione e Scientific Advice, Area Pre-Autorizzazione e Ricerca
Paolo Foggi, Barbara Bonamassa, Eleonora Agricola, Maria Di Marzo, Maria Grazia Evandri, Maria Paola Trotta

3 • SUPPORTO ALL'INNOVAZIONE IN AMBITO FARMACEUTICO ED ALLO SVILUPPO DI TERAPIE AVANZATE

Il ruolo dell'autorità regolatoria e del dialogo precoce

A cura di Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Procedure Centralizzate, Ufficio Innovazione e Scientific Advice, Area Pre-Autorizzazione e Ricerca
Paolo Foggi, Barbara Bonamassa, Eleonora Agricola, Maria Di Marzo, Maria Grazia Evandri, Maria Paola Trotta

3.1 • INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, come evidenziato dal Report Draghi sul futuro della competitività europea (2024), l'Europa ha perso progressivamente competitività nel contesto globale, incluso il settore farmaceutico. Le ragioni di tale declino sono riconducibili ad una pluralità di fattori, tra cui l'inadeguatezza e l'elevata frammentazione dei finanziamenti pubblici per la ricerca e lo sviluppo, la carenza di politiche efficaci a sostegno degli investimenti privati, la lenta implementazione dell'*European Health Data Space* e dell'uso secondario dei dati sanitari nonché la complessità e la lentezza del quadro normativo e regolatorio europeo. Quest'ultimo, infatti, deve necessariamente seguire il rapido passo dell'innovazione e della ricerca scientifica mediante la costante acquisizione di competenze e l'adattamento dei paradigmi regolatori.

Al fine di garantire un accesso tempestivo e sicuro alle innovazioni terapeutiche, l'Europa ha avviato una serie di iniziative concrete e coordinate volte ad incentivare la competitività e ad aumentare la traslazionalità della ricerca.

In questa ottica, si pone proprio il documento programmatico e strategico "*European Medicines Agencies Network Strategy* (EMANS)", pubblicato nel 2025 dal network europeo delle Agenzie regolatorie del farmaco (*European Medicines Regulatory Network*, EMRN) – costituito dalle Autorità competenti nazionali (*National Competent Authorities*, NCA, tra cui AIFA per l'Italia) e dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA). L'EMANS identifica 6 aree prioritarie di intervento, fra cui l'area dedicata a "**scienze regolatorie, innovazione e competitività**" si pone l'obiettivo di promuovere un ecosistema europeo dell'innovazione, di supportare l'adozione di nuove tecnologie ed approcci metodologici nello sviluppo farmaceutico, adeguando di conseguenza gli strumenti regolatori e, infine, di rafforzare le competenze regolatorie di ricercatori e piccole/medie imprese (SME).

Per quanto riguarda l'evoluzione dei paradigmi regolatori, la riforma della legislazione farmaceutica europea, attualmente nelle fasi avanzate dell'iter legislativo, conferma l'orientamento strategico dell'Unione Europea verso il rafforzamento della competitività dell'ecosistema europeo in ambito farmaceutico. La riforma introduce diverse misure a sostegno dell'innovazione, tra cui il potenziamento degli strumenti di supporto agli sviluppatori, l'adozione di strumenti normativi più flessibili per tecnologie emergenti e terapie innovative, l'introduzione di meccanismi incentivanti per medicinali destinati a bisogni medici insoddisfatti, nonché disposizioni volte a favorire l'utilizzo di evidenze generate nel mondo reale (*Real-World Evidence*, RWE) e la sperimentazione di approcci innovativi quali le *regulatory sandbox*, gli approcci piattaforma, il *decentralized manufacturing* o la definizione dei Centri di Eccellenza per ATMP.

In tale contesto si inserisce anche la proposta - ancora in iter legislativo - del *Biotech Act* dell'Unione Europea, un pacchetto legislativo proposto dalla Commissione Europea per rendere l'Europa non solo più competitiva, ma anche autonoma ed attraente nello sviluppo, nella produzione e nel finanziamento delle biotecnologie, tra cui quelle sanitarie e bio-manifatturiere. In breve, il *Biotech Act* si pone l'obiettivo di:

- rafforzare ed integrare l'ecosistema industriale europeo, sostenendo le attività manifatturiere e di ricerca e sviluppo;
- agevolare l'accesso ai finanziamenti, con particolare attenzione alle *start-up* e alle piccole e medie imprese;
- promuovere l'adozione dell'intelligenza artificiale, dei dati e delle soluzioni digitali nel settore delle biotecnologie;
- ridurre i tempi di accesso al mercato attraverso la semplificazione del quadro regolatorio relativo a sperimentazioni cliniche e terapie avanzate, garantendone al contempo l'adeguatezza rispetto agli sviluppi futuri;
- rafforzare la biosicurezza, introducendo misure volte a prevenire l'uso improprio delle biotecnologie.

Nel suo complesso, il *Biotech Act* punta a creare un contesto maggiormente favorevole allo sviluppo ed alla valorizzazione dell'innovazione biotecnologica in Europa, contribuendo a rendere più rapido l'accesso dei pazienti a trattamenti innovativi, incluse le terapie avanzate, e contribuendo a migliorare l'assistenza sanitaria e la qualità della vita.

In questo contesto europeo, AIFA partecipa attivamente ai processi di definizione e attuazione delle iniziative europee a sostegno dell'innovazione, inclusi gli sviluppi connessi al *Biotech Act*. In linea con gli obiettivi di quest'ultimo e della strategia EMANS, AIFA è impegnata, sia a livello nazionale che europeo, nel promuovere iniziative di **supporto agli sviluppatori**, e nel **rafforzamento del dialogo e della collaborazione con gli attori dell'ecosistema dell'innovazione farmaceutica,** con particolare attenzione alle istituzioni accademiche e agli enti di ricerca no-profit. Parallelamente, AIFA è impegnata nello sviluppo di strumenti volti a semplificare e rendere più efficiente il percorso autorizzativo e la conduzione delle **sperimentazioni cliniche in Italia**.

3.2 • STRUMENTI SCIENTIFICO - REGOLATORI DI SUPPORTO ALL'INNOVAZIONE

Un confronto tempestivo, fin dalle prime fasi di sviluppo, continuo e ben strutturato tra chi sviluppa ATMP e l'ERMN, rappresenta l'opportunità concreta per assicurare la qualità delle evidenze prodotte, la sicurezza dei pazienti e un accesso tempestivo ai trattamenti.

Come già ricordato nella precedente edizione di questo Report, il dialogo con i regolatori non si esaurisce in un unico momento, bensì è uno scambio continuo lungo le fasi di sviluppo del medicinale che avviene ricorrendo agli strumenti più appropriati a seconda della maturità dello sviluppo stesso.

Sia in Italia sia a livello europeo, esiste un'ampia offerta di strumenti scientifico regolatori (ad es. *Scientific Advice* (SA) o *Innovation Meeting* (IM)) di cui possono usufruire coloro che sono impegnati nello sviluppo di ATMP, e più in generale di medicinali. Sebbene siano tra loro complementari, il

ricorso al singolo strumento di supporto dipende dalla fase di sviluppo, dal livello di maturità dei dati disponibili e dalla natura delle indicazioni che si intende ottenere dal dialogo con i regolatori. Se un IM è indicato per avere un confronto informale sulle fasi precoci di sviluppo, gli sviluppatori potranno ricorrere, invece, ad uno SA EMA per avere un parere scientifico più dettagliato sul piano di sviluppo a supporto di una futura autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale attraverso la procedura centralizzata.

L'*European Innovation Network* (EU-IN), la rete europea degli uffici innovazione delle agenzie regolatorie del farmaco europee di cui fa parte anche AIFA, ha pubblicato una guida in cui i singoli strumenti scientifico-regolatori, disponibili nelle NCA ed in EMA, sono presentati in maniera schematica, con una sintesi dello scopo, una panoramica delle domande che si possono porre al regolatore e la tipologia di riscontro scientifico regolatorio atteso.

Per ogni strumento, la guida rimanda direttamente alle pagine di EMA o delle NCA che riportano informazioni più dettagliate, moduli di richiesta e tempistiche.

Infine, è bene ricordare che rivolgersi innanzitutto all'Autorità nazionale ha un valore proprio: consente di affrontare questioni specificamente legate al contesto nazionale — ad esempio riguardo alle sperimentazioni cliniche condotte sul territorio — e permette di confrontarsi, prima di ricorrere agli strumenti europei, sull'adeguatezza del pacchetto di dati che il Richiedente intende discutere in sede EMA.

Per la descrizione dettagliata di SA/*Protocol Assistance* (PA) di EMA, SA nazionali, *Simultaneous National Scientific Advice* (SNSA), EMA *Qualification of Novel Methodologies* [procedure di *Qualification Advice* (QA) e *Qualification Opinion* (QO)], IM nazionali, *Innovation Task Force* (ITF) *meeting* di EMA, schema PRIME, *Joint Scientific Consultation*, pre-CTA *advice pilot*, SAWP-CTCG (*Scientific Advice Working Party-Clinical Trials Coordination Group*) advice pilot**,** si rimanda alla precedente edizione di questo Report (VIII Report italiano sugli ATMP - **CAPITOLO 3**) ed alla guida dell'EU-IN già menzionata.
Di seguito vengono, invece, presentati gli strumenti di supporto che meritano un aggiornamento in questo Report.

3.2.1 • *SAWP/CTCG ADVICE PILOT*

Progetto pilota attivato nel 2024 nell'ambito dell'iniziativa *Accelerating Clinical trials in the EU* (ACT-EU) che consente di integrare contestualmente il riscontro del SAWP di EMA sull'adeguatezza di uno sviluppo clinico ai fini di una successiva MAA *(Marketing Authorization Application)* del medicinale in oggetto con il contributo del CTCG ai fini della CTA (Clinical Trial Application), consentendo di ottenere un *feedback* armonizzato e coordinato, riducendo la frammentazione tra i diversi livelli. Si tratta di un'opportunità non disponibile in precedenza e realizzata grazie alla collaborazione tra il SAWP, il CTCG e le Clinical Trial Unit delle NCA.

3.2.2 • *PRE-CTA ADVICE PILOT*

Progetto pilota del CTCG, attivato nel 2024 nell'ambito dell'iniziativa ACT-EU volta a fornire un riscontro in tempi ristretti su aspetti prettamente tecnici e regolatori relativi al dossier della domanda di CTA da parte degli Stati membri interessati (CMS), prima che venga presentata nel sistema

Clinical Trial Information System (CTIS) per la valutazione. L'obiettivo dello strumento è facilitare la pianificazione degli studi clinici, migliorare la qualità delle CTA e promuovere lo sviluppo di trial innovativi e ben progettati. Il supporto è fornito da esperti in sperimentazioni cliniche delle Autorità competenti nazionali e non riguarda aspetti scientifici. L'esperienza maturata ad oggi ha mostrato un alto livello di soddisfazione degli utilizzatori e un chiaro valore aggiunto nella preparazione delle CTA, contribuendo alla decisione dell'HMA *(Heads of Medicines Agencies)* di convertire il progetto in un servizio permanente a partire da Gennaio 2027.

3.2.3 • EMA ACADEMIA *BRIEFING MEETING*

EMA offre un punto di accesso gratuito dedicato a ricercatori del settore accademico e senza scopo di lucro (consorzi, partenariati pubblico-privati e partenariati pubblico-pubblici) impegnati nello sviluppo di medicinali che prevedono un'autorizzazione mediante procedura centralizzata.
In questi incontri dedicati è possibile discutere delle sfide incontrate dai ricercatori nelle attività di ricerca e sviluppo, al fine di approfondire la comprensione degli aspetti regolatori e orientare lo sviluppo con una strategia regolatoria adatta. In questa sede è possibile conoscere gli incentivi disponibili per i progetti di sviluppo accademici e ottenere supporto nella preparazione di richieste di SA e QA/QO, della designazione di farmaco orfano e di altri servizi regolatori.
Gli incontri sono, inoltre, un'occasione per favorire lo scambio di informazioni e opinioni su tematiche di reciproco interesse e sulle esigenze di ricerca in materia di scienza regolatoria (https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/regulatory-science-research).

3.2.4 • EMA SME *BRIEFING MEETING*

Uno spazio analogo al precedente è offerto da EMA anche per le SME. Gli incontri hanno le medesime finalità di quelli riservati alle accademie e agli enti non profit. Le SME possono richiedere chiarimenti circa l'esclusività dei dati e la protezione commerciale. Per presentare la domanda di incontro è necessario che le SME siano registrate presso EMA (https://www.ema.europa.eu/en/about-us/support-smes/applying-sme-status).

3.2.5 • PROGETTO PILOTA EMA PER SVILUPPATORI ACCADEMICI E *NON PROFIT* DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

Da settembre 2022, EMA ha avviato un progetto pilota per supportare nello Spazio Economico Europeo (SEE) la traslazione della ricerca di base in sviluppo di successo di ATMP. Questa iniziativa sperimentale è aperta esclusivamente a sponsor accademici ed organizzazioni no-profit che sviluppino medicinali per terapie avanzate e siano stabiliti nell'Unione Europea. Tale categoria di sviluppatori, infatti, è tra quelle che offrono il maggiore contributo all'innovazione ed alla ricerca, ma l'esperienza ha evidenziato la necessità di incrementare la consapevolezza e la conoscenza degli standard regolatori.

Attraverso il progetto pilota, quindi, EMA fornisce un supporto tecnico-scientifico e regolatorio avanzato allo sviluppo di un massimo di cinque ATMP. Quest'ultimi devono avere il potenziale di rispondere ad esigenze cliniche ancora insoddisfatte sulla base di dati sia FIH *(First In Human)* che di *proof-of-concept/proof-of-principle* e devono necessariamente essere sviluppati solo da enti no-profit stabiliti nell'Unione Europea, che possano beneficiare del supporto di EMA.

L'obiettivo del progetto pilota è duplice: da un lato è inteso a comprendere le esigenze degli sviluppatori no-profit, applicare la flessibilità normativa disponibile ed affrontare potenziali lacune negli strumenti regolatori e nelle linee guida a disposizione; contestualmente, il progetto è volto ad una collaborazione tra sviluppatori ed EMA allo scopo di ottimizzare ed avanzare lo sviluppo di ATMP selezionati, per garantirne la conformità sia agli standard tecnico-scientifici e regolatori previsti in termini di qualità, efficacia e sicurezza che in termini di pianificazione e presentazione di MAA, portandoli così alla commercializzazione.

È importante sottolineare che il progetto non prevede l'introduzione di alcuno strumento regolatorio nuovo, ma sfrutta, piuttosto, l'individuazione di *contact point* dedicati, teleconferenze regolari per verificare i progressi di sviluppo ed identificare le potenziali esigenze di supporto aggiuntivo, l'ottimizzazione di utilizzo di strumenti di supporto (come le procedure di SA/PA, la designazione PRIME, ecc.) oltre ad agevolazioni dedicate in termini di tariffe.

EMA aveva inizialmente previsto la disponibilità dei primi risultati del progetto nel 2025. Tuttavia, alla data di ottobre 2026 non risulta ancora pubblicato il report finale previsto al termine dell'iniziativa.

Il primo partecipante no-profit selezionato per aderire al progetto pilota, sin dal suo avvio, è stato l'*Hospital Clínic de Barcelona*, che sta sviluppando ARI-0001, un prodotto a base di cellule T autologhe con recettore chimerico dell'antigene (CAR), a cui era stata riconosciuta anche l'ammissibilità allo schema PRIME nel dicembre 2021.

Nella seconda fase di selezione, conclusasi nel dicembre 2023, complessivamente 11 candidati avevano manifestato il proprio interesse ad aderire al progetto pilota. L'EMA ha selezionato due nuovi partecipanti, entrambi impegnati nello sviluppo di medicinali per terapia genica:

- TregTacRes, un medicinale a base di cellule T modificate, destinato a essere utilizzato come terapia aggiuntiva dopo il trapianto, è sviluppato dal *Berlin Center for Advanced Therapies (BeCAT) – Charité*.
- Telethon 003 (etuvetidigene autotemcel), sviluppato dalla Fondazione Telethon, è destinato al trattamento della sindrome di Wiskott-Aldrich, una rara immunodeficienza potenzialmente letale ed ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio europea nel mese di gennaio 2026 con il nome commerciale di Waskyra.

3.2.6 • SCHEMA *PRIORITY MEDICINES (PRIME)*

Strumento EMA volto a supportare ed ottimizzare lo sviluppo di medicinali non ancora autorizzati nell'Unione Europea e destinati a rispondere ad un bisogno medico insoddisfatto. Lo schema prevede un'interazione precoce e più stretta tra regolatori e sviluppatori al fine di ottimizzare i piani di sviluppo di medicinali promettenti ed accelerarne la valutazione al momento della MAA. Come già descritto nella edizione precedente di questo Report e nella guida dell'EU-IN, l'eleggibilità allo schema PRIME prevede diversi vantaggi in termini di supporto durante lo sviluppo del prodotto, tra cui la nomina precoce di un *Rapporteur* da parte del comitato EMA competente, un referente EMA dedicato, SA iterativo sui piani di sviluppo complessivi, esenzione dalle tariffe per richiedere uno SA per accademie e SME.

A partire dal 2026, al termine di un progetto pilota della durata di due anni, EMA ha introdotto tre importanti nuovi strumenti nell'ambito dello schema PRIME per rendere ancora più efficace il supporto agli sviluppatori:

- mappa regolatoria e monitoraggio dello sviluppo del prodotto (*regulatory roadmap and product development tracker*), che consente di individuare tempestivamente eventuali criticità, facilitando l'allineamento continuo tra gli sviluppatori ed EMA;
- procedura accelerata di consulenza scientifica (*expedited scientific advice*), che offre agli sviluppatori un percorso rapido per ottenere indicazioni regolatorie mirate su questioni di particolare rilevanza per il processo di sviluppo;
- riunione di preparazione alla sottomissione della MAA (*submission readiness meeting*), consiste in un momento di confronto, previsto indicativamente un anno prima della presentazione della domanda, durante il quale EMA e gli sviluppatori discutono lo stato di sviluppo del prodotto e la maturità del dossier.

Le SME e gli sviluppatori accademici possono ottenere una conferma ancora più precoce di idoneità allo schema PRIME (*Early Entry PRIME*), sottomettendo dati non-clinici convincenti in un modello pertinente (*proof-of-principle*) e dati derivanti da studi condotti per la prima volta nell'uomo *FIH* a supporto di un'adeguata esposizione e tollerabilità. In seguito alla concessione di *Early Entry PRIME*, sono previsti alcuni vantaggi, quali, per esempio, l'assegnazione di un *team* di prodotto presso EMA per fornire supporto in merito al piano di sviluppo e l'esenzione totale dal pagamento della tariffa per le richieste di SA.

3.2.7 • IL COMITATO PER LE TERAPIE AVANZATE (CAT)

La valutazione dei medicinali per terapie avanzate richiede il supporto di competenze molto specifiche, che frequentemente esulano dal settore farmaceutico tradizionale. Per tale motivo, è stato istituito – in seno ad EMA – il CAT. Il CAT riunisce tutte le migliori competenze e conoscenze nel campo degli ATMP disponibili all'interno del network regolatorio europeo. La composizione multidisciplinare del comitato è intesa a garantire un'adeguata copertura dei settori scientifici connessi con lo sviluppo e la commercializzazione dei medicinali per terapie avanzate – inclusi gli aspetti di qualità, efficacia e sicurezza relativi a terapia genica, terapia cellulare, ingegneria tissutale, dispositivi medici, biotecnologia, chirurgia, farmacovigilanza, gestione del rischio ed etica. Il CAT ricomprende membri provenienti da ciascuno degli Stati membri, membri cooptati dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), membri designati dalla CE in rappresentanza delle associazioni di pazienti.
Attraverso le sue responsabilità tecnico-scientifiche e regolatorie stabilite dalla normativa attualmente in vigore, il CAT mette a disposizione diversi strumenti di supporto allo sviluppo e commercializzazione di medicinali per terapie avanzate:

Seguendo una **procedura centralizzata di valutazione** coordinata da EMA, il CAT effettua in maniera integrata la valutazione tecnico-scientifica dei dati di qualità, efficacia e sicurezza di un medicinale per terapia avanzata, sottomessi – con la possibilità di utilizzare un approccio basato sul rischio – a supporto di MAA. Al termine della valutazione, il CAT formula una bozza di parere da sottoporre all'approvazione finale del CHMP. L'attività di valutazione di MAA fino ad oggi compiuta dal Comitato è riassunta in **TABELLA 3.1**.

TABELLA 3.1 • Domande di autorizzazione all'immissione in commercio relative a medicinali per terapie avanzate valutate dal CAT

	2009-2021	2022	2023	2024	2025	2026*	TOTAL
Submitted MAAs	35	1	4	7	3	1	51
Positive draft opinions	20[i]	6	1	1	4	2	34[#]
Negative draft opinions	4[i, ii, iii]	0	0	0	3[vii]	0	7
Withdrawals	8[ii, iv]	1[v]	1[vi]	0	3[viii]	0	13
Ongoing MAAs							4

Elaborazione grafica da *CAT quarterly highlights and approved ATMPs June 2026.*
*Periodo Gennaio – Maggio 2026. [#]Corrispondenti a 33 ATMP (vedi lista ATMP autorizzati). [i]Una negative draft opinion e due positive draft opinion per Glybera. [ii]Negative draft opinion e ritiro per Cerepro. [iii]Due negative draft opinion per Heparesc. ivLuxceptar, Roctavian, Artobend. [v]Sitoiganap. [vi]Lumevoq. [vii]Elevidys, Jelrix (due negative draft opinion). [viii]Amtagvi, Fanskya, Jelrix (dopo riesaminazione)

Su richiesta degli sviluppatori, il CAT rilascia una raccomandazione scientifica sulla **classificazione** di un prodotto al fine di determinarne la rispondenza alla definizione tecnico-scientifica/regolatoria di medicinale per terapia avanzata. La richiesta può pervenire da qualsiasi tipologia di sviluppatore e, solitamente, viene sottomessa nelle fasi molto precoci dello sviluppo. Dopo aver consultato la Commissione Europea, tale classificazione viene fornita entro 60 giorni dal ricevimento della richiesta. Previa eliminazione di tutte le informazioni di natura commerciale e confidenziale, la sintesi delle raccomandazioni di classificazione rilasciate dal CAT viene pubblicata sul portale dell'EMA. Il numero di procedure di classificazione processate ad oggi dal Comitato è riassunto in **TABELLA 3.2**.

TABELLA 3.2 • Raccomandazioni scientifiche sulla classificazione di ATMP valutate dal CAT

	2009-2021	2022	2023	2024	2025	2026*	TOTAL
Submitted	555	51	43	40	28	20	737
Adopted	544	46	52	39	32	14	727

Elaborazione grafica da *CAT quarterly highlights and approved ATMPs June 2026.*
*Periodo Gennaio – Maggio 2026
Ulteriori informazioni sulla raccomandazione scientifica relativa alla classificazione delle terapie avanzate e sui relativi riepiloghi della classificazione degli ATMP sono disponibili nella pagina web dedicata https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation/advanced-therapy-classification.
Si sottolinea che la raccomandazione scientifica sulla classificazione delle terapie avanzate non costituisce un'approvazione o una conferma della plausibilità del prodotto, incluse le modalità d'azione o le indicazioni terapeutiche dichiarate dal richiedente.

Sempre su richiesta degli sviluppatori, il CAT effettua una vera e propria valutazione preliminare dei dati: prima della sottomissione di MAA, verifica che i dati di qualità e, se disponibili, i dati non clinici siano conformi ad uno sviluppo e futura MAA di successo. Tale strumento di supporto è in-

dirizzato unicamente a SME che sviluppino medicinali per terapie avanzate. In seguito alla valutazione, il CAT può raccomandare il rilascio di una **certificazione** che attesti la conformità dei dati disponibili agli standard applicabili alla valutazione di MAA. La procedura di valutazione e certificazione dura 90 giorni.

Il CAT contribuisce al **rilascio di SA/PA** in collaborazione con il SAWP. Il contributo del CAT alle procedure di SA/PA è riassunto in **TABELLA 3.3**.

TABELLA 3.3 • Procedure di SA/PA relative a medicinali per terapie avanzate con contributo del CAT

	2009-2021	2022	2023	2024	2025	2026*	TOTAL
Number of procedures	506	53	57	61	76	29	782

Elaborazione grafica da *CAT quarterly highlights and approved ATMPs June 2026*.
*Periodo Gennaio – Maggio 2026

Il contributo del CAT in termini di valutazione di richieste di **ammissibilità allo schema PRIME** per medicinali per terapie avanzate è illustrato in **TABELLA 3.4**.

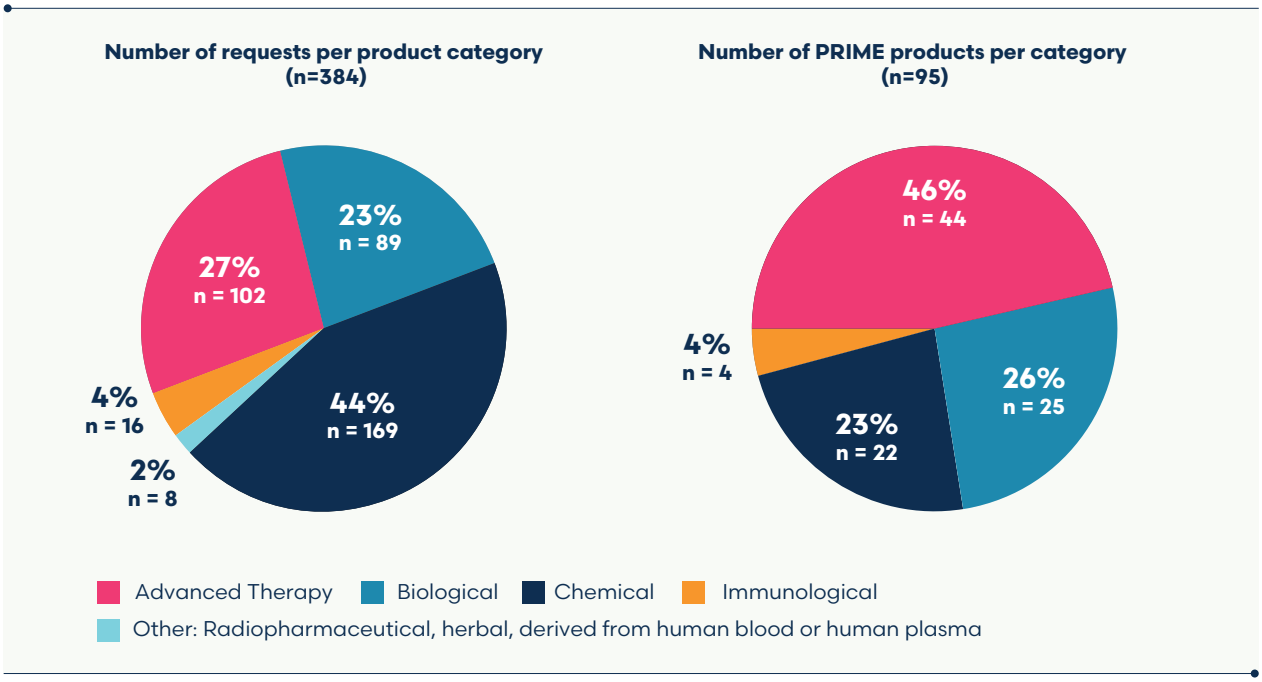
TABELLA 3.4 • Richiesta di ammissibilità allo schema PRIME discusse per medicinali per terapie avanzate dal CAT

	2016-2021	2022	2023	2024	2025	2026*	TOTAL
Discussed	105	10	13	17	21	18	184
Granted	46	4	9	6	6	7	78

Elaborazione grafica da *CAT quarterly highlights and approved ATMPs June 2026*.
*Periodo Gennaio – Maggio 2026

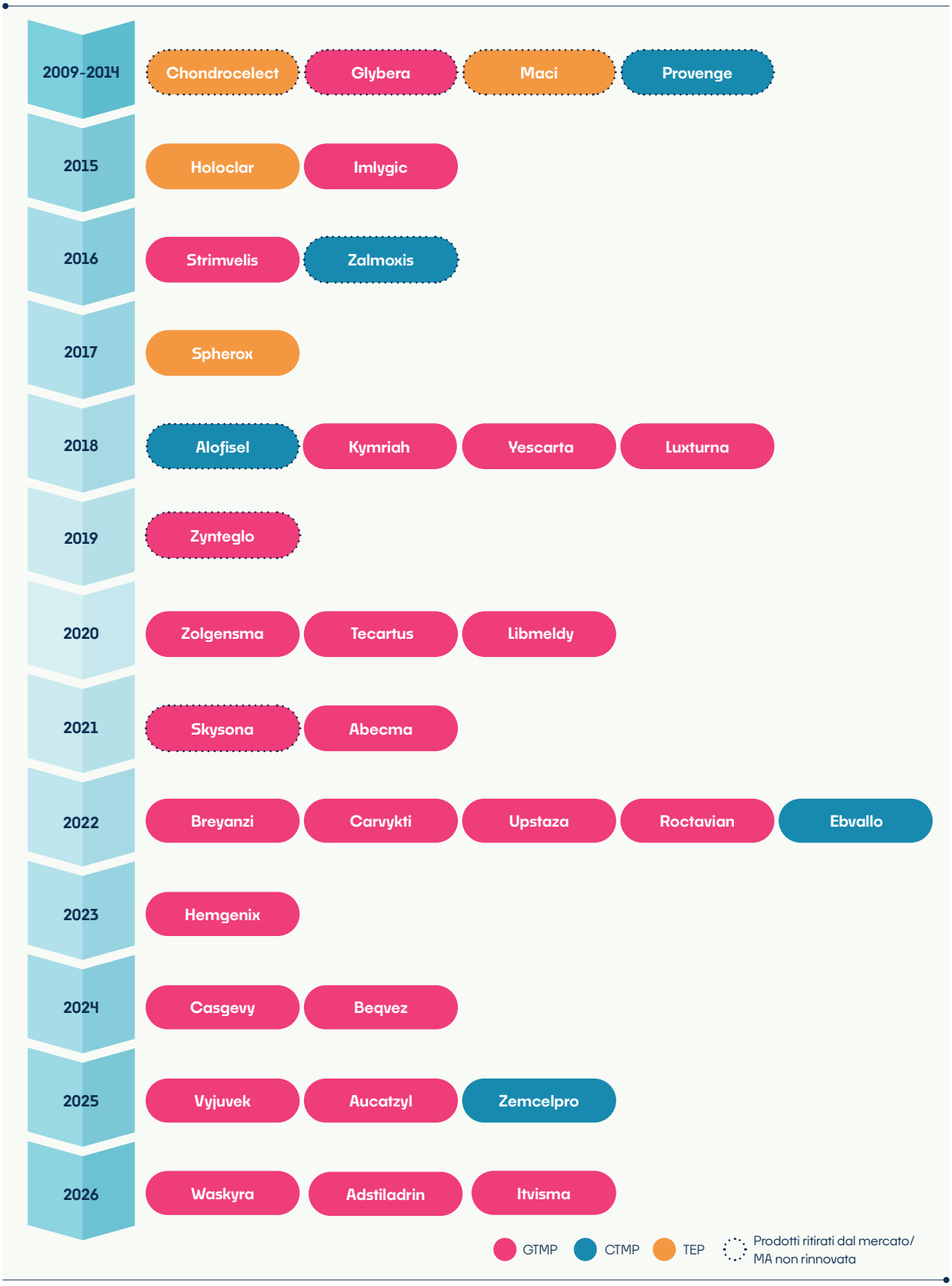
Come già menzionato precedentemente, lo schema PRIME è rivolto a qualsiasi tipologia di medicinale. Tuttavia, è rilevante sottolineare che un'analisi effettuata a cinque anni dall'istituzione dello schema PRIME ha evidenziato che circa il 27% delle richieste sottomesse per la valutazione dell'idoneità allo schema PRIME riguarda ATMP. In maniera ancora più interessante l'analisi ha mostrato che circa il 46% dei prodotti per i quali è confermato l'accesso allo schema PRIME sono prodotti medicinali per terapie avanzate (**FIGURA 3.1**). Tale tendenza è, a tutt'oggi, confermata.

FIGURA 3.1 • Categorie di prodotti medicinali per i quali viene richiesta e concessa l'eleggibilità allo schema PRIME



Successivamente all'istituzione dello schema PRIME (2016) si è registrata una crescita esponenziale nel numero di prodotti medicinali per terapie avanzate autorizzati (**FIGURA 3.2**) e, sempre in seguito all'istituzione dello stesso, la quasi totalità degli ATMP – fatta eccezione per Luxturna, Libmeldy ed Upstaza – ha beneficiato del supporto tecnico-scientifico e regolatorio fornito attraverso lo schema.

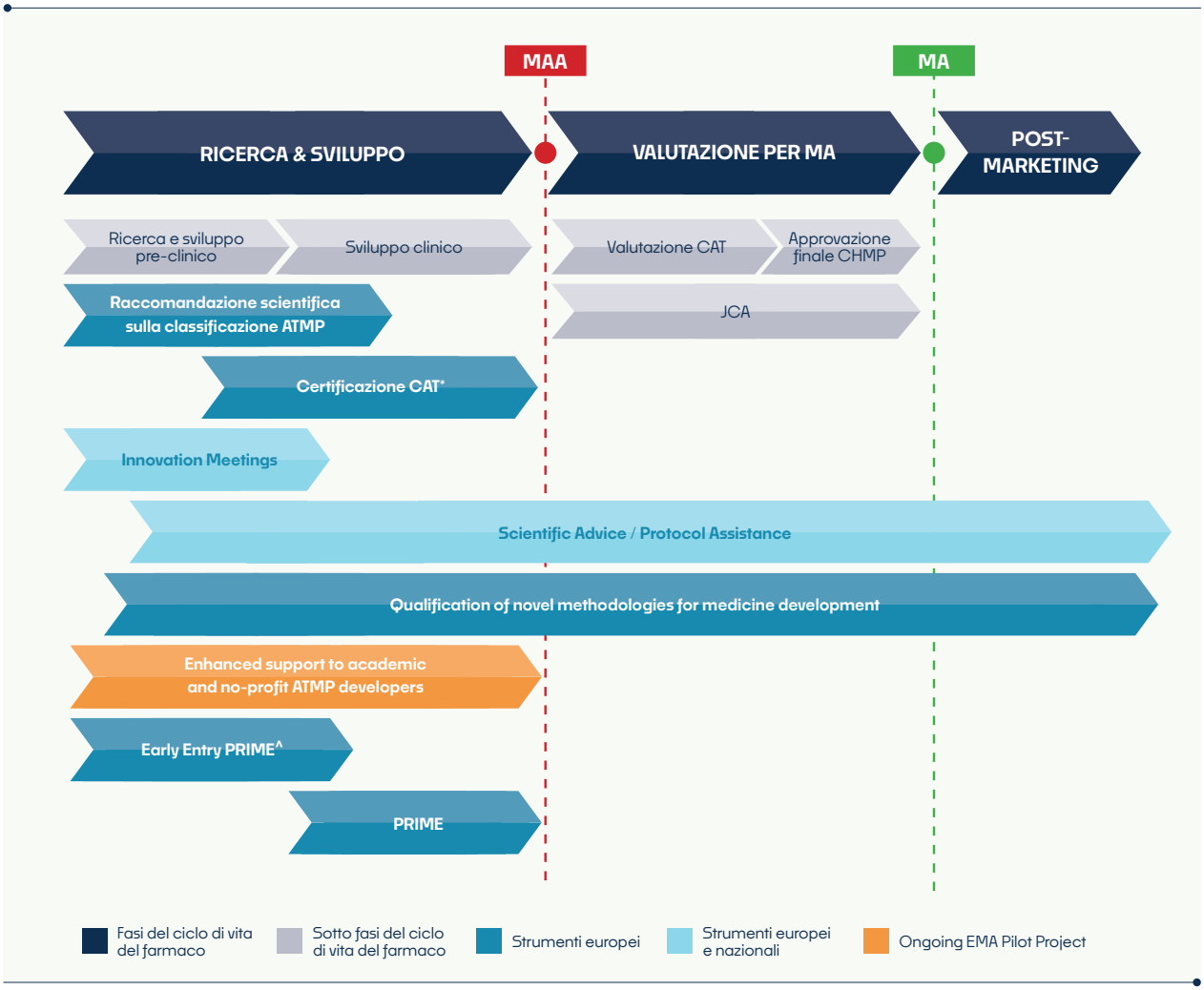
FIGURA 3.2 • Prodotti medicinali per terapie avanzate autorizzati



Elaborazione grafica da *CAT quarterly highlights and approved ATMPs June* 2026.
Periodo Gennaio – Maggio 2026
TEP: *Tissue engineered product,* Prodotti di ingegneria tissutale; **GTMP:** *Gene therapy medicinal product,* Prodotti di terapia genica; **CTMP:** *Cell therapy medicinal product,* Prodotti di terapia cellulare.

Infine, il CAT partecipa a **qualsiasi attività, procedura od iniziativa** che richieda competenze in materia di ATMP e di innovazione portata dagli stessi. Tra queste si menzionano in particolare l'organizzazione da parte del CAT in collaborazione con *Alliance for Regenerative Medicine* (ARM) del *CAT workshop on gene editing* e l'adozione della *Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials* (EMA/CAT/22473/2025), redatta dal CAT, anche con la partecipazione di AIFA, a supporto degli sviluppatori di ATMP.

FIGURA 3.3 • *Run chart* degli strumenti regolatori a supporto dello sviluppo di un ATMP lungo il ciclo di vita del farmaco



*Solo per Piccole e Medie Imprese (SME). ^Per SME e sviluppatori accademici.
Acronimi: CAT: *Committee for Advanced Therapies;* **CHMP:** *Committee for Medicinal Products for Human Use;* **JCA:** *Joint Clinical Assessment;* **EMA:** *European Medicines Agency;* **MAA:** *Marketing Authorization Application;* **MA:** *Marketing Authorization;* **PRIME:** *PRIority MEdicine.*

3.3 • RUOLO DI AIFA NELL'ECOSISTEMA DELL'INNOVAZIONE NAZIONALE ED EUROPEO

AIFA è impegnata a vari livelli nella realizzazione degli obiettivi indicati nell'EMANS, nonché di quelli in discussione nell'iter legislativo del *Biotech Act*, promuovendo la collaborazione ed il confronto con altre istituzioni regolatorie (nazionali ed europee) su questioni attinenti all'innovazione in ambito farmaceutico – tra cui quelle relative alle tecnologie digitali applicate allo sviluppo farmaceutico, ai prodotti borderline, ai prodotti combinati con dispositivi medici o diagnostici in vitro, ecc. – allo scopo di favorire la condivisione di informazioni su tecnologie emergenti ed armonizzare gli approcci regolatori a livello nazionale, europeo ed internazionale. Oltre alla partecipazione attiva nei gruppi europei coinvolti nella promozione e nella valutazione dell'innovazione in ambito farmaceutico, l'Agenzia ha programmato e attuato diverse azioni, a livello nazionale, che perseguono quattro linee strategiche:

- **supporto a sviluppatori e ricercatori e promozione dell'interazione precoce** attraverso strumenti come gli IM e gli SA europei e nazionali (di prossima attivazione), che, come ricordato, facilitano il dialogo con l'autorità regolatoria fin dalle fasi iniziali dello sviluppo di medicinali, tecnologie o metodologie;
- **iniziative bidirezionali di formazione e aggiornamento** fra regolatori e sviluppatori. L'Agenzia, attraverso attività di confronto e mediante la partecipazione a master universitari o ad eventi organizzati da società scientifiche, istituti di ricerca, reti di Technology Transfer Office (TTO), contribuisce a diffondere le scienze regolatorie e ad accrescere la consapevolezza degli sviluppatori sui requisiti regolatori da considerare nella pianificazione dello sviluppo di tecnologie e prodotti innovativi, nonché sugli strumenti regolatori di supporto disponibili, favorendo così l'impatto traslazionale della ricerca italiana. Inoltre, AIFA è coinvolta in modo consolidato nella organizzazione di conferenze di rilevanza globale per lo sviluppo di terapie avanzate come ad esempio il *Cell & Gene Therapy Products (CGTP) Symposium: Manufacturing, Quality and Regulatory Considerations,* appartenente alla famiglia dei CASSS meetings. Inoltre, l'Agenzia, in collaborazione con l'EU-IN, ha organizzato ed ospitato nel 2024 l'evento "*Translating Innovation into access for ATMPs*". L'Agenzia promuove anche iniziative formative rivolte ai regolatori e realizzate da ricercatori esperti su tematiche innovative in ambito farmaceutico, con l'obiettivo di rafforzarne le competenze scientifiche a supporto delle attività di valutazione. In tale contesto, nell'ambito di IncreaseNET, *Joint Action* europea finalizzata al rafforzamento delle capacità del network regolatorio europeo, l'Agenzia ha promosso la realizzazione, da parte di due realtà di ricerca pubbliche italiane, di due corsi di formazione dedicati ai regolatori dell'EMRN su tematiche innovative quali le terapie basate su RNA (*RNA-based therapeutics*) e le tecnologie *Organ-on-Chip*;
- **promozione della ricerca nell'ambito delle scienze regolatorie**, attraverso il confronto e la collaborazione con ricercatori e sviluppatori, per intercettare tempestivamente le innovazioni, identificare lacune normative e regolatorie e, quindi, adeguare gli standard necessari per l'implementazione delle innovazioni tecnologiche e metodologiche, nel rispetto dei livelli di sicurezza che le Autorità regolatorie devono garantire. AIFA ha avviato anche il confronto con società scientifiche rilevanti per i temi della ricerca e dello sviluppo nell'ambito delle terapie avanzate quali ad esempio la Società Italiana di Terapia Genica e Cellulare (SITGEC);
- **definizione e implementazione di misure per rendere più efficienti le sperimentazioni cliniche in Italia.** Sono state identificate diverse aree di intervento, alcune delle quali richiedono anche

revisioni normative, per aumentare la capacità e l'efficienza del sistema delle sperimentazioni cliniche in Italia, tra cui, ad esempio, la riduzione delle tempistiche, l'allineamento delle procedure per gli studi combinati farmaco/dispositivo medico o diagnostico *in vitro*. Numerose iniziative sono in via di attivazione, alcune prettamente nazionali, altre avvengono in coordinamento con il *network* europeo. Di seguito le iniziative già avviate:

- ***Pre-submission* Fase I:** è in via di definizione, con una fase pilota in corso, uno strumento di supporto nazionale in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, in cui viene offerto un confronto scientifico-regolatorio preliminare alla presentazione della domanda di autorizzazione di studi clinici di fase I, al fine di assicurare la completezza del dossier e favorire una valutazione più rapida ed efficiente;
- **Pre-CTA *advice pilot*:** già citato nei paragrafi precedenti, persegue l'obiettivo europeo di facilitare la pianificazione degli studi clinici, migliorare la qualità delle CTA e promuovere lo sviluppo di trial innovativi e ben progettati;
- **Progetto pilota FAST-EU** (*Facilitating and Accelerating Strategic clinical Trials in the EU - https://www.aifa.gov.it/fast-eu*): AIFA sta partecipando attivamente al progetto europeo, avviato ad inizio 2026 e supportato dall'HMA (*Heads of Medicines Agencies)*, che prevede una valutazione accelerata delle sperimentazioni cliniche multinazionali in UE e l'integrazione nel progetto dei Comitati Etici di tutti gli Stati membri partecipanti. L'obiettivo è di semplificare e accelerare le procedure, incrementare l'attrattività europea per gli studi clinici strategici, mantenendo al contempo elevati standard scientifici, di sicurezza ed etici.

BIBLIOGRAFIA

1. Report Draghi - https://commission.europa.eu/topics/eu-competitiveness/draghi-report_en
2. Biotech Act - https://health.ec.europa.eu/biotechnology/european-biotech-act_en
3. EMANS 2028 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/seizing-opportunities-changing-medicines-landscape-european-medicines-agencies-network-strategy-2028-final_en.pdf
4. EU-Innovation Network - Simultaneous National Scientific Advice: https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/eu-innovation-network-eu-in/eu-innovation-network-eu-in.html
5. ACT-EU – Consolidated Advice on Clinical Trials: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/our-work/consolidated-advice-clinical-trials_en
6. EMA – Scientific advice and protocol assistance: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatoryoverview/research-development/scientific-advice-protocol-assistance
7. EMA – Qualification of Novel Methodologies: https://www.ema.europa.eu/en/qualification-novelmethodologies-medicine-development
8. EU-Innovation Network guidance on available scientific and regulatory support tools at national and European level for human medicinal products/technologies/methodologies: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-_About_HMA/03-Working_Groups/EU-IN/2026_03_EU-IN_guidance_available_scientific_and_regulatory_support_tools_at_national_and__European__level.pdf
9. REGOLAMENTO (CE) N. 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004.
10. Committee for Advanced Therapies (CAT): https://www.ema.europa.eu/en/committees/committeeadvanced-therapies-cat
11. Committee for Advanced Therapies (CAT) rules of procedure: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/committee-advanced-therapies-cat-rules-procedure_en.pdf
12. Marketing-authorisation procedures for advanced-therapy medicinal products: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketingauthorisation/marketing-authorisation-procedures-advanced-therapy-medicinal-products
13. Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/CPWP/686637/2011).
14. Advanced therapy classification: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation/advanced-therapy-classification
15. Certification procedures for advanced therapies under development by micro-, small- and medium-sized enterprises (SMEs): https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapymedicinal-products-overview/certification-procedures-advanced-therapies-under-development-microsmall-medium-sized-enterprises-smes
16. CAT quarterly highlights and approved ATMPs - June 2026 https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-june-2026_en.pdf
17. PRIME: priority medicines: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/researchdevelopment/prime-priority-medicines & https://www.ema.europa.eu/en/news/new-prime-tools-accelerate-development-medicines-eu
18. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-accessprime-scheme_en.pdf
19. Toolbox guidance on scientific elements and regulatory tools to support quality data packages for PRIME and certain marketing authorisation applications targeting an unmet medical need - Scientific guideline: https://www.ema.europa.eu/en/toolbox-guidance-scientific-elements-and-regulatory-tools-support-quality-data-packages-prime-and-certain-marketing-authorisation-applications-targeting-unmetmedical-need-scientific-guideline
20. Joint guidance with US FDA on quality and manufacturing aspects of PRIME and Breakthrough schemes: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-fda-joint-qas-quality-and-gmp-aspects-primebreakthrough-therapy-applications_en.pdf
21. PRIME: Analysis of the first 5 years' experience: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/2022-03_prime_5_years_report_updated_2022-04-05-en.pdf
22. EMA pilot offers enhanced support to academic and non-profit developers of advanced therapy medicinal products: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-pilot-offers-enhanced-support-academic-andnon-profit-developers-advanced-therapy-medicinal-products
23. Progress update on pilot for academic and non-profit developers of advanced therapy medicines: https://www.ema.europa.eu/en/news/progress-update-pilot-academic-non-profit-developers-advancedtherapy-medicines?fbclid=IwAR3seEV9r1U4S_xTjXb_hyqBODHIxvwTIUg276meZha3_7xrGcl0cIlv6vk8

24. Decision of the Executive Director on fee incentives for scientific advice, marketing authorisation applications and pre-authorisation inspections in the ATMP support pilot for academia: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-executive-director-fee-incentives-scientific-advice-marketing-authorisationapplications-pre-authorisation-inspections-atmp-support-pilot-academia-no-longer-applicable_en.pdf

25. CAT workshop on gene editing: https://www.ema.europa.eu/en/events/committee-advanced-therapies-cat-workshop-gene-editing

26. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials (EMA/CAT/22473/2025): https://www.ema.europa.eu/en/scientific-guidelines/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials

27. Cell and Gene Therapy Products: Manufacturing, Quality and Regulatory Considerations: https://www.casss.org/meetings-and-events/cgtp/cell-gene-therapy-products

28. AIFA/EMA/HMA - Translating Innovation into access for ATMPs: https://www.aifa.gov.it/aifa-ema-hma-translating-innovation-atmps

29. Joint Action europea IncreaseNET – corsi di formazione: https://www.aifa.gov.it/-/increasenet-al-via-due-corsi-di-formazione

30. Progetto pilota FAST-EU: https://www.aifa.gov.it/fast-eu

CAPITOLO 4

MAPPA DELLO STATUS DI ACCESSO AGLI ATMP IN EUROPA

(Aggiornamento 2026 - *Cut off* 31/08/2026)

4 • MAPPA DELLO STATUS DI ACCESSO AGLI ATMP IN EUROPA (Aggiornamento 2026 - *Cut off* 31/08/2026)

Questo capitolo propone un aggiornamento sull'evoluzione del quadro regolatorio degli ATMP in Europa rispetto al VIII Report 2025, con particolare attenzione all'avanzamento dei processi di valutazione, approvazione e ritiro delle terapie avanzate.

4.1 • I NUMERI DEGLI ATMP

L'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency,* EMA) ha approvato – tra gli ultimi mesi del 2025 e i primi otto mesi del 2026 – l'autorizzazione all'immissione in commercio di 3 nuovi ATMP (afferenti a tre aree terapeutiche diverse) ed autorizzato una nuova estensione di indicazione per Breyanzi.

A partire dal 2026, 4 nuove terapie hanno iniziato l'iter di valutazione da parte del CAT (*Committee for Advanced Therapies*); mentre il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) ha espresso, a giugno 2026, un'opinione contraria (in linea con quella del CAT) alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di Tacquell, il cui processo di valutazione aveva avuto inizio nel Q1 2025.

Ad oggi sono state sottoposte al CAT 53 richieste di valutazione: di queste, solo 33 ATMP hanno traguardato la MA (*Marketing Authorization*) in Europa. Tenendo conto, tuttavia, dei ritiri di 9 terapie – a cui presumibilmente si aggiungerà quello di Roctavian annunciato da Biomarin nel febbraio 2026 – attualmente le terapie avanzate con MA ancora attiva sul mercato europeo sono 24.

In Italia, solo 16 dei 24 ATMP con MA attualmente attiva sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) – tra cui ricordiamo Carvykti che, ad aprile 2026, ha ottenuto la collocazione in classe H per la sola indicazione relativa al trattamento del Mieloma Multiplo in seconda linea (2L). Ad oggi l'iter per la determinazione di prezzo e rimborso da parte della CSE (Commissione Scientifica ed Economica del farmaco) risulta in corso solo per due nuove terapie, Vyjuvek e Waskyra. Tra gli ATMP con MA ancora attiva sono 5 quelli che non hanno sottoposto la domanda di rimborsabilità (Imlygic, Aucatzyl, Zemcelpro, Adstiladrin, Itvisma). È tuttavia opportuno considerare che Aucatzyl, Zemcelpro, Adstiladrin e Itvisma hanno ricevuto l'autorizzazione EMA solo tra la seconda metà del 2025 e i primi mesi del 2026 e potrebbero pertanto presentare il *dossier* di rimborsabilità nel prossimo futuro.

Infine, solo Spherox risulta inserito in classe C (**TABELLA 4.1**).

TABELLA 4.1 • Panoramica europea ed italiana relativa agli ATMP approvati, in valutazione e ritirati

ATMPs	<2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	TOTALE
CAT													
Inizio valutazione	13	-	5	4	1	9	3	1	4	7	3	3	**53**
Valutazioni in corso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	**4**
Ritiri durante la valutazione	5	-	-	1	1	2	-	1	1	-	2	-	**13**
EMA													
Approvazioni	6	2	1	4	1	3	2	4	2	2	3	3	**33**
Ritiri dal mercato	1	1	1	1	1	-	1	1	-	1	1	-	**9**
Marketing Authorization attive	5	1	-	3	-	3	1	3	2	1	2	3	**24**
Non approvati (Opinione Negativa del CHMP)	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	**7**
AIFA													
Inizio valutazione	-	2	1	3	2	2	4	2	4	1	1	1	**23**
Valutazioni in corso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	**2**
Ritiri durante la valutazione	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	**2**
Rimborsi	0	1	2	0	2	0	2	2	1	3	3	1	**17**
Non rimborsati (domanda non sottomessa/classe C)	1	-	-	1	-	-	1	-	1	-	1	-	**5**
Ritiri dal mercato (post valutazione P&R)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	**2**
Rimborsati con MA attiva	0	1	2	0	1	0	2	2	1	3	3	1	**16**

TABELLA 4.2 • Panoramica europea ed italiana delle indicazioni relative agli ATMP approvati, in valutazione e ritirati dal mercato

ATMPs	<2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	TOTALE
CAT													
Inizio valutazione	13	-	6	5	1	11	6	4	7	8	4	3	**68**
Valutazioni in corso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	**4**
Ritiri durante la valutazione	5	-	-	1	1	2	-	1	1	-	2	-	**13**
EMA													
Approvazioni	6	2	1	5	1	4	2	10	4	5	5	3	**48**
Ritiri dal mercato	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	**9**
Marketing Authorization attive	5	1	0	4	0	4	1	9	4	4	4	3	**39**
Non approvati (Opinione Negativa del CHMP)	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	**7**
AIFA													
Inizio valutazione	-	2	1	4	2	3	2	4	10	2	4	1	**35**
Valutazioni in corso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	**2**
Ritiri durante la valutazione	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	**2**
Rimborsi	0	1	2	0	3	0	2	2	5	6	4	3	**28**
Non rimborsati (domanda non sottomessa/classe C)	1	-	-	1	-	1	-	-	1	-	1	-	**5**
Ritiri dal mercato (post valutazione P&R)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	**2**
Rimborsati con MA attiva	0	1	2	0	2	0	2	2	5	6	4	3	**27**

4.2 • ATMP APPROVATI IN EUROPA

In **TABELLA 4.3** è riportato un riepilogo degli ATMP che hanno ottenuto, fino ad ora, la MA da parte di EMA e il loro stato regolatorio attuale (attivo/ritirato). Come già emerso nelle passate edizioni del Report, la categoria che conta il maggior numero di trattamenti è quella delle terapie geniche con 23 ATMP, di cui 7 prodotti CAR-T. Si attestano, invece, a 7 le terapie cellulari e a 3 i prodotti di ingegneria tissutale. Ad oggi, ancora nessuna terapia avanzata combinata ha raggiunto la valutazione dell'EMA e, di conseguenza, ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dei 16 ATMP che hanno beneficiato, finora, del programma PRIME (*PRIority MEdicines*, Farmaci prioritari) 13 sono ancora in commercio; mentre delle 26 terapie avanzate con designazione orfana, sono 20 quelle con MA attiva in Europa.

Rispetto alla precedente edizione del Report ATMP, la **TABELLA 4.3** è stata aggiornata includendo sia la nuova estensione di indicazione di Breyanzi[1] sia le 3 nuove terapie che hanno ottenuto la MA tra gennaio e luglio 2026. Si tratta di:

- Waskyra, per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affette da sindrome di *Wiskott-Aldrich* (WAS) che presentano una mutazione nel gene WAS. Si utilizza per trattare pazienti per i quali un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è appropriato, ma per i quali non è disponibile un donatore di cellule staminali adatto;
- Adstiladrin, per il trattamento – come monoterapia – di pazienti adulti affetti da carcinoma della vescica non muscolo-invasivo (NMIBC) refrattario al *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), con carcinoma in situ (CIS), con o senza tumori papillari;
- Itvisma, per il trattamento intratecale dell'atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 5q con mutazione biallelica del gene SMN1 in pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

Itvisma rappresenta, inoltre, il primo nuovo ATMP sottoposto al processo di *Joint Clinical Assessment* (JCA) ad aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. Il relativo rapporto JCA è stato approvato, in data 16 luglio 2026, dal Gruppo di coordinamento HTA della Commissione Europea (CE). In conformità a quanto previsto dal regolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie, la CE procederà ora alla revisione procedurale del rapporto, al fine di verificare che la sua redazione sia avvenuta nel rispetto dei requisiti applicabili. A seguito del positivo completamento di tale revisione, il rapporto sarà pubblicato tempestivamente.

1. Per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma mantellare (MCL) recidivante/refrattario (r/r) in terza linea (3L), che includano inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK).

TABELLA 4.3 • Riepilogo degli ATMP approvati in Europa

N.	Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
1	Chondrocelect	*cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espanse ex vivo che esprimono specifiche proteine marker*	Prodotto di ingegneria tissutale	Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio (grado III o IV, *International Cartilage Repair Society* [ICRS]) negli adulti.
2	Glybera	*alipogene tiparvovec*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti con diagnosi di deficit familiare di lipasi lipoproteica (*Lipoprotein lipase deficiency*, LPLD) e con gravi o ripetuti attacchi di pancreatite, nonostante la dieta a ridotto contenuto di grassi. La diagnosi di LPDL deve essere confermata da test genetici. L'indicazione è limitata a pazienti con livelli dosabili di proteina LPL.
3	Maci	*condrociti autologhi coltivati*	Prodotto di ingegneria tissutale	Riparazione di difetti sintomatici a tutto spessore della cartilagine del ginocchio (grado III e IV della scala *Outerbridge* modificata) di 3-20 cm^2 in pazienti adulti con scheletro maturo.
4	Provenge	*cellule mononucleari autologhe del sangue periferico che includono un minimo di 50 milioni di cellule CD54+ autologhe attivate con fosfatasi acida prostatica fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi*	Terapia cellulare	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	*cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali*	Prodotto di ingegneria tissutale	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	*talimogene laherparepvec*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale.

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

Decisione Commissione Europea	***Marketing Authorization*** (procedura centralizzata)	**Azienda**	***Orphan designation***	**PRIME**	**Stato** (attivo/ ritirato)	**Note**
05/10/2009	Autorizzazione standard	TiGenix NV	NO	NO	**ritirato**	Ritirato a Luglio 2016
25/10/2012	Autorizzazione in circostanze eccezionali	uniQure biopharma B.V.	SÌ	NO	**ritirato**	MA non rinnovata (Termine MA: Ottobre 2017)
27/06/2013	Autorizzazione standard	Vericel Denmark ApS	NO	NO	**ritirato**	MA non rinnovata (Termine MA: Giugno 2017)
06/09/2013	Autorizzazione standard	Dendreon UK Ltd	NO	NO	**ritirato**	Ritirato a Maggio 2015
17/02/2015	Autorizzazione condizionata	Holostem Terapie Avanzate s.r.l.	SÌ	NO	**attivo**	Ritirato dal registro dei medicinali orfani a Febbraio 2025
16/12/2015	Autorizzazione standard	Amgen Europe B.V.	NO	NO	**attivo**	

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

N.	Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
7	Strimvelis	*frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana*	Terapia genica	Trattamento di pazienti con Immunodeficienza Grave Combinata da Deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili.
8	Zalmoxis	*Cellule T allogeniche geneticamente modificate con un vettore retrovirale che codifica per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervosa (ΔLNGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)*	Terapia cellulare	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.
9	Spherox	*sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice*	Prodotto di ingegneria tissutale	Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni [ICRS]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm^2 negli adulti.
10	Alofisel	*darvadstrocel*	Terapia cellulare	Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole abbiano mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole.
11	Kymriah	*tisagenlecleucel*	Terapia genica	Trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi, con Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) a cellule B, refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
				Trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario (r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica, compresi il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato, il linfoma a cellule B di alto grado e il DLBCL derivante da linfoma follicolare.
				Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivante o refrattario (r/r) in seguito a due o più linee di terapia sistemica.

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

Decisione Commissione Europea	***Marketing Authorization*** (procedura centralizzata)	**Azienda**	***Orphan designation***	**PRIME**	**Stato** (attivo/ ritirato)	**Note**
26/05/2016	Autorizzazione standard	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	SÌ	NO	**attivo**	
18/08/2016	Autorizzazione condizionata	MolMed SpA	SÌ	NO	**ritirato**	Ritirato a Ottobre 2019
10/07/2017	Autorizzazione standard	CO.DON AG	NO	NO	**attivo**	
23/03/2018	Autorizzazione standard	Takeda Pharma A/S	SÌ	NO	**ritirato**	Ritirato a Dicembre 2024
23/08/2018	Autorizzazione standard	Novartis Europharm Limited	SÌ	SÌ	**attivo**	
23/08/2018					**attivo**	
29/04/2022					**attivo**	

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

N.	Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
12	Yescarta	*axicabtagene ciloleucel*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica.
				Trattamento di pazienti adulti con Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B (PMBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica.
				Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) refrattario o recidivante (r/r) dopo tre o più linee di terapia sistemica.
				Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma a cellule B di alto grado con ricaduta entro 12 mesi o refrattari.
13	Luxturna	*voretigene neparvovec*	Terapia genica	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	Zynteglo	*betibeglogene autotemcel*	Terapia genica	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da β-Talassemia Trasfusione-Dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β0 /β0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (HLA)-compatibile.
15	Zolgensma	*onsemnogene abeparvovec*	Terapia genica	Trattamento di pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica del gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA di tipo 1
				Trattamento di pazienti affetti da SMA 5q con una mutazione biallelica del gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.
16	Tecartus	*brexucabtagene autoleucel*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti con Linfoma a Cellule Mantellari (MCL) recidivante o refrattario (r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della Tirosin Chinasi di Bruton (BTK).
				Trattamento di pazienti adulti di età uguale o maggiore ai 26 anni affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria.
17	Libmeldy	*atidarsagene autotemcel*	Terapia genica	Trattamento della Leucodistrofia Metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: • nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia; • nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo.

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

Decisione Commissione Europea	***Marketing Authorization*** (procedura centralizzata)	**Azienda**	***Orphan designation***	**PRIME**	**Stato** (attivo/ ritirato)	**Note**
23/08/2018	Autorizzazione standard	Kite Pharma EU B.V./Gilead	SÌ	SÌ	**attivo**	
23/08/2018					**attivo**	
28/06/2022					**attivo**	
17/10/2022					**attivo**	
22/11/2018	Autorizzazione standard	Novartis Europharm Limited	SÌ	NO	**attivo**	
29/05/2019	Autorizzazione condizionata	bluebird bio (Netherlands) B.V.	SÌ	SÌ	**ritirato**	Ritirato a Marzo 2022
18/05/2020	Autorizzazione condizionata	Novartis Gene Therapies EU Limited	SÌ	SÌ	**attivo**	Autorizzazione standard da Maggio 2022
14/12/2020	Autorizzazione condizionata	Kite Pharma EU B.V./Gilead	SÌ	SÌ	**attivo**	
06/09/2022					**attivo**	
17/12/2020	Autorizzazione standard	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	SÌ	NO	**attivo**	

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

N.	Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
18	Skysona	*elivaldogene autotemcel*	Terapia genica	Trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD) precoce in pazienti di età inferiore ai 18 anni, con una mutazione genetica ABCD1 e per i quali non è disponibile un donatore consanguineo di cellule staminali emato-poietiche (HSC) compatibile per l'antigene leucocitario umano (HLA).
19	Abecma	*idecabtagene vicleucel (ide-cel)*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo re-cidivante refrattario (RRMM) precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immuno-modulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, che hanno dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia.
				Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo re-cidivante e refrattario (RRMM) che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui un agente immuno-modulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD-38 e hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia per Abecma
20	Breyanzi	*lisocabtagene maraleucel (liso-cel)*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario (r/r)
				Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), dopo due o più linee di terapia sistemica
				Trattamento di pazienti adulti con linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL)
				• Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma dif-fuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma a cellule B di alto grado (HGBCL), linfoma mediastinico primario a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), che hanno manifestato una recidiva entro 12 mesi dal completamento della, o che sono refrattari alla chemioterapia immunitaria di prima linea; • Trattamento in seconda linea (2L) di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B (LBCL) con intenzione di tra-pianto (TI)
				Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) di terza linea
				Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma mantel-lare (MCL) recidivante/refrattario (r/r), dopo almeno due linee di trattamento sistemico, che includano inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK)

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

Decisione Commissione Europea	***Marketing Authorization*** (procedura centralizzata)	**Azienda**	***Orphan designation***	**PRIME**	**Stato** (attivo/ ritirato)	**Note**
16/07/2021	Autorizzazione standard	bluebird bio (Netherlands) B.V.	SÌ	SÌ	**ritirato**	Ritirato a Novembre 2021
18/08/2021	Autorizzazione condizionata	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	SÌ	SÌ	**attivo**	Autorizzazione standard dal Marzo 2024
19/03/2024					**attivo**	
04/04/2022	Autorizzazione standard	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	NO	SÌ	**attivo**	
					attivo	
					attivo	
28/04/2023					**attivo**	
22/05/2025					**attivo**	
24/11/2025					**attivo**	

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

N.	Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
21	Carvykti	*ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante refrattario (RRMM) precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, che hanno dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia.
				Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario (RRMM), che hanno ricevuto almeno 1 terapia precedente, compreso un farmaco immidico immunomodulatore (IMiD) e un inibitore del proteasoma (PI), hanno dimostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia e sono refrattari alla terapia lenalidomide.
22	Upstaza	*eladocagene exuparvovec*	Terapia genica	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi clinica, molecolare e geneticamente confermata di deficit di L-aminoacido decarbossilasi aromatica (AADC) con un fenotipo grave.
23	Roctavian	*valoctocogene roxaparvovec*	Terapia genica	Trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5).
24	Ebvallo	*tabelecleucel*	Terapia cellulare	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr (EBV+ PTLD) recidivata o refrattaria, che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.
25	Hemgenix	*etranacogene dezaparvovec*	Terapia genica	Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti che non hanno sviluppato inibitori contro il fattore IX.
26	Casgevy	*exagamglogene autotemcel*	Terapia genica	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni con β-talassemia trasfusione-dipendente (transfusion-dependent β-thalassemia, TDT) per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA) compatibile.
				Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni con anemia falciforme (*sickle cell disease*, SCD) severa con crisi vaso-occlusive (vaso-occlusive crises, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile.

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

Decisione Commissione Europea	***Marketing Authorization*** (procedura centralizzata)	**Azienda**	***Orphan designation***	**PRIME**	**Stato** (attivo/ ritirato)	**Note**
25/05/2022	Autorizzazione condizionata	Janssen-Cilag International NV	SÌ	SÌ	**attivo**	Autorizzazione standard dal Aprile 2024
19/04/2024					**attivo**	
20/07/2022	Autorizzazione in circostanze eccezionali	PTC Therapeutics International Limited	SÌ	NO	**attivo**	
24/08/2022	Autorizzazione condizionata	BioMarin International Limited	SÌ	NO	**attivo**	L'azienda titolare ha richiesto il ritiro dal commercio nel Febbraio 2026
16/12/2022	Autorizzazione in circostanze eccezionali	Pierre Fabre Medicament	SÌ	SÌ	**attivo**	
20/02/2023	Autorizzazione condizionata	CSL Behring GmbH	SÌ	SÌ	**attivo**	
09/02/2024	Autorizzazione condizionata	Vertex Pharmaceutical (Ireland) Limited	SÌ	SÌ	**attivo**	
					attivo	

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

N.	Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
27	Durveqtix	*fidanacogene elaparvovec*	Terapia genica	Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti che non hanno sviluppato inibitori contro il fattore IX.
28	Vyjuvek	*beremagene geperpavec*	Terapia genica	Trattamento delle ferite nei pazienti con epidermolisi bollosa distrofica (DEB) con mutazione/i nel gene della catena α1 del collagene di tipo VII (COL7A1) dalla nascita.
29	Aucatzyl	*obecabtagene autoleucel*	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni affetti da leucemia linfoblastica acuta precursore delle cellule B (B ALL) recidivata o refrattaria (r/r).
30	Zemcelpro	*Dorocubicel + Allogeneic umbilical cord-derived CD34-cells, non expanded*	Terapia cellulare	Trattamento di pazienti adulti affetti da neoplasie ematologiche che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche dopo condizionamento mieloablativo e per i quali non è disponibile un altro tipo di cellule da donatore idoneo.
31	Waskyra	*etuvetidigene autotemcel (genetically modified autologous CD34+ haematopoietic stem cell enriched population transduced ex vivo with a lentiviral vector encoding the human WAS gene)*	Terapia genica	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affette da sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) che presentano una mutazione nel gene WAS. Si utilizza per trattare pazienti per i quali un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è appropriato, ma per i quali non è disponibile un donatore di cellule staminali adatto.
32	Adstiladrin	*nadofaragene firadenovec*	Terapia genica	Trattamento - come monoterapia - di pazienti adulti affetti da carcinoma della vescica non muscolo-invasivo (NMIBC) refrattario al *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), con carcinoma in situ (CIS), con o senza tumori papillari.
33	Itvisma	*onasemnogene abeparvovec-brve*	Terapia genica	Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 5q con mutazione biallelica del gene SMN1 in pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

Acronimi: 2L: Seconda linea; **AADC:** Deficit di L-aminoacido decarbossilasi aromatica; **AAV5:** Virus adeno-associato del sierotipo 5; **ADA-SCID:** Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi; **ALL:** Leucemia linfoblastica acuta; **ARSA:** Arilsolfatasi A; **B-ALL:** Leucemia linfoblastica acuta a cellule B; **BCG:** *Bacillus Calmette-Guérin;* **BTK:** Tirosin chinasi di Bruton; **CALD:** Adrenoleucodistrofia cerebrale; **CD:** Cluster di differenziazione; **CIS:** carcinoma in situ; **COL7A1:** Catena α1 del collagene di tipo VII; **DEB:** Epidermolisi bollosa distrofica; **DLBCL:** Linfoma diffuso a grandi cellule B; **EBV:** Virus di Epstein-Barr; **FL:** Linfoma follicolare; **FL3B:** Linfoma follicolare di grado 3B; **HLA:** Antigene leucocitario umano; **HSC:** Cellule staminali ematopoietiche; **HSCT:** Trapianto di cellule staminali emopoietiche; **ICRS:** Società internazionale per la riparazione della cartilagine;

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

Decisione Commissione Europea	***Marketing Authorization*** (procedura centralizzata)	**Azienda**	***Orphan designation***	**PRIME**	**Stato** (attivo/ ritirato)	**Note**
24/07/2024	Autorizzazione condizionata	Pfizer	SÌ	SÌ	**ritirato**	Ritirato a Maggio 2025
23/04/2025	Autorizzazione standard	Krystal Biotech Netherlands B.V.	SÌ	SÌ	**attivo**	
17/07/2025	Autorizzazione condizionata	Autolus GmbH	SÌ	SÌ	**attivo**	
25/08/2025	Autorizzazione condizionata	Cordex Biologics International Limited	SÌ	SÌ	**attivo**	
09/01/2026	Autorizzazione standard	Fondazione Telethon ETS	SÌ	NO	**attivo**	
28/05/2026	Autorizzazione condizionata	Ferring Pharmaceuticals A/S	NO	NO	**attivo**	
01/07/2026	Autorizzazione standard	Novartis Europharm Limited	SÌ	NO	**attivo**	

IMiD: Farmaco immunomodulatore; **LBCL:** Linfoma a grandi cellule B; **LLA:** Leucemia linfoblastica acuta; **LPL:** Lipasi lipoproteica; **LPLD:** Deficit familiare di lipasi lipoproteica; **MCL:** Linfoma a cellule mantellari; **MLD:** Leucodistrofia metacromatica; **NMIBC:** carcinoma della vescica non muscolo-invasivo; **PI:** Inibitore del proteasoma; **PMBCL:** Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B; **PTLD:** Malattia linfoproliferativa post-trapianto; **r/r:** Recidivato o refrattario **RRMM:** Mieloma multiplo recidivante refrattario; **SCD:** Anemia falciforme; **SMA:** atrofia muscolare spinale; **TDT:** β-Talassemia trasfusione-dipendente; **TI:** Intenzione di trapianto; **VOC:** Crisi vaso-occlusive; **WAS:** sindrome di Wiskott-Aldrich.

Legenda: ◯ ATMP con *Marketing Authorization* attiva; ◯ ATMP ritirato dal commercio; ◯ Estensione di indicazione

4.3 • ATMP RITIRATI

In merito ai ritiri, si segnala che, nell'ultimo anno, a nessun ATMP è stata revocata la MA. Tuttavia, bisogna evidenziare che a febbraio 2026 Biomarin ha dichiarato di voler ritirare volontariamente Roctavian dal mercato, per ragioni di natura commerciale.[1] In effetti, ad ottobre 2025 la società aveva già espresso la volontà di cedere l'ATMP ad un acquirente con consolidata esperienza nel settore ematologico o delle terapie geniche. Di conseguenza, non avendo individuato un acquirente idoneo, Biomarin ha informato EMA, durante la seduta di marzo 2026 del CAT, circa la sua intenzione di ritirare la MA di Roctavian: tuttavia, ad oggi non ha fatto seguito alcuna azione ufficiale.

Il CHMP, durante la seduta di giugno 2026, ha espresso una *negative opinion* relativa a Tacquell, sconsigliandone l'autorizzazione all'immissione in commercio (**TABELLA 4.6**). L'ATMP – relativo al trattamento del melanoma e sviluppato dal *Netherlands Cancer Institute* – aveva iniziato il suo percorso di valutazione a marzo 2025 ed è stato una delle prime nuove terapie avanzate, insieme a Itvisma, ad essere sottoposto anche al JCA.

In attesa della pubblicazione del *refusal public assessment report*, si può visionare sul sito del JCA un documento in cui si evince che, già nel febbraio 2026, la CE richiedeva all'*applicant*, in seconda istanza, di fornire informazioni complementari, evidenziando diverse carenze metodologiche e documentali. Le principali criticità riguardavano l'incompletezza del processo di identificazione delle evidenze, la limitata descrizione dei metodi di analisi statistica, la mancanza di documentazione a supporto delle comparazioni indirette e la presentazione incompleta dei risultati di efficacia e sicurezza per alcuni PICO. La Commissione aveva, inoltre, richiesto ulteriori elementi per valutare la robustezza e la certezza delle evidenze presentate.

L'insieme di tali richieste suggerisce come fosse necessaria un'integrazione sostanziale del *dossier*, con possibili conseguenze sia a livello di tempistiche che di esito della procedura JCA.

TABELLA 4.4 • ATMP approvati e in seguito ritirati dal commercio (Al 31/08/2026)

ATMP	Data EU MA	Data ritiro	Principio attivo	Azienda	Indicazione	Stato
Chondrocelect	05/10/2009	30/11/2016	Cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espanse *ex vivo* ed esprimenti proteine *marker* specifiche	Tigenix	Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio (grado III o IV, International Cartilage Repair Society [ICRS]) negli adulti	Ritirato dal mercato
Glybera	25/10/2012	28/10/2017	alipogene tiparvovec	uniQure	LPLD familiare e attacchi severi o multipli di pancreatite	Ritirato dal mercato
Maci	27/06/2013	01/07/2018	autologous cultured chondrocytes	Vericel Denmark	Riparazione dei difetti sintomatici a tutto spessore del ginocchio	Ritirato dal mercato
Provenge	06/09/2013	06/05/2015	sipuleucel-T	Dendreon UK	Carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico della prostata	Ritirato dal mercato
Zalmoxis	18/08/2016	09/10/2019	Linfociti T allogenici geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso (ΔLNGFR) e la *timidina* chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)	MolMed	Trapianto aploidentico di HSCT in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio	Ritirato dal mercato
Skysona	16/07/2021	26/11/2021	elivaldogene autotemcel	Bluebird bio	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD) precoce in pazienti <18 anni di età, con una mutazione genetica ABCD1 e per i quali non è disponibile un donatore consanguineo di cellule staminali ematopoietiche (HSC) compatibile per l'antigene leucocitario umano (HLA)	Ritirato dal mercato

ATMP	Data EU MA	Data ritiro	Principio attivo	Azienda	Indicazione	Stato
Zynteglo	29/05/2019	24/03/2022	betibeglogene autotemcel	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 β0 /β0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (HLA)-compatibile	Ritirato dal mercato
Alofisel	23/03/2018	13/12/2024	darvadstrocel	TiGenix S. A.U.	Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole abbiano mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole	Ritirato dal mercato
Durveqtix	24/07/2024	15/05/2025	fidanacogene elaparvovec	Pfizer	Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX	Ritirato dal mercato

ATMP	Data EU MA	Data ritiro	Principio attivo	Azienda	Indicazione	Stato
Roctavian	24/08/2022	23/02/2026	valoctocogene roxaparvovec	BioMarin International Limited	Emofilia A	Richiesta di ritiro sottomessa dall'azienda titolare

Acronimi: CALD: Adrenoleucodistrofia cerebrale; **DLBCL:** Linfoma diffuso a grandi cellule B; **FL3B:** Linfoma follicolare di grado 3B; **HLA:** Antigene leucocitario umano; **HSC:** Cellule staminali ematopoietiche; **HSCT:** Trapianto di cellule staminali emopoietiche; **ICRS:** Società internazionale per la riparazione della cartilagine; **LPLD:** Deficit familiare di lipasi lipoproteica; **PMBCL:** Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B;**TDT:** β-Talassemia trasfusione-dipendente.

TABELLA 4.5 • ATMP ritirati durante la valutazione CAT/CHMP (Al 31/08/2026)

ATMP	Data inizio valutazione CAT	Data ritiro	Principio attivo	Azienda	Indicazione
Advexin	06/09/2007*	17/12/2008	contusugene ladenovec	Introgen Therapeutics	Sindrome di Li-Fraumeni
CLG (contusugene ladenovec)	02/07/2008*	12/06/2009	contusugene ladenovec	Introgen Therapeutics	Neoplasie della testa e del collo
Cerepro	04/10/2005*	08/03/2010	sitimagene ceradenovec	Ark Therapeutics	Glioma operabile
OraNera	22/06/2011	14/03/2013	cellule epiteliali autologhe della mucosa orale	CellSeed Europe	Deficit di cellule staminali limbari
Hyalograft C	21/03/2012	14/01/2013	Condrociti umani autologhi coltivati con scaffold di ialuronano	Anika Therapeutics	Riparazione dei difetti della cartilagine del ginocchio
Raligize	18/04/2018	10/07/2018	axalimogene filolisbac	Advaxis	Neoplasie della cervice uterina

ATMP	Data inizio valutazione CAT	Data ritiro	Principio attivo	Azienda	Indicazione
Luxceptar	23/05/2018	06/11/2019	Cellule T vitali modificate	Kiadis Pharma	GvHD in caso di HSCT per neoplasie ematologiche maligne ad alto rischio
Roctavian**	22/01/2020	04/11/2020	valoctocogene roxaparvovec	BioMarin International Limited	Emofilia A
Artobend	09/09/2020	18/11/2020	Condrociti umani autologhi espansi *in vitro*	Tetec Tissue Engineering Technologies AG	Riparazione dei difetti della cartilagine del ginocchio
Sitoiganap (detta anche Glovac)	07/10/2020	11/02/2022	Cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogenico e lisato di cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogenico	Epitopoietic Research Corporation-Belgium (E.R.C.)	Glioma
Lumevoq	02/12/2020	20/04/2023	lenadogene nolparvovec	GenSight Biologics S.A.	Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)
Amtagvi	06/11/2024	22/07/2025	lifileucel	Iovance Biotherapeutics	Melanoma non resecabile o metastatico
Fanskya	17/04/2024	11/08/2025	Mozafancogene autotemcel	Rocket Pharmaceuticals	Trattamento dei pazienti pediatrici con Fanconi Anemia di tipo A

ATMP	Data inizio valutazione CAT	Data ritiro	Principio attivo	Azienda	Indicazione
Jelrix***	28/12/2023	24/07/2025	Condrociti articolari derivati da cartilagine autologa, espansi *in vitro*	TETEC Tissue Engineering Technologies AG	Riparazione di difetti cartilaginei sintomatici, localizzati e a tutto spessore dell'articolazione del ginocchio di grado III o IV

*Data prima riunione CAT non disponibile, si riporta la data di sottomissione della domanda di valutazione.
**Roctavian ha sottomesso una nuova richiesta di approvazione nel luglio del 2021 ed ha ottenuto la MA nell'agosto 2022.
***Jelrix aveva richiesto un riesame da parte del CAT dopo aver ricevuto parere negativo a Luglio 2025 e ha deciso di ritirare la domanda di valutazione prima del termine del processo di riesame.
Acronimi: GvHD: malattia da trapianto verso ospite; **HSCT:** Trapianto di cellule staminali emopoietiche; **LHON:** Neuropatia ottica ereditaria di Leber.

TABELLA 4.6 • ATMP che hanno ricevuto una *negative opinion* da parte del CAT/CHMP (Al 31/08/2026)

ATMP	Data inizio valutazione CAT	Data parere negativo	Principio attivo	Azienda	Indicazione	Stato	Note
Heparesc*	05/12/2013	25/06/2015	cellule viventi provenienti dal fegato di un donatore sano, manipolate e congelate	Cytonet GmbH & Ci KG.	Disordini del ciclo dell'urea	Parere negativo CHMP	
Glybera**	23/12/2009	23/06/2011	alipogene tiparvovec	uniQure	LPLD familiare e attacchi severi o multipli di pancreatite	Parere negativo CHMP	
Cerepro	04/10/2005	17/12/2009	sitimagene ceradenovec	Ark Therapeutics	Glioma operabile	Parere negativo CHMP	
Elevidys	19/06/2024	24/07/2025	delandistrogene moxeparvovec	Roche	Trattamento di pazienti ambulanti di età compresa tra 3 e 7 anni con distrofia muscolare di Duchenne	Parere negativo CHMP	GUUE C/2025/5744 del 23/10/2025 MA rifiutata il 24/09/2025 ➔ notifica il 25/09/2025

ATMP	Data inizio valutazione CAT	Data parere negativo	Principio attivo	Azienda	Indicazione	Stato	Note
Tacquell	27/03/2025	22/06/2026	Linfociti infiltranti il tumore autologhi derivati da melanoma, espansi *ex vivo*	Netherlands Cancer Institute	Melanoma	Parere negativo CHMP	

*L'azienda titolare ha richiesto la *re-examination* che ha portato ad una nuova *negative opinion* emessa il 22/10/2015.
**L'azienda titolare ha richiesto la *re-examination* che ha portato ad una positive *opinion* emessa il 19/07/2012 e al rilascio successivo della MA il 10/25/2012
Acronimi: LPLD: Deficit familiare di lipasi lipoproteica.

4.4 • ATMP IN VALUTAZIONE DA PARTE DEL CAT

Al *cut-off* del 31/08/2026 gli ATMP in fase di valutazione da parte del CAT risultano 4 e tutti hanno sottomesso la richiesta a partire da gennaio 2026 (**TABELLA 4.7**). Si tratta di:

- *zopapogene imadenovec* (EMEA/H/C/006508) per il trattamento della papillomatosi respiratoria negli adulti;
- *lunsotogene parvec* (H0006802), che ha richiesto un *accelerated assessment* per il trattamento dei pazienti con perdita uditiva associata a una variante biallelica del gene OTOF;
- *zamtocabtagene autoleucel* (EMEA/H/C/005495) per il trattamento degli adulti affetti da linfoma a grandi cellule B;
- pelle ingegnerizzata a doppio strato composta da cheratinociti autologhi e fibroblasti allogenici incorporati in una matrice di plasma allogenico per il trattamento di adulti e bambini con ustioni parziali del derma profondo e a tutto spessore.

Si segnala, inoltre, che attualmente non sono state sottomesse richieste di estensione di indicazione.

Infine, si riporta che, durante la sessione di febbraio 2026, *Ultragenyx Netherlands* B.V. ha sottoposto al CAT la domanda di valutazione accelerata per *rebisufligene etisparvovec* – terapia genica rivolta al trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IIIA (MPS IIIA, sindrome di Sanfilippo A). Dopo aver ricevuto parere negativo da parte del CAT, l'azienda ha deciso di ritirare la richiesta prima ancora che questa venisse sottoposta alla valutazione da parte del CHMP. Ad oggi, nessuna domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di *rebisufligene etisparvovec* è stata ancora sottomessa.

TABELLA 4.7 • ATMP attualmente in valutazione CAT (al 31/08/2026)

ATMP	Tipologia	Azienda	Indicazione	Data inizio valutazione CAT	JCA
zopapogene imadenovec	Terapia genica	FGK Representative Service GmbH	Trattamento della papillomatosi respiratoria negli adulti	2/18/2026	In corso
lunsotogene parvec	Terapia genica	Regeneron Ireland DAC	Trattamento dei pazienti affetti da ipoacusia neurosensoriale ereditaria, dovuta a varianti confermate in entrambe le copie del gene OTOF	4/17/2026	In corso
zamtocabtagene autoleucel	CAR-T	Miltenyi Biomedicine GmbH	Trattamento del Linfoma a grandi cellule B (LBCL)	3/29/2026	In corso
bilayer engineered skin composed of autologous keratinocytes and allogeneic fibroblasts embedded in an allogeneic plasma matrix	Terapia cellulare	Biodan Yelah S.L.	Trattamento di adulti e bambini con ustioni parziali del derma profondo e a tutto spessore	N/A	In corso

Acronimi: LBCL: Linfoma a grandi cellule B; **N/A:** Non applicabile; **OTOF:** Otoferlin, un gene che codifica una proteina essenziale per la fusione delle vescicole sinaptiche e la neurotrasmissione uditiva.

4.5 • L' ACCESSO DEGLI ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

4.5.1 • LE NOVITÀ SULL'ACCESSO DEI FARMACI IN EUROPA

Considerando i principali mercati europei (Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito), emerge un contesto di accesso in evoluzione, influenzato da cambiamenti sia a livello nazionale che sovranazionale. Nei Paesi dell'Unione Europea, un elemento di particolare rilevanza è rappresentato dall'entrata in vigore, da gennaio 2025, del Regolamento (UE) 2021/2282 sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTAR), che introduce procedure coordinate di valutazione clinica. Parallelamente, i sistemi nazionali continuano a sviluppare i propri processi di prezzo e rimborso (P&R) in risposta alle crescenti esigenze di sostenibilità dei sistemi sanitari, con una maggiore attenzione alla gestione dell'incertezza e all'impatto economico delle nuove tecnologie sanitarie.

In questo contesto, le valutazioni di P&R degli ATMP, nonostante non vengano direttamente menzionate nelle novità normative introdotte/discusse nel 2026, potrebbero risultare comunque influenzate in misura crescente. Le caratteristiche di molti ATMP (costi iniziali elevati, popolazioni ridotte, evidenze cliniche spesso immature al momento dell'autorizzazione e benefici attesi su orizzonti temporali molto lunghi) rendono questi trattamenti particolarmente sensibili all'evoluzione dei criteri di valutazione, negoziazione e gestione dell'incertezza nei diversi sistemi nazionali. In tale scenario assume crescente rilevanza lo sviluppo di modelli di accesso innovativi (ad esempio schemi *outcome-based*) finalizzati a conciliare l'accesso alle terapie con la sostenibilità del sistema.

Quest'anno, invece, si registra l'approvazione del GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz (GKV-B-StabG), una riforma finalizzata al contenimento della spesa del sistema sanitario pubblico (GKV) e alla stabilizzazione dei contributi assicurativi [3, 4, 5]. Il pacchetto di misure adottate, che incideranno direttamente sul processo di P&R dei medicinali, prevede:

- l'incremento del *manufacturer rebate*[2] (a partire dal 1° gennaio 2027), che per i medicinali *patent-protected* passerà dal 7% al 15,5%;
- il rafforzamento dei meccanismi *price-volume* all'interno del sistema AMNOG;
- la proroga del *price moratorium*[3] fino al 2030;
- l'introduzione di procedure competitive per alcune classi di farmaci brevettati.

Pur non introducendo disposizioni specifiche per gli ATMP né modificando in modo sostanziale il *framework* AMNOG – che continua a rappresentare il principale meccanismo di valutazione del beneficio clinico e di definizione del prezzo rimborsato per questa classe di farmaci – il rafforzamento degli strumenti di contenimento della spesa potrebbe avere implicazioni indirette per le terapie avanzate e, in generale, per i farmaci ad alto costo. Considerato, inoltre, che la Germania rappresenta storicamente uno dei mercati di riferimento per il *pricing* internazionale, un contesto più restrittivo potrebbe influenzare le strategie di lancio, negoziazione e generazione di evidenze da parte delle aziende.

Guardando invece alla Spagna, il *Real Decreto* 415/2026 segna l'introduzione di una *governance* nazionale dedicata (con organismi specifici) alla valutazione delle tecnologie sanitarie e del loro

2. Il *manufacturer rebate* rappresenta uno sconto obbligatorio che le aziende farmaceutiche devono riconoscere alle assicurazioni sanitarie pubbliche tedesche sui medicinali rimborsati. Il suo incremento determina una riduzione del ricavo netto ottenuto dall'azienda per ogni confezione dispensata.
3. Il *price moratorium* è un meccanismo di controllo della spesa che limita la possibilità, per le aziende, di aumentare i prezzi dei medicinali oltre determinati livelli di riferimento. In questo modo si dovrebbe ridurre la capacità di trasferire sul prezzo finale possibili incrementi di costi.

posizionamento all'interno del Servizio Sanitario Spagnolo (SNS, *Sistema Nacional de Salud*) [6, 7]. Si tratta del primo quadro normativo nazionale dedicato all'HTA e rappresenta un passaggio formale di allineamento con il Regolamento Europeo 2021/2282. L'obiettivo è quello di creare un processo strutturato e coordinato a supporto delle decisioni di P&R, sfruttando un approccio HTA più ampio rispetto al passato. Inoltre, per evitare duplicazioni delle analisi cliniche, la valutazione nazionale dovrà basarsi sui risultati prodotti a livello UE (quando disponibile un JCA), concentrando così gli sforzi valutativi su aspetti più rilevanti per il contesto spagnolo [8].

Per quanto concerne gli ATMP, la riforma appare rilevante: l'utilizzo del nuovo *framework* HTA determinerà una maggiore attenzione verso dati di costo-efficacia, *budget impact*, RWE (*real-world evidence*) ed elementi organizzativi per supportare le decisioni di rimborso. Inoltre, con l'integrazione dei JCA europei, è plausibile aspettarsi che il confronto con le aziende si sposterà dalla componente clinica agli aspetti di sostenibilità economica e valore complessivo per il SNS.

In Francia il 2026 inaugura una nuova fase volta al rafforzamento delle politiche di contenimento della spesa farmaceutica e alla sostenibilità economica, pur mantenendo un elevato interesse per l'accesso all'innovazione. Le misure introdotte combinano interventi diretti sui prezzi (applicabili sia ai medicinali innovativi che ai prodotti già sul mercato), meccanismi di regolazione della spesa e una crescente integrazione degli obiettivi di politica industriale nelle decisioni di P&R. Il ruolo del CEPS (*Comité Économique des Produits de Santé*), inoltre, continua a rafforzarsi non solo come organismo responsabile della negoziazione dei prezzi e del controllo della spesa, ma anche come strumento di politica industriale volto a sostenere investimenti produttivi, innovazione e sicurezza degli approvvigionamenti sul territorio francese.

Tale indirizzo è stato ulteriormente consolidato dal nuovo accordo quadro – siglato il 28 settembre 2026 – tra CEPS e LEEM (*Les Entreprises du Médicament*) [11, 12]. Oltre a riconoscere maggiormente il valore dell'innovazione nelle fasi iniziali e ad applicare meccanismi più stringenti di regolazione nella fase di maturità commerciale, il *framework* introduce una crescente integrazione tra politiche di accesso e obiettivi di politica industriale, rafforzando il ruolo degli investimenti produttivi e di ricerca nello scenario negoziale. In particolare, l'accordo:

- introduce un *prix de lancement* temporaneo per i medicinali con ASMR I–III e per alcune ASMR IV in aree a elevato bisogno;
- mantiene, per le ASMR I–III, la tutela del prezzo facciale rispetto ai principali mercati europei;
- riconosce possibili vantaggi sul prezzo netto per la produzione in Francia o nell'UE e per il contributo alla sicurezza delle forniture;
- consolida gli *avoirs sur remise*[4] legati a investimenti CAPEX (*Capital Expenditure*[5]) nell'UE, in particolare in Francia;
- definisce revisioni programmate del prezzo, generalmente entro 3–4 anni, estendibili a 5 per i prodotti innovativi interamente fabbricati in Francia;
- rafforza il ruolo complementare delle valutazioni economiche e delle evidenze *real-world*, prevedendo il recupero dei benefici qualora i risparmi attesi non siano confermati;
- bilancia i vantaggi iniziali con riduzioni e revisioni più strutturate nella fase di maturità e alla perdita dell'esclusiva.

4. Si tratta di crediti compensativi riconosciuti alle aziende farmaceutiche.
5. Spesa per investimenti in capitale fisso.

Nel complesso, l'accordo delinea un modello di valorizzazione condizionata dell'innovazione, che collega il riconoscimento economico iniziale a impegni verificabili e a una gestione programmata del prezzo nel medio-lungo periodo. Sebbene non specificamente concepito per gli ATMP, il nuovo accordo introduce elementi che potrebbero favorire la valorizzazione di queste terapie ad alta innovazione, consolidando il legame tra accesso, investimenti industriali e sostenibilità nel ciclo di vita del prodotto.

Questi sviluppi si inseriscono in un contesto internazionale complesso e caratterizzato da una crescente interdipendenza tra le politiche di prezzo dei diversi Paesi. [13, 14] In particolare, sebbene le informazioni disponibili suggeriscano che il coinvolgimento degli ATMP sia, al momento, limitato o non completamente definito, la politica del *Most Favored Nation* (MFN) [13, 14] – promossa dall'attuale amministrazione statunitense – sta alimentando crescenti preoccupazioni nel settore farmaceutico. Minando potenzialmente la riservatezza delle condizioni economiche negoziate nei principali mercati europei (utilizzati come riferimento per la determinazione dei prezzi negli Stati Uniti), i Paesi che adottano meccanismi di sconto o rimborso confidenziali (come la Francia o anche l'Italia) risultano particolarmente sensibili all'argomento MFN.[15] Infatti, il dibattito francese sulla riservatezza dei prezzi netti negoziati dal CEPS si è intensificato a partire dalla fine dello scorso anno. In merito al PLFSS 2026 (*Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale,* Progetto di legge sul finanziamento della previdenza sociale), il Senato francese ha respinto la proposta dell'Assemblea Nazionale di rendere pubblici i prezzi netti dei farmaci negoziati con il CEPS, sostenendo che tale misura avrebbe potuto compromettere l'accesso all'innovazione. Nell'emendamento n. 316 del 19 novembre 2025, il Senato ha affermato che la trasparenza dei prezzi netti sarebbe stata particolarmente dannosa nel contesto della politica statunitense del MFN dato che avrebbe facilitato l'utilizzo dei prezzi francesi come riferimento internazionale. Secondo il Senato, quindi, il mantenimento di prezzi netti confidenziali consente alla Francia di negoziare condizioni economiche più favorevoli senza scoraggiare il lancio precoce di nuovi farmaci, preservando così il proprio potere negoziale e l'accesso dei pazienti ai trattamenti innovativi [16].

Nonostante la Francia mantenga una posizione favorevole all'accesso e allo sviluppo degli ATMP – grazie anche ai meccanismi consolidati di *early access* [17] – le negoziazioni appaiono più rigorose e attente a dimostrare il valore clinico ed economico delle terapie avanzate, probabilmente anche a causa dell'aumentata attenzione verso la sostenibilità della spesa pubblica [21]. È in questa chiave che si può interpretare la bocciatura da parte del HAS (*Haute Autorité de Santé*) della richiesta di Zemcelpro, a cui non è stata riconosciuta la rimborsabilità a causa di un'elevata incertezza clinica.

Per quanto riguarda la situazione italiana, appare evidente, guardando agli interventi dell'ultimo biennio 2025-2026, l'intenzione di attuare un'ampia strategia di ottimizzazione del percorso di accesso dei medicinali (in particolare quelli innovativi) nel contesto italiano.

La Legge di Bilancio 2025 (Legge 30 dicembre 2024, n. 207, art. 1, commi 281-292) e la successiva implementazione, da parte di AIFA [19, 20], dei nuovi criteri per il riconoscimento dell'innovatività terapeutica hanno ridefinito il quadro di accesso ai fondi dedicati ai farmaci innovativi. Per terapie altamente innovative e ad elevato impatto economico (quali molti ATMP), tali modifiche possono influenzare in maniera significativa le prospettive di finanziamento e sostenibilità, contribuendo indirettamente ai processi di accesso.

Tra le più recenti misure invece, assume particolare rilievo la modifica introdotta da AIFA, a partire dal 1° settembre 2026, relativa alla classificazione dei medicinali in classe C(nn) [18]. Per i

nuovi medicinali e le nuove confezioni autorizzati mediante procedura centralizzata europea, il provvedimento di classificazione C(nn) potrà essere emesso senza attendere la preventiva approvazione delle eventuali misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (*additional Risk Minimisation Measures*, aRMM). Precedentemente, l'approvazione delle misure di *risk management* rappresentava un prerequisito per l'emissione del provvedimento di classificazione. Ora, invece, rendendo le due fasi amministrative distinte, la classificazione C(nn) viene anticipata. Tuttavia, resta invariato l'obbligo per il MAH (*Marketing Authorization Holder*) di ottenere l'approvazione delle aRMM prima dell'effettiva commercializzazione del prodotto sul territorio italiano. La misura sembra destinata a semplificare il processo complessivo di disponibilità dei farmaci in Italia. Pur non modificando i requisiti necessari per la commercializzazione e la rimborsabilità del medicinale, l'anticipazione dell'inserimento in C(nn) consente di svolgere in parallelo attività regolatorie e amministrativo-burocratiche che in precedenza erano sequenziali. Riducendo, quindi, alcuni tempi tecnici associati a tali procedure, si elimina un "collo di bottiglia": favorendo una maggiore continuità del processo decisionale, l'intero percorso di accesso è così efficientato e reso più tempestivo. L'ingresso anticipato in C(nn) appare, infatti, coerente anche con una logica di programmazione anticipata da parte di AIFA, delle Regioni e dei MAH, agevolando l'avvio di una serie di attività propedeutiche e preparatorie all'accesso (i.e., la pianificazione aziendale, alcune fasi del percorso di P&R e le valutazioni organizzative, economiche e di impatto sul sistema sanitario).

Nel Regno Unito, il 2026 è stato caratterizzato da una serie di interventi volti a rafforzare l'attrattività del mercato britannico per l'innovazione farmaceutica. Tra questi, assume particolare rilievo la revisione delle soglie di costo-efficacia utilizzate dal NICE nelle proprie *technology appraisal* [21]. A partire dall'aprile 2026, il range di riferimento per la valutazione dell'ICER (*Incremental CostEffectiveness Ratio*) è stato infatti innalzato da £20.000-30.000 a £25.000-35.000 per QALY guadagnato [21, 22]. L'obiettivo dichiarato è quello di facilitare l'accesso dei pazienti a tecnologie innovative e migliorare il contesto competitivo per il settore della *life science*[21]. Contestualmente, NICE ha introdotto un nuovo *value set* per la valorizzazione della qualità di vita tramite EQ-5D-5L [21] e NHS England ha confermato l'innalzamento della soglia del *Budget Impact Test* da £20 milioni a £40 milioni [23]. Secondo le autorità britanniche, queste misure dovrebbero favorire l'accesso a un maggior numero di medicinali innovativi e ridurre alcune delle barriere che negli ultimi anni avevano limitato l'attrattività del mercato UK.

In questo contesto si inserisce anche la riduzione sostanziale del *payment rate* per i *newer medicines*[6] all'interno del VPAG 2024-2028 (*Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing, Access and Growth*[7]). Rispetto al livello record del 22,9% registrato nel 2025, questo specifico *rebate* è stato fissato al 14,5%[8] nel 2026. Secondo l'*Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI), tale riduzione è correlata al nuovo accordo commerciale USA-UK siglato a dicembre 2025, secondo cui il Governo britannico si impegna a garantire che il *payment rate* per i medicinali innovativi non superi il 15% dei ricavi NHS nei prossimi tre anni. Tuttavia, l'ABPI fa notare che, in realtà, il tasso applicato nel 2026 non è frutto del tetto fissato dall'accordo commerciale USA-UK, ma è il risultato di un rallentamento della crescita della spesa NHS per i medicinali innovativi, osservato nel 2025.

6. Sono farmaci protetti da brevetto che hanno superato i 36 mesi di vita.
7. Si tratta di un accordo istituito e rinnovato ogni 5 anni tra Governo britannico, NHS (National Health Service) e industria farmaceutica per controllare la crescita della spesa sui medicinali branded. Attraverso un sistema di rebate, le aziende sono obbligate a restituire una quota del fatturato realizzato con i medicinali rimborsati al NHS, quando la spesa supera determinati livelli concordati.
8. Il prelievo effettivo sui newer medicines è al 15,5% dei ricavi NHS dato che, alle aziende aderenti al VPAG, è richiesto un contributo aggiuntivo dell'1% destinato a programmi di investimento nel settore delle life sciences.

L'accordo con gli Stati Uniti e la riduzione del *rebate* sono da intendersi come un ulteriore passo volto a migliorare l'attrattività del Regno Unito per investimenti, studi clinici e lancio precoce di medicinali innovativi, dato che, ad oggi, i prezzi in UK – almeno quelli di listino e al lordo di sconti confidenziali – risultano ancora tra i più elevati rispetto a quelli di numerosi mercati comparabili. Dato che molti ATMP rientrano nella categoria dei medicinali innovativi ad alto costo, si può ipotizzare che l'impatto economico derivante dalla riduzione del *rebate* abbia delle dirette conseguenze per questa categoria di farmaci. La parziale riduzione della pressione finanziaria sui *newer medicines* rispetto al 2025 e l'aumentata prevedibilità del sistema potrebbero contribuire a mantenere il Regno Unito tra i mercati prioritari per il lancio di nuove terapie avanzate. Si ricorda, infine, che proprio nell'accordo VPAG 2024-2028 [29] è stata inclusa l'introduzione di due modelli pilota di pagamenti innovativi (*outcome-based agreements*) per facilitare l'accesso alle terapie avanzate e gestire l'incertezza associata a benefici clinici di lungo periodo.

In conclusione, le novità osservate nel 2026 evidenziano come, pur sfruttando strategie differenti ed intervenendo mediante leve decisionali diverse, tutti gli Stati membri convergano verso una gestione più stringente della spesa farmaceutica e una crescente attenzione alla sostenibilità dei sistemi sanitari. Per gli ATMP, ciò si traduce nella necessità di supportare – sempre più – le richieste di rimborso con evidenze robuste non solo di efficacia clinica, ma anche di valore economico, impatto organizzativo e sostenibilità nel lungo termine [30].

4.5.2 • LO STATO DI ACCESSO DEGLI ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

In **TABELLA 4.8** sono riportati gli ATMP aventi MA attiva in EU e il loro relativo stato di accesso nei cinque principali Paesi europei.

TABELLA 4.8 • Stato di accesso degli ATMP nei cinque principali Paesi Europei

ATMP						
Holoclar*	*cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali*	MEA *(Payment by result)*	SMR importante (solo per pazienti che rientrano in determinati criteri di selezione) ASMR IV	Procedura medica NUB 4	Non rimborsato	MEA (*Target* di popolazione ristretto e PAS - sconto)
Imlygic	*talimogene laherparepvec*	Richiesta di rimborso non sottomessa	Richiesta di rimborso non sottomessa	Nessun beneficio aggiunto NUB 1	Non rimborsato	Simple PAS: sconto
Strimvelis*	*frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana*	Innovatività piena (scaduta) MEA *(Payment by result)*	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valutazione AMNOG (prezzo non definito)	Richiesta di rimborso non sottomessa	HST
Spherox	*sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice*	Classe C	Richiesta d rimborso non sottomessa	Procedura medica	Richiesta d rimborso non sottomessa	*Target* di popolazione ristretto e *simple* PAS: sconto

Legenda: ATMP rimborsati; ATMP che non hanno sottomesso richiesta di rimborsi; ATMP che non hanno ottenuto la rimborsabilità; ATMP in valutazione.

ATMP						
Kymriah*	*tisagenlecleucel*	**DLBCL e ALL** Innovatività piena (scaduta) MEA *(Payment at result)* revocato Sconto obbligatorio **FL** Sconto obbligatorio	**DLBCL** SMR importante ASMR IV **ALL** SMR importante ASMR III **FL** SMR importante (popolazione ristretta) ASMR V	**DLBCL e ALL** Beneficio aggiunto non quantificabile *Outcome-based* MEA con alcune assicurazioni NUB 1 **FL** Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1	**DLBCL e ALL** Popolazione ristretta MEA *(Payment at result)*	**DLBCL** Non rimborsato (Rimborsato dal 2019 al 2023) MAA (estinto 2023) *Cancer Drugs Funds* (estinto) **FL** *Evidence submission* non effettuata
					FL Non rimborsato	**ALL** MAA (estinto 2024) *Cancer Drugs Funds* (estinto)
Yescarta*	*axicabtagene ciloleucel*	**DLBCL 3L, HGBL e DLBCL r/r post chemioterapia** Innovatività piena (scaduta) MEA *(Payment at result)* revocato alla rinegoziazione Sconto obbligatorio **FL** Sconto obbligatorio	**DLBCL 3L, HGBL e DLBCL r/r post chemioterapia** SMR importante ASMR III **FL** SMR importante ASMR V	**DLBCL 3L, HGBL e DLBCL r/r post chemioterapia** Beneficio aggiunto non quantificabile *Outcome-based* MEA con alcune assicurazioni NUB 1 **FL** Nessun beneficio aggiunto NUB 1	Popolazione ristretta MEA *(Payment at result)*	**DLBCL 3L, HGBL** MAA (estinto 2023) *Cancer Drugs Funds* (estinto) **DLBCL r/r post chemioterapia** MAA *Cancer Drugs Funds*
						FL Non rimborsato
Luxturna*	*voretigene neparvovec*	Innovatività piena Sconto e MEA (tetto di prodotto)	SMR importante ASMR II	Beneficio aggiunto importante NUB 1	Tetto di spesa biennale	Popolazione ristretta HST *Simple PAS* (sconto)

Legenda: ATMP rimborsati; ATMP che non hanno sottomesso richiesta di rimborsi; ATMP che non hanno ottenuto la rimborsabilità; ATMP in valutazione.

ATMP						
Zolgensma*	*onsemnogene abepaevovec*	Innovatività piena (scaduta) Rimborso su indicazione ristretta Sconto e MEA (*payment at result:* pagamento annuale per 5 anni)	SMR importante (popolazione ristretta) ASMR III/V	Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1	Popolazione ristretta MEA (*Payment at result* e Accordo di prezzo/volume)	MAA (estinto 2023) HST Simple PAS: sconto
Tecartus*	*brexucabtagene autoleucel*	Innovatività piena Sconto obbligatorio	**MCL** SMR importante ASMR III **ALL** SMR importante (popolazione ristretta) ASMR III	Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1	**MCL** Popolazione ristretta MEA (*Payment at result*) Sconto **ALL** Non rimborsato	**MCL** MAA *Cancer Drugs Fund* *Simple PAS* (sconto) **ALL** MAA *Cancer Drugs Fund*
Libmeldy*	*cellule CD34+ autologhe trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A*	Innovatività piena Sconto obbligatorio	SMR importante (popolazione ristretta) ASMR III	Beneficio aggiunto maggiore NUB 1	Popolazione ristretta MEA (*Payment at result* e Tetto di spesa)	HST *Simple* PAS (sconto)
Abecma*	*idecabtagene vicleucel*	**4L e 3L** Innovatività Sconto obbligatorio	**4L e 3L** SMR importante ASMR IV (minore)	**3L** Nessun beneficio aggiunto **4L** Beneficio aggiunto non quantificabile (revocato) NUB 1	**3L** Non rimborsato **4L** Rimborsato per popolazione ristretta	Raccomandazione **non formulata** per mancanza di documentazione (non fornita volontariamente da azienda sponsor)

Legenda: ATMP rimborsati; ATMP che non hanno sottomesso richiesta di rimborsi; ATMP che non hanno ottenuto la rimborsabilità; ATMP in valutazione.

ATMP						
Breyanzi	*lisocabtagene maraleucel*	Innovatività non concessa Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR III (moderato)	Nessun beneficio aggiunto per 3L: DLBCL, PMBCL, FL3B Beneficio aggiunto maggiore per 2L: HGBCL, DLBCL, PMBCL, FL3B NUB 1	- Popolazione ristretta per 2L: HGBCL, DLBCL, PMBCL, FL3B, FL *(Payment at result)* - LMC r/r in 3L: *Sin petición de financiación*	*Evidence submission* non effettuata
Carvykti*	*ciltacabtagene autoleucel*	**4L** Classe C	**4L** SMR importante ASMR V Ritirato dal mercato per mancato accordo sul prezzo	**4L** Beneficio non quantificabile NUB 1	**4L** Richiesta di rimborso non sottomessa	**4L** *Evidence submission* ritirata da parte dell'azienda
		2L Innovatività Sconto obbligatorio	**2L** SMR importante ASMR III (moderato)	**2L** Beneficio aggiunto importante NUB 1	**2L** Popolazione ristretta MEA (*Payment at result* e Soglia di vendita)	**2L** *Evidence submission* non effettuata
Upstaza*	*eladocagene exuparvovec*	Innovatività piena Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR III (moderato)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato	*Simple* PAS (sconto)
Roctavian*	*valoctocogene roxaparvovec*	Innovatività condizionata Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR V (assente)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato (richiesti dati di efficacia e sicurezza addizionali)	*Evidence submission* ritirata da parte dell'azienda

Legenda: ATMP rimborsati; ATMP che non hanno sottomesso richiesta di rimborsi; ATMP che non hanno ottenuto la rimborsabilità; ATMP in valutazione.

ATMP						
Ebvallo*	*tabelecleucel*	Innovatività non concessa Sconto e MEA (*Capping* da applicarsi tramite registro di monitoraggio)	SMR importante ASMR IV (minore)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato	*Evidence submission* non effettuata
Hemgenix*	*etranacogene dezaparvovec*	Innovatività Sconto obbligatorio e MEA *(Payment by result)*	SMR importante ASMR IV (minore)	Beneficio non quantificabile NUB 1	MEA (*Payment at result* e Accordo prezzo/volume)	MAA *Innovative Medicine Fund* *Simple PAS* (sconto)
Casgevy*	*exagamglogene autotemcel*	Innovatività Sconto obbligatorio	Per β-TDT: SMR importante per pazienti da 12 a 35 anni (da rivalutare a 3 anni); SMR insufficiente per i pazienti ≥35 anni ASMR IV (minore) Per anemia falciforme: SMR moderato per pazienti da 12 a 35 anni (da rivalutare a 3 anni); SMR insufficiente per i pazienti ≥35 anni ASMR V (assente)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato	MAA *Innovative Medicine Fund*

Legenda: ATMP rimborsati; ATMP che non hanno sottomesso richiesta di rimborsi; ATMP che non hanno ottenuto la rimborsabilità; ATMP in valutazione.

ATMP						
Vyjuvek*	*beremagene geperpavec*	In valutazione	SMR importante ASMR III (moderato)	Beneficio non quantificabile NUB 11	IPT: Estudio o sin petición financiación	In valutazione *Draft raccomandations:* non rimborsato
Aucatzyl	*obecabtagene autoleucel*	Richiesta di rimborso non sottomessa	Richiesta di rimborso non sottomessa	AMNOG sospeso NUB 1	Richiesta di rimborso non sottomessa	Simple PAS (sconto)
Zemcelpro*	*Dorocubicel + Allogeneic umbilical cord-derived CD34- cells, non expanded*	Richiesta di rimborso non sottomessa	Non rimborsato	AMNOG in corso NUB 1	Richiesta di rimborso non sottomessa	*Evidence submission* non effettuata
Waskyra*	*etuvetidigene autotemcel*	In valutazione	Richiesta di rimborso non sottomessa	AMNOG non disponibile	Richiesta di rimborso non sottomessa	*Evidence submission* non effettuata
Adstiladrin	*nadofaragene firadenovec*	Richiesta di rimborso non sottomessa	Richiesta di rimborso non sottomessa	AMNOG non disponibile NUB 1	Richiesta di rimborso non sottomessa	*Evidence submission* non effettuata
Itvisma	*onasemnogene abeparvovec-brve*	Richiesta di rimborso non sottomessa	Richiesta di rimborso non sottomessa	AMNOG in corso NUB 41	Richiesta di rimborso non sottomessa	In valutazione *Draft raccomandations:* non rimborsato

Legenda: ATMP rimborsati; ATMP che non hanno sottomesso richiesta di rimborsi; ATMP che non hanno ottenuto la rimborsabilità; ATMP in valutazione.

ATMP						

Legenda: ATMP rimborsati; ATMP che non hanno sottomesso richiesta di rimborsi; ATMP che non hanno ottenuto la rimborsabilità; ATMP in valutazione.
*Si tratta di farmaci che hanno ottenuto la *orphan designation* in Europa.

Si segnala che, relativamente alla Spagna, gli accordi di "Pago por resultados" sono stati tradotti come Payment at result; mentre la dicitura "Sin petición de financiación" può indicare che non è stata sottomessa domanda di rimborso o che il processo di valutazione non ha ancora avuto inizio. Legenda NUB: 1) Metodi/prestazioni richiesti che soddisfano i criteri dell'accordo NUB-PEPP tra le parti contraenti. 11) A partire dalla data di autorizzazione del medicinale utilizzato per il metodo/la prestazione richiesti (cfr. §6, comma 2, frase 10 della KHEntgG): Stato 1 (criteri dell'accordo NUB-PEPP tra le parti contraenti soddisfatti). 4) Le informazioni trasmesse con la richiesta ai sensi del § 6 comma 4 BPflV non hanno illustrato in modo sufficiente i criteri dell'accordo NUB-PEPP per la valutazione del metodo/servizio richiesto ai fini della procedura. 41) A partire dalla data di autorizzazione del medicinale utilizzato per il metodo/la prestazione oggetto della richiesta (cfr. § 6 comma 2 frase 10 KHEntgG): Stato 4 (criteri dell'accordo NUB-PEPP per la valutazione del metodo/della prestazione oggetto della richiesta ai sensi della procedura non sufficientemente illustrati).

Acronimi: AAP: *Autorisation d'accès précoce,* Autorizzazione all'accesso precoce; **AEMPS:** *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, Agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari; **ALL:** *Acute lymphoblastic leukemia*, leucemia linfoblastica acuta; AMNOG: *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz*, Atto sulla Riforma del Mercato per i Medicinali; **ASMR:** *Amélioration du Service Médical Rendu*, Miglioramento del servizio medico reso; **CAA:** *Commercial Access Agreement*, Accordo di accesso commerciale; **CPR:** Comitato Prezzi e Rimborso; **CTS:** Commissione Tecnico-Scientifica; **DLBCL:** *Diffuse Large B-cell Lymphoma*, Linfoma diffuso a grandi cellule B; **FL3B:** *Follicular Lymphoma Grade* 3B (Linfoma follicolare di grado 3B); **HGBCL:** *High-Grade B-cell Lymphoma* (Linfoma a cellule B di alto grado); **HST:** *Highly Specialized Technologies*, Tecnologie altamente specialistiche; **MAA:** *Managed Access Agreement*, Accordo di accesso condizionato; **MCL:** *Mantle Cell Lymphoma*, Linfoma a cellule mantellare; **MEA:** *Managed Entry Agreement*, Accordo di accesso condizionato; **NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence*, Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale (Servizio sanitario nazionale del Regno Unito); **NUB:** *Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode,* Nuovo esame/procedura; **PAS:** *Patient Access Scheme*, Schema di accesso per il paziente; **PMBCL:** *Primary mediastinal large B cell lymphoma* (Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B); **SMR:** *Service médical rendu*, Servizio medico reso.

Analizzando i dati riportati in **TABELLA 4.8** relativi ai 24 ATMP attualmente autorizzati da EMA, emerge una tendenza anomala: ad eccezione della Germania, negli altri principali Paesi europei molte delle terapie avanzate approvate tra il 2024 e il 2026 non solo non hanno ultimato il processo di valutazione di P&R, ma, nella maggior parte dei casi, non hanno ancora formalmente sottomesso la domanda. Il dato pare suggerire un rallentamento (quasi) sistematico dell'accesso post *marketing authorisation*, registrando una sostanziale differenza rispetto a quanto osservato negli anni precedenti.

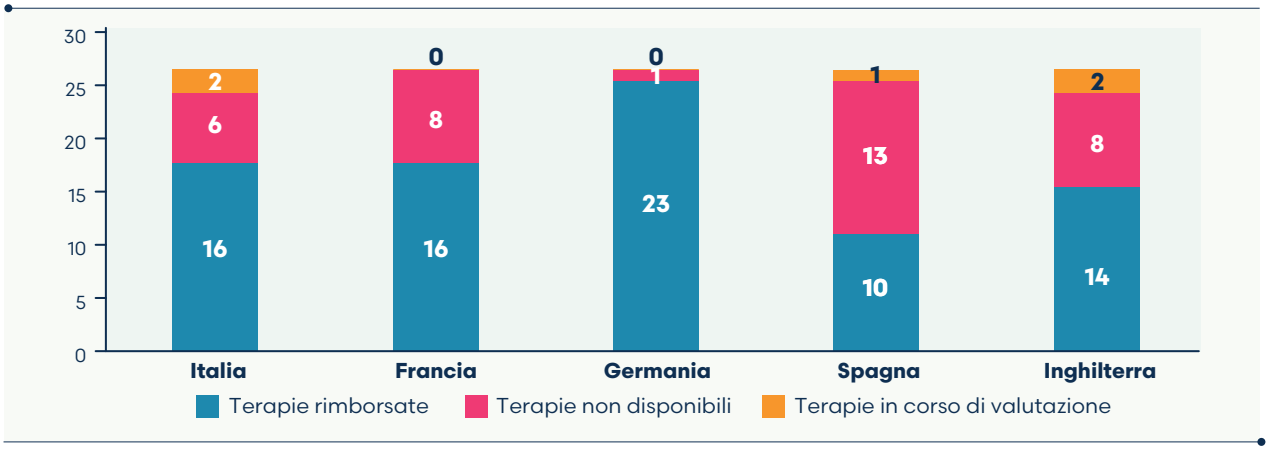
Alcune situazioni sono riconducibili a precise scelte aziendali:

- Autolus, ad agosto 2025, aveva espresso la volontà di sospendere momentaneamente tutte le attività di lancio sul mercato europeo per Aucatzyl [30];
- Cordex Biologics ha adottato strategie di lancio selettive per Zemcelpro, aprendosi prima al mercato argentino, di Hong Kong e di Singapore piuttosto che a quello USA, canadese, svizzero e UK; [31]
- Waskyra, ad oggi, appare solo nell'iter di valutazione di P&R italiano.

Tuttavia, l'entità del fenomeno suggerisce che si possano individuare fattori sistemici sia a livello europeo sia a livello globale. È oggettivo che, negli ultimi due anni, il contesto dell'accesso al mercato europeo sia diventato progressivamente più complesso. Da un lato, l'introduzione della JCA, pur essendo stata concepita per armonizzare la valutazione tra i Paesi Europei e ridurre la duplicazione degli sforzi da parte delle singole agenzie nazionali, ha inevitabilmente introdotto una fase di transizione per le aziende farmaceutiche. Come accade frequentemente in presenza di nuovi processi regolatori, la curva di apprendimento associata alla JCA genera un certo grado di incertezza, spingendo le aziende ad adottare un approccio più prudente in attesa di comprendere appieno le aspettative del nuovo sistema e di adeguare di conseguenza le proprie strutture e competenze interne. Dall'altro lato, come accennato anche nei paragrafi precedenti, il crescente dibattito internazionale sui prezzi dei farmaci, alimentato in particolare dalle discussioni sul modello statunitense del MFN, ha aumentato le preoccupazioni legate al rischio di *reference pricing* internazionale. Questo quadro potrebbe spingere le aziende verso strategie di lancio e negoziazione più prudenti, soprattutto per terapie caratterizzate da prezzi elevati. Ne deriva che, ad oggi, ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA rappresenta un requisito essenziale, ma non più sufficiente per raggiungere rapidamente i principali mercati europei.

Qui di seguito si allega un grafico comparativo (**FIGURA 4.1**) che fornisce un'istantanea dell'attuale stato di rimborso/disponibilità degli ATMP nei Paesi considerati.

FIGURA 4.1 • Sintesi dello stato di rimborso/disponibilità degli ATMP nei mercati europei considerati



L'analisi mette in luce la forte eterogeneità tra i Paesi, già riscontrata nelle precedenti edizioni del Report:

- la Germania continua ad avere il profilo di accesso più ampio;
- l'Italia, la Francia e il Regno Unito si collocano in una fascia intermedia, con differenze nei criteri di valutazione e nell'uso di accordi di accesso condizionato;
- la Spagna presenta il numero più elevato di terapie non disponibili o in attesa di valutazione, causato da criticità sistemiche che limitano l'accesso degli ATMP.

4.6 • IL CONTESTO ITALIANO

Qui di seguito è riportato nel dettaglio lo stato dell'accesso delle terapie avanzate in Italia (*cut-off* 31/08/2026). Nello specifico si analizza la rimborsabilità e le condizioni negoziali contrattate con AIFA e si riporta un'analisi sulle tempistiche di accesso dalla valutazione europea all'arrivo sul mercato italiano.

4.6.1 • DISPONIBILITÀ IN ITALIA DELLE TERAPIE AVANZATE AUTORIZZATE IN EUROPA

In Italia, come mostrato in **TABELLA 4.9** delle 24 terapie avanzate con *marketing authorization* attiva sul territorio europeo:

- 16 ATMP sono rimborsate;
- 2 ATMP sono in corso di valutazione;
- 1 ATMP non ha ottenuto la rimborsabilità;
- 5 ATMP non hanno sottomesso la domanda di P&R

TABELLA 4.9 • Stato della rimborsabilità degli ATMP in Italia

Rimborsabilità	ATMP	N° ATMP	N° Indicazioni
Classe H	Holoclar, Strimvelis, Kymriah, Yescarta, Luxturna, Zolgensma, Tecartus, Libmeldy, Abecma, Breyanzi, Upstaza, Roctavian, Ebvallo, Hemgenix, Casgevy, Carvykti	16	27
Classe C	Spherox	1	2
In valutazione AIFA	Vyjuvek, Waskyra	2	2
Domanda non sottomessa o non ancora sottomessa	Imlygic, Aucatzyl, Zemcelpro, Adstiladrin, Itvisma	5	5

Con riferimento alla nuova terapia e alle 3 nuove estensioni di indicazione – che ai tempi di redazione del precedente Report ATMP risultavano in corso di valutazione da parte dell'AIFA – si registrano i seguenti aggiornamenti:

- 1 terapia risulta ancora in fase di valutazione (Vyjuvek);
- 3 estensioni di indicazione di 3 diverse CAR-T hanno ottenuto la rimborsabilità (Abecma, Breyanzi, Carvykti). Si ricorda che Carvykti è stata collocata in classe H per il solo trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia e sono refrattari a lenalidomide.

A luglio 2026 si registra, invece, l'inizio del percorso di valutazione di P&R da parte della CSE di Waskyra, terapia genica sviluppata da Fondazione Telethon per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), che presentano una mutazione nel gene WAS. Si utilizza per trattare pazienti per i quali un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è appropriato, ma per i quali non è disponibile un donatore di cellule staminali adatto.

4.6.2 • I PREZZI E I MODELLI DI RIMBORSO

Guardando i dati italiani disponibili per gli ATMP, emerge come AIFA continui ad adottare un approccio negoziale fortemente orientato alla gestione dell'incertezza clinica e dell'impatto economico. Una delle strategie per ricondurre il valore atteso della tecnologia entro limiti compatibili con la sostenibilità del SSN è sicuramente l'applicazione degli schemi di *Managed Entry Agreement* (MEA), seppur con un utilizzo più selettivo rispetto al passato.

I dati più recenti sembrano confermare una maggiore cautela nell'applicazione di modelli particolarmente complessi a causa delle criticità operative legate alla necessità di monitorare gli *outcome*, alla gestione dei registri e agli aspetti amministrativi. Nonostante questa prudenza, i MEA non sono stati del tutto abbandonati: nel 2025 sia Ebvallo sia Hemgenix hanno ottenuto la rimborsabilità grazie all'applicazione, oltre allo sconto obbligatorio, anche di schemi di *Payment at/by results*. In aggiunta, per Ebvallo è stato previsto anche un *Budget Cap* al fine di condividere il rischio tra pagatore e azienda e di limitare l'esposizione finanziaria del sistema, in particolare, nelle fasi iniziali di utilizzo.

TABELLA 4.10 • Prezzi e accordi di accesso degli ATMP rimborsati in Italia

Brand name	ATMP	Indicazione terapeutica	Prezzo al Pubblico	Prezzo *Ex Factory*	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso
Holoclar	Prodotto di ingegneria tissutale	Deficit di cellule staminali limbali	156,788.00 €	95,000.00 €	85,737.50 €	24/02/2017	**Innovatività non richiesta**	Payment by Results
Strimvelis	Terapia genica	ADA-SCID	980,337.60 €	594,000.00 €	536,085.00 €	01/08/2016	✔ Piena (36 mesi)	Payment by Results
Kymriah	Terapia genica (CAR-T)	- LLA - DLBCL	528,128.00 €	320,000.00 €	-	12/08/2019	✔ Piena (12 mesi)	Sconto obbligatorio (solo per DLBCL) Payment at Results a 6 e a 12 mesi
						06/08/2020	✔ Piena (24 mesi)	Condizioni negoziali invariate
		- LLA - DLBCL	528,128.00 €	320,000.00 €	288,800.00 €	12/12/2022	**Innovatività scaduta**	Sconto obbligatorio (solo per DLBCL) Payment at Results a 6 e a 12 mesi
		- LLA - DLBCL	528,128.00 €	320,000.00 €	288,800.00 €	08/08/2023	**Innovatività scaduta**	Sconto obbligatorio *Payment at Results* a 6 e a 12 mesi revocato (si applica solo ai pazienti già in trattamento)
		FL	528,128.00 €	320,000.00 €	288,800.00 €	08/08/2023	✘	Sconto obbligatorio

Brand name	ATMP	Indicazione terapeutica	Prezzo al Pubblico	Prezzo *Ex Factory*	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso
Yescarta	Terapia genica (CAR-T)	-DLBCL (3L) - PMBCL (3L)	539,680.80 €	327,000.00 €	-	11/11/2019	✔ Piena (12 mesi)	Sconto obbligatorio *Payment at Results* (3 tranche: a 6, a 9 e a 12 mesi)
		-DLBCL (3L) - PMBCL (3L)	539,680.80 €	327,000.00 €	-	27/10/2020	✔ Piena (24 mesi)	Condizioni negoziali invariate
		-DLBCL (3L) - PMBCL	539,680.80 €	327,000.00 €	295,117.50 €	13/12/2022	**Innovatività non più attiva**	Sconto obbligatorio *Payment at Results* revocato
		LF (4L)	539,680.80 €	327,000.00 €	295,117.50 €	11/11/2023	✘	Sconto obbligatorio
		DLBCL e HGBCL refrattari alla chemioimmunoterapia o recidivanti entro 12 mesi da chemioimmunoterapia (2L)	539,680.80 €	327,000.00 €	295,117.50 €	11/11/2023	✔ Piena (36 mesi)	Sconto obbligatorio
Luxturna	Terapia genica	Distrofia retinica	594,144.00 €	360,000.00 €	324,900.00 €	09/01/2021	✔ Piena (36 mesi)	Sconto obbligatorio Budget Cap biennale sull'*ex factory* (21,6 Mln €/24 mesi)

Brand name	ATMP	Indicazione terapeutica	Prezzo al Pubblico	Prezzo *Ex Factory*	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso
Zolgensma	Terapia genica	SMA (fino a 2 copie)	3,556,817.72 €	2,155,124.65 €	1,945,000.00 €	13/03/2021	✔ Piena (12 mesi)	Sconto obbligatorio *Payment at Results* (5 tranche: alla consegna, a 12, a 24, a 36, e a 48 mesi)
		SMA (fino a 2 copie)	3,556,817.72 €	2,155,124.65 €	1,945,000.00 €	11/06/2022	✔ Piena (12 mesi)	Condizioni negoziali invariate
		SMA (fino a 2 copie)	3,556,817.72 €	2,155,124.65 €	1,945,000.00 €	18/10/2023	✔ Piena (12 mesi)	Condizioni negoziali invariate
		SMA (fino a 3 copie)	3,556,817.72 €	2,155,124.65 €	1,945,000.00 €	16/03/2024	✔ Piena (durata pari al tempo residuo dalla prima determina di rimborsabilità, ovvero fino al 14 marzo 2024)	Sconto obbligatorio

Brand name	ATMP	Indicazione terapeutica	Prezzo al Pubblico	Prezzo *Ex Factory*	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso
Tecartus	Terapia genica (CAR-T)	MCL (3L)	594,144.00 €	360,000.00 €	-	11/03/2022	✔ Piena (36 mesi)	Sconto obbligatorio
	Terapia genica (CAR-T)	MCL (3L)	594,144.00 €	360,000.00 €	324,900.00 €	04/12/2023	✔ Piena (durata pari al tempo residuo dalla prima determina di rimborsabilità, ovvero fino al 12 marzo 2025)	Condizioni negoziali invariate
		ALL	594,144.00 €	360,000.00 €	-	04/12/2023	✔ Condizionata (36 mesi*)	Sconto obbligatorio
Libmeldy	Terapia genica	MLD	4,744,936.23 €	2,875,000.00 €	2,594,687.50 €	07/04/2022	✔ Piena (36 mesi)	Sconto obbligatorio
Abecma	Terapia genica (CAR-T)	MM (4L)	577,644.41 €	350,000.00 €	-	08/02/2024	✔ Condizionata (36 mesi*)	Sconto obbligatorio
		MM (3L)	577,644.41 €	350,000.00 €	-	20/05/2026	✔ (durata pari al tempo residuo dalla prima determina di rimborsabilità, ovvero fino al 8 febbraio 2027)	Sconto obbligatorio

Brand name	ATMP	Indicazione terapeutica	Prezzo al Pubblico	Prezzo *Ex Factory*	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso
Breyanzi	Terapia genica (CAR-T)	- DLBCL (3L) - PMBCL (3L)	569,388.00 €	345,000.00 €	311,362.50 €	08/02/2024	✔ Innovatività di classe (riconoscimento valido fino alla scadenza dell'innovatività del primo farmaco della classe, ovvero Yescarta)	Sconto obbligatorio
		- FL3B (3L)					✘	Sconto obbligatorio
Breyanzi	Terapia genica (CAR-T)	- DLBCL - PMBCL - FL3B - HGBCL che sono refrattari alla chemio-immunoterapia di prima linea o recidivati entro 12 mesi dal completamento della chemio-immunoterapia di prima linea	569,388.00 €	345,000.00 €	311,362.50 €	15/12/2025	✔ (36 mesi) Innovatività di classe (riconoscimento valido fino alla scadenza dell'innovatività del primo farmaco della classe, ovvero Yescarta)	Sconto obbligatorio
Carvykti	Terapia genica (CAR-T)	MM (2L)	693,168.00 €	420,000.00 €	-	04/04/2026	✔ (36 mesi)	Sconto obbligatorio

Brand name	ATMP	Indicazione terapeutica	Prezzo al Pubblico	Prezzo *Ex Factory*	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso
Upstaza	Terapia genica	Deficit AADC	5,776,444.11 €	3,500,000.00 €	-	04/12/2023	✔ (36 mesi)	Sconto obbligatorio
Roctavian	Terapia genica	Emofilia A	100,313.38 €	60,781.25 €	-	22/01/2024	✔ Condizionata (36 mesi*)	Sconto obbligatorio
Ebvallo	Terapia cellulare	EBV+ PTLD	123,780.00 €	75,000.00 €	67,687.50 €	13/03/2025	✘	Sconto obbligatorio Capping (tramite registro di monitoraggio)
Hemgenix	Terapia genica	Emofilia B	€ 4,621,120.00	€ 2,800,000.00	-	03/09/2025	✔ (36 mesi)	Sconto obbligatorio *Payment by result Pay-back* a carico dell'azienda
Casgevy	Terapia genica	TDT + SCD severa con VOC	€ 3,135,783.95	€ 1,900,000.00	-	03/10/2025	✔ (36 mesi)	Sconto obbligatorio

Brand name	ATMP	Indicazione terapeutica	Prezzo al Pubblico	Prezzo *Ex Factory*	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Modalità di rimborso

Legenda:

- ✘: innovatività non ottenuta;
- ✔: innovatività richiesta ed ottenuta;
- **colore rosa:** innovatività scaduta;
- **colore verde:** innovatività attiva;
- **colore azzurro:** "La società rinuncia al beneficio economico attribuito ai medicinali innovativi, relativo alla sospensione delle riduzioni di legge, di cui alle Determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006, a partire dalla data di efficacia del provvedimento.";
- **colore giallo:** applicazione delle riduzioni di legge di cui alle determine AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006, non essendo più riconosciuto come farmaco innovativo.
- **colore lilla:** "La società gode del beneficio economico attribuito ai medicinali innovativi, relativo alla sospensione delle riduzioni di legge, di cui alle Determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006, a partire dalla data di efficacia del provvedimento."

*Estensione da 18 mesi a 36 mesi dovuta ai nuovi criteri, introdotti da AIFA, per il riconoscimento dell'innovatività terapeutica.

Acronimi: 2L: Seconda linea; **3L:** Terza linea; **4L:** Quarta linea; **ADA-SCID:** immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi; **DLBCL:** Linfoma diffuso a grandi cellule B ; **EBV:** *Virus di Epstein-Barr;* **FL:** Linfoma follicolare; **FL3B:** Linfoma follicolare di grado 3B; **HGBCL:** Linfoma a cellule B di alto grado; **LLA:** Leucemia linfoblastica acuta; **MCL:** Linfoma a cellule mantellari; **MLD:** Leucodistrofia metacromatica; **MM:** Mieloma multiplo; **PMBCL:** Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B; **PTLD:** Malattia linfoproliferativa post-trapianto; **SCD:** Anemia falciforme; **SMA:** atrofia muscolare spinale; **TDT:** β-Talassemia trasfusione-dipendente.

4.6.3 • TEMPISTICHE DEL PROCESSO DI RIMBORSABILITÀ IN ITALIA

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

I dati raccolti tracciano il percorso a partire dalla prima riunione del CAT fino alla Gazzetta Ufficiale (GU) della Repubblica Italiana che sancisce la disponibilità del prodotto sul territorio nazionale.

Nello specifico, sono stati identificati i seguenti *step*:

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

In **FIGURA 4.2** è riportato il risultato di un'analisi comparativa riguardante le tempistiche di accesso degli ATMP con MA europea attiva e alle quali AIFA ha concesso la rimborsabilità. I dati provengono da un database interno di proprietà di Cencora Italia, che traccia le tempistiche di autorizzazione dei medicinali sulla base degli esiti pubblicati dalle autorità regolatorie europee e nazionali.

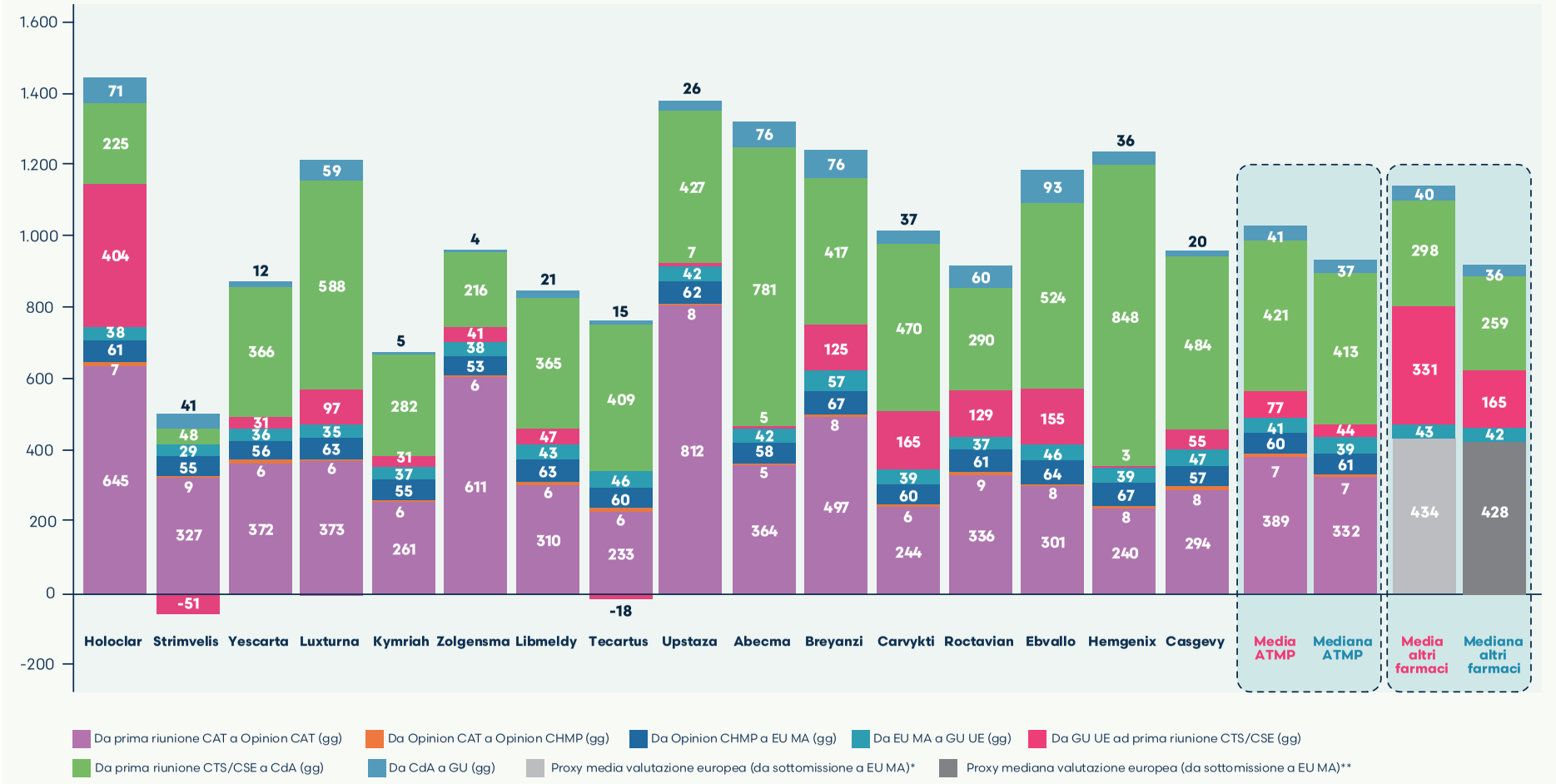
Spherox, nonostante sia disponibile sul territorio italiano, è stato escluso dall'analisi in quanto, al momento, non ha ricevuto la rimborsabilità e si trova in classe C. Per le terapie Holoclar e Strimvelis, non essendo disponibile la data della prima riunione del CAT, si è utilizzata la data della sottomissione della domanda di valutazione all'EMA. Il tempo che intercorre tra l'inizio della valutazione europea e la disponibilità della terapia sul mercato italiano è pari in media a 1.035 giorni (circa 2 anni e 10 mesi), ma emerge una certa variabilità tra le diverse terapie.

Ad eccezione di Holoclar, Zolgensma e Upstaza, la valutazione da parte di CTS+CPR (prima) e della CSE (dopo) appare più lunga (durata media ~421 giorni e mediana di ~413 giorni) rispetto alla valutazione degli altri farmaci (durata media ~298 giorni e mediana ~259 giorni) (**FIGURA 4.2**), mentre risulta sensibilmente più breve il tempo tra la GU UE e l'inizio della valutazione nazionale.

Si ricorda che per le terapie Strimvelis e Tecartus il tempo trascorso tra la GU UE e la prima riunione della CTS è negativo poiché, essendo farmaci a designazione orfana, il MAH può sottomettere il dossier di P&R subito dopo aver ricevuto la positive opinion del CHMP.

La fase che intercorre tra la GU UE e l'avvio della procedura CTS+CPR/CSE non segue tempistiche predeterminate e può essere di durata molto variabile dato che è strettamente influenzata dalle decisioni delle aziende. Nonostante la media si attesti intorno ai 70 giorni (**FIGURA 4.2**), negli ultimi due anni si osserva un trend anomalo: guardando, infatti, al comportamento di Vyjuvek, Aucatzyl e Zemcelpro (i cui MAH hanno ritardato o stanno ritardando il lancio dei loro prodotti sul mercato italiano), si registra un significativo incremento delle tempistiche.

FIGURA 4.2 • *Overview* del percorso di accesso degli ATMP: dalla valutazione europea al rimborso italiano.



Le tempistiche dei vari passaggi del processo approvativo si riferiscono esclusivamente alle *New Molecular Entities* (NME). Per Carvykti, l'analisi è stata limitata all'indicazione rimborsata da AIFA. La media e la mediana delle tempistiche approvative, sia per gli ATMP sia per gli altri farmaci, sono state calcolate utilizzando dati estratti da un database proprietario di Cencora Italia, considerando unicamente le NME ed escludendo le successive estensioni di indicazione (ATMP: 2015-31 agosto 2026; altri farmaci: 2011-31 agosto 2026).
Poiché il database Cencora Italia non raccoglie ancora integralmente le tempistiche di valutazione europea dei farmaci non ATMP, per questi ultimi è stata utilizzata una proxy da letteratura. **European Medicines Agency. Annual report 2024: the European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2024. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2025. doi:10.2809/7433636.**Skowron P, Bendre A, Zlateva J, et al. Analysis of historical European Medicines Agency (EMA) marketing authorization timelines: will EU Joint Clinical Assessment (JCA) timelines be longer than expected? Value Health. 2025;28(S2):HPR24.*

BIBLIOGRAFIA

1. BioMarin Pharmaceutical Inc. Press release. 2026. Available from: https://www.biomarin.com/news/company-statements/biomarin-voluntarily-withdraws-roctavian-from-the-market/. [Last access: Aug 2026].
2. Smith J, Gregory MD. Eligibility and Strategic Implications of Germany's 2025 Confidential Pricing Reform. Poster HPR68. Value Health. 2025;28(S2). ISPOR Europe 2025, Glasgow, Scotland, November 2025.
3. PharMazie Consulting. German Pharma Pricing Reform 2026. 2026. Available from: https://go.pharmazie.com/blog/german-pharma-pricing-reform-2026. [Last access: Aug 2026].
4. Global Policy Watch. What does the GKV-BStabG Reform Change for Pharma Pricing & Reimbursement in Germany? And the Reforms Are Not Over: What to Expect From the New German Minister of Health and the Pharma Dialogue? 2026. Available from: https://www.globalpolicywatch.com/2026/08/what-does-the-gkv-bstabg-reform-change-for-pharma-pricing-reimbursement-in-germany-and-the-reforms-are-not-over-what-to-expect-from-the-new-german-minister-of-health-and-the-pharma-dialogue/. [Last access: Aug 2026].
5. PharMazie Consulting. BStabG Passed: Manufacturer Discount. 2026. Available from: https://go.pharmazie.com/blog/bstabg-passed-manufacturer-discount. [Last access: Aug 2026].
6. MTRC. First State Framework for Health Technology Assessment in the Spanish National Health System. 2026. Available from: https://mtrconsult.com/news/first-state-framework-health-technology-assessment-spanish-national-health-system. [Last access: Aug 2026].
7. Office of Health Economics. Around the World in HTAs: Spain, Closer Than Ever but Not Quite Yet. 2026. Available from: https://www.ohe.org/insights/around-the-world-in-htas-spain-closer-than-ever-but-not-quite-yet/. [Last access: Aug 2026].
8. DLA Piper. Spain: A New Legal Architecture for Health Technology Assessment under Royal Decree 415/2026. 2026. Available from: https://www.dlapiper.com/en/insights/publications/2026/06/spain-a-new-legal-architecture-for-health-technology-assessment-under-royal-decree-415-2026. [Last access: Aug 2026].
9. Simon-Kucher. What 2026 LFSS and 2024 CEPS Activity Report Signal for France's Pharmaceutical Market Access. 2026. Available from: https://www.simon-kucher.com/en/insights/what-2026-lfss-and-2024-ceps-activity-report-signal-frances-pma. [Last access: Aug 2026].
10. Health Launchpad Consulting. French Pharmaceutical Market Access Amid Budgetary Strain and Cost Containment. 2026. Available from: https://insights.hlc.com/report/medtech-forum-2026/french-pharmaceutical-market-access-amid-budgetary-strain-and-cost-containment. [Last access: Aug 2026].
11. Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins. Accord-cadre signé entre le CEPS et le LEEM. 2026. Available from: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_20260928_signe.pdf. [Last access: Oct 2026].
12. LEEM. Communiqué de presse: Accord-cadre. 2026. Available from: https://www.leem.org/sites/default/files/2026-09/CP_ACCORD_CADRE.pdf. [Last access: Oct 2026].
13. Simon-Kucher. MFN Stress Test: Pharma Price Governance. 2026. Available from: https://www.simon-kucher.com/en/insights/mfn-stress-test-pharma-price-governance. [Last access: Aug 2026].
14. Certara. U.S. International Reference Pricing: Global Implications and Pharma Strategy. 2026. Available from: https://www.certara.com/blog/u-s-international-reference-pricing-global-implications-and-pharma-strategy/. [Last access: Aug 2026].
15. Grueger J, Martin K, Sullivan S. Referencing Drug Prices of Other Countries May Not Sustainably Lower Prices in the United States: Lessons From Europe. Value Health. 2025;28:1305-1308.
16. Sénat. Amendement n°316, Projet de loi 2025-2026. 2026. Available from: https://www.senat.fr/amendements/2025-2026/122/Amdt_316.html. [Last access: Aug 2026].
17. Haute Autorité de Santé. Early Access to Medicinal Products. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/en/early-access-to-medicinal-products. [Last access: Aug 2026].
18. Simon-Kucher. What 2026 LFSS and 2024 CEPS Activity Report Signal for France's Pharmaceutical Market Access. 2026. Available from: https://www.simon-kucher.com/en/insights/what-2026-lfss-and-2024-ceps-activity-report-signal-frances-pma. [Last access: Aug 2026].
19. Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci innovativi. Available from: https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi. [Last access: Aug 2026].
20. Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicazione accesso ai fondi innovativi. Available from: https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-accesso-fondi-innovativi. [Last access: Aug 2026].

21. Agenzia Italiana del Farmaco. Provvedimenti di classificazione C(nn) con emissione senza preventiva approvazione delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio. Available from: https://www.aifa.gov.it/-/provvedimenti-di-classificazione-c-nn-emissione-senza-preventiva-approvazione-delle-misure-aggiuntive-di-minimizzazione-del-rischio. [Last access: Aug 2026].

22. National Institute for Health and Care Excellence. Changes to NICE's Cost-Effectiveness Thresholds Confirmed. 2026. Available from: https://www.nice.org.uk/news/articles/changes-to-nice-s-cost-effectiveness-thresholds-confirmed. [Last access: Oct 2026].

23. NHS England. Budget Impact Test Threshold Consultation: Summary of Response. Available from: https://www.england.nhs.uk/long-read/budget-impact-test-threshold-consultation-summary-of-response/. [Last access: Oct 2026].

24. National Institute for Health and Care Excellence. Changes to NICE's Cost-Effectiveness Thresholds Take Effect. 2026. Available from: https://www.nice.org.uk/news/articles/changes-to-nice-s-cost-effectiveness-thresholds-take-effect. [Last access: Oct 2026].

25. UK Government. Voluntary Scheme Aggregate Net Sales and Payment Information, May 2026. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/voluntary-scheme-aggregate-net-sales-and-payment-information-may-2026. [Last access: Aug 2026].

26. Chase People. VPAG 2026: A Deal Is Done, but the Hard Work Starts Now. 2026. Available from: https://www.chasepeople.com/resources/blog/vpag-2026-a-deal-is-done-but-the-hard-work-starts-now. [Last access: Aug 2026].

27. Association of the British Pharmaceutical Industry. VPAG Payment Rate for Newer Medicines Will Be 14.5% in 2026. 2025. Available from: https://www.abpi.org.uk/media/news/2025/december/vpag-payment-rate-for-newer-medicines-will-be-145-in-2026/. [Last access: Aug 2026].

28. SciTech. VPAG New 2026 Rate. 2026. Available from: https://www.scitech.com/vpag-new-2026-rate/. [Last access: Aug 2026].

29. Association of the British Pharmaceutical Industry. Unlocking ATMPs in the UK. 2026. Available from: https://www.abpi.org.uk/media/gtoa2ygp/abpi_unlocking_atmps_uk_report.pdf. [Last access: Aug 2026].

30. Endpoints News. Autolus Says It Won't Make Money From Its Cell Therapy in Europe Until 2027. 2026. Available from: https://endpoints.news/autolus-says-it-wont-make-money-from-its-cell-therapy-in-europe-until-2027/. [Last access: Aug 2026].

31. PR Newswire. Zemcelpro Distribution Agreement Announced for Argentina, Hong Kong and Singapore. 2026. Available from: https://www.prnewswire.com/news-releases/zemcelpro-distribution-agreement-announced-for-argentina-hong-kong-and-singapore-302826951.html. [Last access: Aug 2026].

CAPITOLO 5

GLI ATMP TRA FDA ED EMA: ECOSISTEMI A CONFRONTO

5 • GLI ATMP TRA FDA ED EMA: ECOSISTEMI A CONFRONTO

Gli Stati Uniti rappresentano il principale mercato di riferimento per le terapie avanzate e uno dei principali poli globali per investimenti, sviluppo industriale e sperimentazione clinica nel settore delle terapie cellulari e geniche [1, 2]. Tale leadership è frutto della combinazione di diversi fattori: l'elevata disponibilità di capitali per la ricerca e lo sviluppo, la presenza di un tessuto imprenditoriale fortemente orientato all'innovazione e un quadro regolatorio che consente percorsi di sviluppo e valutazione relativamente rapidi e prevedibili. In questo contesto, FDA influenza non solo le strategie industriali, ma anche l'evoluzione delle politiche regolatorie a livello globale. Comprendere le differenze tra FDA ed EMA è utile non solo per interpretare le dinamiche (passate e presenti) che hanno determinato un diverso grado di attrattività dei rispettivi ecosistemi regolatori, ma anche per prevedere quelle future.

Accanto ai fattori che hanno storicamente contribuito all'attrattività del mercato statunitense, stanno emergendo nuove dinamiche che potrebbero influenzarne l'evoluzione futura. Tra queste, il tema della sostenibilità della spesa farmaceutica ha assunto un ruolo sempre più centrale nel dibattito politico e regolatorio americano. Le recenti proposte dei modelli *Most Favoured Nation* (MFN), tra cui GLOBE (*Global Benchmark for Efficient Drug Pricing for Medicare Part B)* [3, 4], GUARD (*Guarding U.S. Medicare Against Rising Drug Costs for Medicare* Part D) [5] e GENEROUS *(GENErating cost Reductions fOr U.S. Medicaid)* [6], testimoniano la volontà delle autorità federali di introdurre strumenti capaci di avvicinare i prezzi dei medicinali rimborsati da Medicare e Medicaid a quelli osservati in altri Paesi economicamente comparabili. Sebbene le informazioni attualmente disponibili suggeriscano che il coinvolgimento degli ATMP nei nuovi meccanismi MFN sia limitato o non ancora pienamente definito, queste iniziative evidenziano come anche il mercato statunitense stia esplorando l'adozione di forme di *International Reference Pricing* (IRP).

Tuttavia, pur non essendo ad oggi interessati dalle misure MFN, gli ATMP potrebbero essere influenzati indirettamente dall'evoluzione delle politiche di prezzo statunitensi che senza dubbio hanno il potenziale di incidere sulle strategie commerciali e di *pricing* delle aziende farmaceutiche nel loro complesso. In un contesto caratterizzato da una crescente diffusione dei meccanismi di IRP e da forti interconnessioni tra i diversi mercati farmaceutici, eventuali pressioni sui ricavi generati negli Stati Uniti potrebbero infatti indurre le aziende a rivedere le proprie strategie di valorizzazione e accesso a livello globale, con possibili ripercussioni sull'intero portafoglio prodotti, inclusi gli ATMP.

Alla luce di queste considerazioni, il presente capitolo analizza il *framework* regolatorio statunitense dedicato alle terapie avanzate e confronta in maniera sistematica il portafoglio di ATMP autorizzati negli Stati Uniti e nell'Unione Europea, con l'obiettivo di cogliere le differenze nei percorsi autorizzativi, nelle tempistiche di valutazione e nelle caratteristiche delle terapie che raggiungono i rispettivi mercati.

5.1 • QUADRO REGOLATORIO E ITER AUTORIZZATIVO DEGLI ATMP NEGLI STATI UNITI

Dal punto di vista normativo, negli Stati Uniti, sono due i principali statuti che attribuiscono alla *Food and Drug Administration* (FDA) la responsabilità di regolamentare i medicinali per uso umano (inclusi farmaci, prodotti biologici e dispositivi medici): il *Public Health Service Act* (PHSA) ed il *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FDCA). I prodotti biologici – tra cui rientrano le terapie avanzate cellulari e geniche – sono normati dalla sezione 351 del PHSA e dalle disposizioni applicabili del FDCA. Le attività della FDA sono, inoltre, disciplinate dai regolamenti contenuti nel *Code of Federal Regulations* (CFR), che definisce i requisiti applicativi della normativa federale [7, 8].

Prima di avviare studi clinici negli Stati Uniti, lo sponsor di una terapia biologica deve presentare una *Investigational New Drug application* (IND). Al termine dello sviluppo preclinico e clinico di un farmaco, l'azienda farmaceutica che intende commercializzare il trattamento deve presentare alla FDA una richiesta formale di autorizzazione all'immissione in commercio. I medicinali tradizionali sottopongono una richiesta di *New Drug Application* (NDA), mentre i prodotti biologici (come le terapie avanzate cellulari e geniche) richiedono una *Biologics License Application* (BLA). In quest'ultimo caso, il *dossier* relativo al farmaco deve certificare che il trattamento possieda adeguati requisiti di sicurezza *(safety)*, purezza *(purity)* e attività biologica *(potency)*, oltre a garantire un appropriato controllo del processo produttivo e della qualità del prodotto finale [7, 9, 10]. Negli ultimi anni FDA ha inoltre adottato un approccio maggiormente flessibile ai requisiti di *Chemistry, Manufacturing and Controls* (CMC) per le terapie cellulari e geniche, mantenendo invariati gli standard regolatori richiesti per la BLA [9].

Una volta presentata la domanda, FDA deve, di solito, entro 60 giorni effettuare la *filing review*, stabilendo se la documentazione fornita risulti completa e sufficiente per procedere alla fase di valutazione. Qualora i requisiti minimi richiesti non siano soddisfatti o la documentazione si dimostri incompleta, l'Agenzia può emettere una procedura di *refuse-to-file* altrimenti procede alla fase successiva di valutazione [11].

L'approvazione di un nuovo trattamento si basa sulla dimostrazione di un favorevole rapporto rischio-beneficio e sulla produzione di evidenze di efficacia e sicurezza, analizzando il contesto in cui la terapia si andrebbe ad inserire (ovvero valutando anche le alternative terapeutiche già disponibili). Mentre, in passato, era necessario fornire i risultati di almeno due studi clinici rigorosi e ben controllati a supporto della dimostrazione di efficacia, ad oggi la posizione di FDA sembra essere meno rigida. Pur mantenendo centrale il concetto di *substantial evidence of effectiveness*, l'Agenzia riconosce che lo standard di "prove sostanziali" può essere soddisfatto anche tramite un solo *trial* clinico principale, a patto che sia adeguatamente strutturato e solido e sia supportato da evidenze confermative aggiuntive (*confirmatory evidence*, ossia da dati sui biomarcatori, RWE o studi su patologie correlate). Questo nuovo approccio risulta rilevante soprattutto per i farmaci destinati a patologie rare, ultra-rare o caratterizzate da elevato bisogno clinico insoddisfatto [12, 13].

A seguito dell'accettazione della domanda, FDA assegna il *dossier* ad un *team* multidisciplinare incaricato di valutare i dati di efficacia, sicurezza, qualità e produzione, oltre alle informazioni relative all'etichettatura e agli impianti produttivi. Nell'ambito del programma *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA), FDA si impegna a rispettare specifiche tempistiche di revisione che, in condizioni standard, prevedono una valutazione della domanda entro 10 mesi. Tuttavia, l'eventuale approva-

zione non è garantita entro tali termini poiché queste tempistiche rappresentano, in realtà, obiettivi di performance dell'Agenzia e non rigide scadenze da rispettare [14, 15]. Stando ai dati relativi all'anno 2025 e riportati nel report [16] annuale pubblicato da FDA, l'Agenzia continua sostanzialmente a rispettare l'obiettivo PDUFA di completare il 90% delle revisioni standard entro 10 mesi.

Al termine della revisione FDA può rilasciare una *Approval Letter* (in caso di esito positivo) o una Complete *Response Letter* (CRL), in cui vengono elencate tutte le criticità che impediscono l'approvazione del farmaco nella forma presentata [17].

La procedura di valutazione può seguire il percorso standard (appena descritto) oppure beneficiare di uno dei programmi di sviluppo e revisione accelerata predisposti dalla FDA per i medicinali destinati al trattamento di patologie gravi, potenzialmente letali o di pubblico interesse [18, 19, 20, 21, 22].
Si tratta di:

- ***Priority Review.*** Introdotta nell'ambito del programma PDUFA, la *Priority Review* riduce il tempo obiettivo di revisione da 10 a 6 mesi per quei medicinali che potrebbero apportare miglioramenti significativi nella diagnosi, prevenzione o trattamento di patologie gravi rispetto alle alternative disponibili.
- ***Accelerated Approval.*** Questo percorso consente l'approvazione anticipata di prodotti destinati a soddisfare un importante *unmet medical need* sulla base di *endpoint* surrogati/intermedi ragionevolmente predittivi del beneficio clinico. Il MAH è, tuttavia, tenuto a condurre studi dedicati per confermare, in una fase successiva, il beneficio clinico dichiarato. Le recenti modifiche legislative e regolatorie hanno rafforzato l'autorità dell'Agenzia nel richiedere che tali studi confermativi possano essere già avviati *(underway)* al momento dell'approvazione accelerata e nel monitorarne il completamento entro tempistiche definite. Se tali studi dimostrano che il farmaco fornisce un reale beneficio clinico, la FDA concede l'approvazione tradizionale al trattamento. In caso contrario, l'Agenzia potrebbe, attraverso procedure normative apposite, predisporre il ritiro della terapia dal mercato.
- ***Fast Track.*** Introdotto con il *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA), il programma *Fast Track* è destinato a facilitare lo sviluppo ed accelerare la valutazione di farmaci destinati al trattamento di patologie gravi e caratterizzate da *unmet medical need*. Tra i benefici associati alla designazione vi è la possibilità di usufruire della *rolling review*, procedura che consente la sottomissione e revisione progressiva delle diverse sezioni della domanda regolatoria (NDA o BLA) prima del completamento dell'intero *dossier*.
- ***Breakthrough Therapy Designation.*** Introdotta dal *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA), questo programma è riservato a medicinali che abbiano dimostrato, mediante evidenze cliniche preliminari, un miglioramento sostanziale del beneficio clinico rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili. Oltre a favorire una maggiore interazione con l'Agenzia, la *Breakthrough Therapy Designation* consente un supporto regolatorio intensificato durante lo sviluppo clinico.

Nel 2016 il 21st *Century Cures Act* ha, inoltre, introdotto la designazione di *Regenerative Medicine Advanced Therapy* (RMAT), specificamente dedicata ai prodotti di medicina rigenerativa, ovvero terapie cellulari, geniche e trattamenti destinati a patologie gravi o potenzialmente letali le cui capacità di rispondere a un bisogno medico insoddisfatto devono essere sostenute da evidenze cliniche preliminari. Questa designazione consente interazioni più frequenti con FDA e l'accesso a strumenti di sviluppo accelerato disponibili per i prodotti innovativi. Nel 2025 FDA ha pubblicato

una versione aggiornata della *guidance* dedicata ai programmi accelerati per le terapie di medicina rigenerativa e al loro utilizzo nell'ambito del percorso RMAT [23, 24].

La valutazione delle terapie cellulari e geniche negli Stati Uniti è coordinata dall'*Office of Therapeutic Products* (OTP), struttura appartenente al *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER). L'OTP è stato istituito nel 2023 – a seguito della riorganizzazione dell'*ex Office of Tissues and Advanced Therapies* (OTAT) – con l'obiettivo di aumentare la capacità di valutazione e la specializzazione scientifica nell'ambito delle terapie avanzate. L'OTP supervisiona lo sviluppo e la revisione di terapie cellulari, geniche, prodotti di ingegneria tissutale, prodotti tissutali umani, vaccini terapeutici e prodotti di xenotrapianto [25, 26].

Mentre in Europa gli ATMP sono disciplinati come una specifica categoria regolatoria e comprendono medicinali di terapia genica (GTMP), medicinali di terapia cellulare somatica (sCTMP), prodotti di ingegneria tissutale (TEP) e ATMP combinati (cATMP), negli USA il termine ATMP non identifica una categoria giuridica autonoma sovrapponibile a quella europea. La FDA utilizza un quadro basato sulla natura del prodotto e sul relativo regime normativo, riconoscendo due classi principali di ATMP (i.e., prodotti di terapie cellulari e di terapie geniche), che comprendono al loro interno diverse tipologie di trattamenti [7, 25, 26]. In particolare, un farmaco per essere definito terapia genica deve [27]:

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

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

Un prodotto di terapia cellulare, invece, deve:

1 • prevedere la somministrazione di cellule viventi autologhe, allogeniche e xenogeniche;
2 • essere prodotto mediante propagazione, espansione o selezione *ex vivo* oppure risultare un trattamento farmacologico delle cellule o ancora altre alterazioni delle caratteristiche biologiche per le quali si considerano "più che minimamente manipolate";
3 • essere utilizzato a scopo terapeutico, diagnostico o preventivo.

Sono, quindi, inclusi le immunoterapie cellulari, i vaccini antitumorali e altri tipi di cellule, sia autologhe che allogeniche, per determinate indicazioni terapeutiche (comprese le cellule staminali ematopoietiche e le cellule staminali adulte ed embrionali) [7]. In questo contesto è interessante notare che, mentre FDA considera le HPC *(Hematopoietic Progenitor Cells)* delle terapie avanzate di tipo cellulare, EMA non le ritiene degli ATMP – non includendole nelle definizioni riportate nel regolamento CE 1394/2007 – dato che non sono soggette a manipolazioni sostanziali e mantengono la loro funzione originaria anche nella destinazione finale.

Non sono considerati, invece, terapie cellulari alcuni prodotti basati su cellule e tessuti umani (*Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue-Based Products*, HCT/Ps). Questi, infatti, possono

essere regolati esclusivamente ai sensi della Sezione 361 del PHSA e del 21 CFR Part 1271, qualora soddisfino specifici requisiti normativi relativi alla minima manipolazione e all'uso omologo [28, 29]. Gli HCT/Ps che, tuttavia, non soddisfano tali condizioni possono invece essere regolati come farmaci, prodotti biologici o dispositivi e, se classificati come prodotti biologici ai sensi della Sezione 351 del PHSA, richiedono un percorso IND/BLA. Di conseguenza, non è corretto escludere in modo generalizzato gli HCT/Ps dalle terapie cellulari regolamentate dalla FDA [7, 28].

Negli ultimi anni FDA ha inoltre introdotto ulteriori strumenti regolatori dedicati alle terapie cellulari e geniche [30, 31, 32, 33, 34, 35]. Tra questi rientrano:

- una *draft guidance* sui metodi post-approvazione per raccogliere dati di sicurezza ed efficacia delle terapie cellulari e geniche;
- le nuove raccomandazioni sui disegni sperimentali innovativi per studi condotti in popolazioni molto piccole o affette da malattie rare;
- i *framework* regolatori dedicati alle terapie individualizzate basate su specifiche alterazioni genetiche;
- le linee guida per l'utilizzo di conoscenze pregresse e dati di piattaforma nello sviluppo di prodotti di *genome editing*;
- le nuove raccomandazioni per la valutazione della sicurezza genomica mediante tecnologie di *next-generation sequencing* (NGS);
- la *guidance* finale *Frequently Asked Questions — Developing Potential Cellular and Gene Therapy Products*, che raccoglie risposte a problematiche ricorrenti relative a *regulatory review,* CMC, farmacologia e tossicologia, sviluppo clinico e farmacologia clinica.

Tali iniziative riflettono l'evoluzione dell'approccio FDA verso modelli di sviluppo più flessibili e adattati alle peculiarità delle terapie avanzate, pur mantenendo invariati gli standard richiesti per la dimostrazione di qualità, sicurezza ed efficacia.

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

In **TABELLA 5.5** (in coda al presente capitolo) sono riportate in ordine cronologico tutte le terapie avanzate approvate da FDA (*cut-off* 31 agosto 2026).

Le 53 terapie autorizzate si suddividono in:

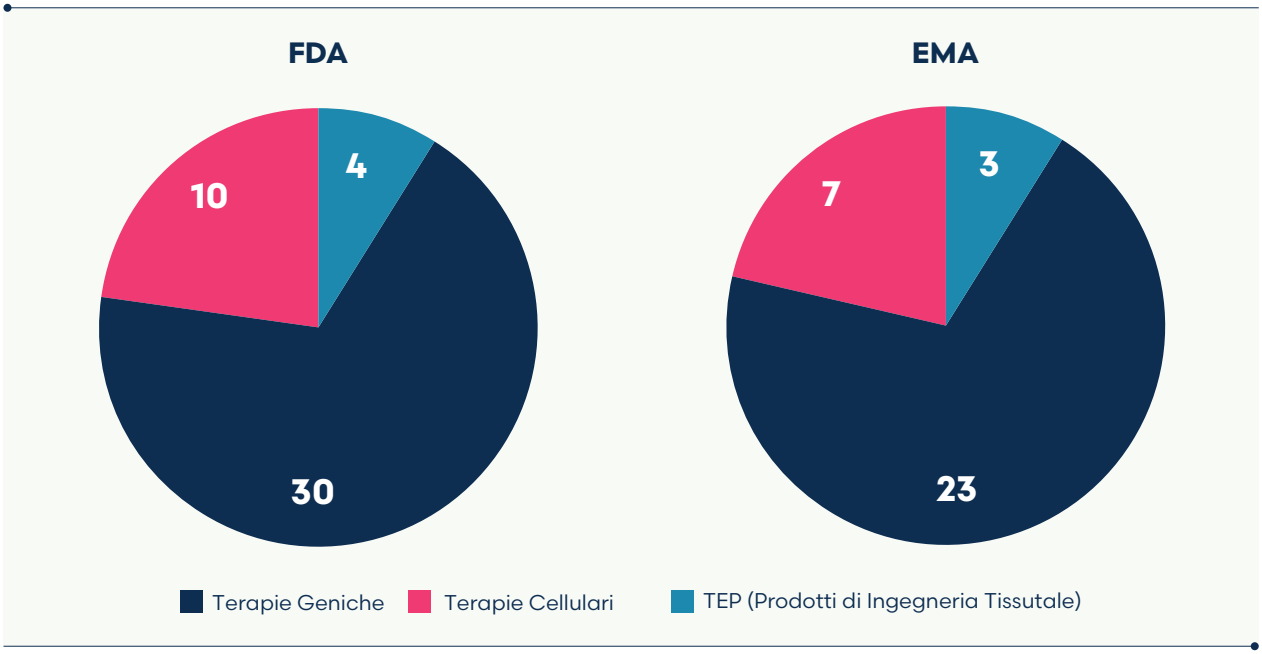
- 30 terapie geniche, di cui 7 CAR-T;
- 14 terapie cellulari, di cui 4, in base alla definizione di EMA, rientrerebbero nella categoria di prodotti di ingegneria tissutale (TEP);
- 9 HPC.

Osservando la **FIGURA 5.1** si evidenzia che, nonostante FDA abbia autorizzato un numero superiore di terapie avanzate rispetto a EMA (44 vs 33, **TABELLA 5.1**, **TABELLA 5.5**), la distribuzione per tipologia di ATMP risulta sostanzialmente sovrapponibile nei due contesti regolatori. Tale convergenza suggerisce che la preponderanza delle terapie geniche rifletta un trend strutturale dell'in-

novazione globale piuttosto che specificità dei singoli *framework* regolatori. La maggiore maturità delle piattaforme di trasferimento genico e *gene editing* (vedi **CAPITOLO 10**), la concentrazione dello sviluppo nelle malattie rare monogeniche e nell'oncoematologia, nonché la classificazione delle CAR-T nell'ambito delle terapie geniche, hanno probabilmente contribuito a determinare questa distribuzione.

La minore numerosità delle terapie cellulari e dei TEP potrebbe essere ricondotta alle maggiori complessità associate al loro sviluppo e alla loro industrializzazione: l'elevata variabilità biologica (influenzata sia dal materiale di partenza sia dalle condizioni di produzione) delle cellule vive usate negli sCTMP determina difficoltà di standardizzazione e replicabilità dei processi produttivi. Inoltre, soprattutto nel caso delle terapie autologhe, la necessità di processi *patient-specific* limita le economie di scala e aumenta la complessità logistica e produttiva. Queste criticità risultano ancora più marcate per i TEP poiché combinano componenti cellulari, biomateriali e processi di rigenerazione tissutale, richiedendo il controllo simultaneo di molteplici variabili biologiche e ingegneristiche. Nel complesso, tali fattori possono aver contribuito a rallentare la traduzione delle piattaforme cellulari e di ingegneria tissutale in prodotti autorizzati, favorendo invece la prevalenza delle terapie geniche [36, 37, 38, 39].

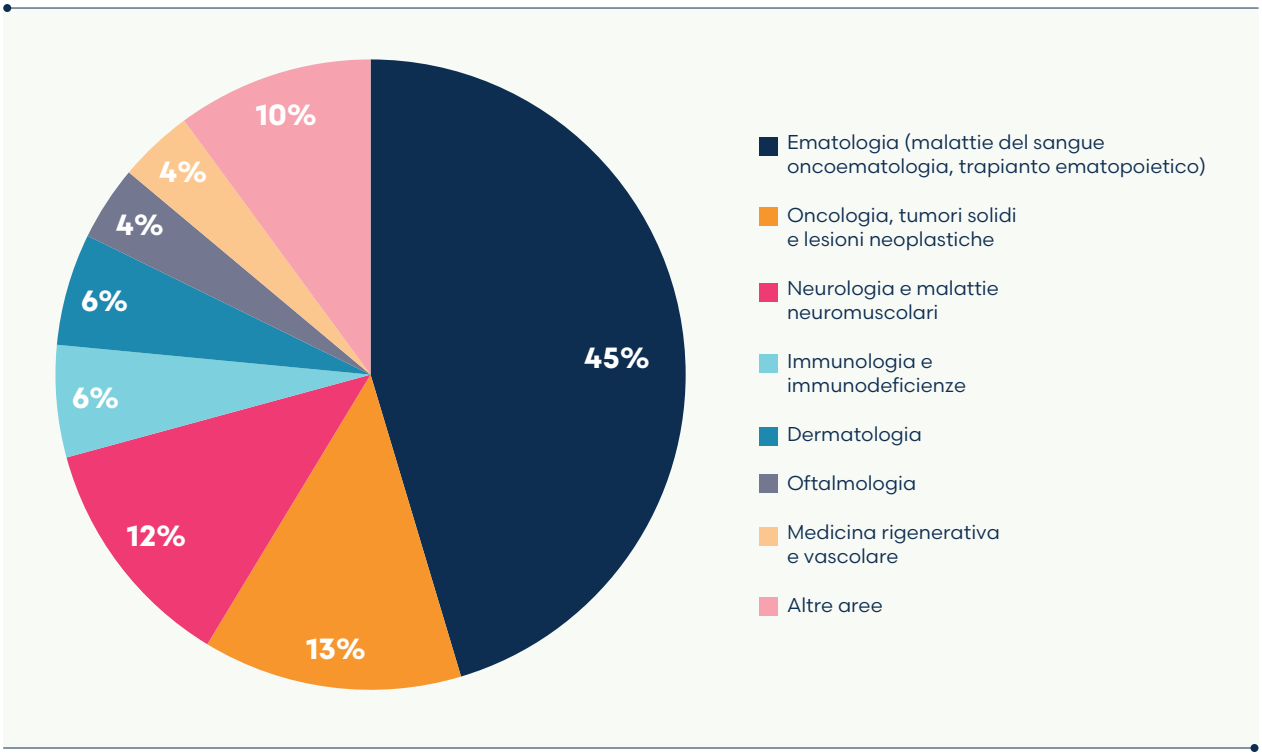
FIGURA 5.1 • Confronto relativo alla distribuzione delle terapie avanzate approvate da FDA e EMA (rispettivamente) tra le categorie di ATMP riconosciute dal Regolamento (CE) 1394/2007 (i.e., terapie geniche, cellulari e TEP).



Analizzando le aree terapeutiche dei vari trattamenti approvati, si evince come lo sviluppo delle terapie avanzate sia fortemente concentrato in pochi ambiti clinici (**FIGURA 5.2**). La distribuzione degli ATMP approvati da FDA evidenzia una chiara predominanza dell'area ematologica, che rappresenta circa la metà dell'intero portafoglio (24 prodotti). Questo risultato è in larga parte attribuibile all'elevato numero di trattamenti destinati alle patologie ematologiche (7, incluse le più recenti terapie geniche per emofilie ed emoglobinopatie), all'oncoematologia (7) e ai trapianti ematopoietici (10, in particolare i prodotti HPC da sangue cordonale). L'oncologia rappresenta il secondo gruppo per numerosità, con 7 prodotti: facendo un confronto con l'oncoematologia dove predominano le CAR-T, nell'area oncologica dei tumori solidi si osserva una maggiore etero-

geneità di approcci terapeutici e tecnologici. La neurologia (con le malattie neuromuscolari) costituisce, infine, la terza area terapeutica per numerosità di prodotti (6). Comprende alcune delle terapie geniche più innovative ad oggi disponibili, rivolte principalmente a patologie severe e rare (i.e., atrofia muscolare spinale, leucodistrofia metacromatica, adrenoleucodistrofia cerebrale, deficit di AADC e distrofia muscolare di Duchenne).

FIGURA 5.2 • Distribuzione ATMP approvati in FDA per area terapeutica



Altre aree: Endocrinologia e Malattie metaboliche (4%), Muscoloscheletrico e ortopedia (2%), Otorinolaringoiatria e audiologia (2%), Medicina estetica (2%).

Pur contando un numero inferiore di trattamenti, questa area rappresenta uno dei campi di maggiore sviluppo della medicina genomica e delle terapie *one-shot*.
Nel complesso, il quadro suggerisce che le terapie avanzate approvate da FDA siano orientate soprattutto al trattamento di patologie accomunate da elevato *unmet need*, con basi genetiche ben definite e con possibilità di intervenire mediante strategie cellulari o geniche mirate.

Rispetto alle 53 terapie avanzate autorizzate negli Stati Uniti, solo 28 hanno fatto richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio anche in Europa. Mentre sul mercato americano restano attualmente commercializzate e con autorizzazione FDA ancora attiva 48 terapie avanzate (a seguito del ritiro di 5 ATMP) (**TABELLA 5.5**), in Europa – come mostrato nella **TABELLA 4.1** del precedente capitolo – risultano ad oggi 9 le terapie ufficialmente ritirate. Pur non considerando le terapie HPC nel conteggio totale – dato che in Europa non sono ritenute ATMP – il confronto puramente numerico mostra un portafoglio statunitense più ampio: si hanno 44 prodotti approvati da FDA a fronte dei 24 autorizzati da EMA, che salgono a 33 se si considerano quelli che hanno fatto richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio solo in Europa (i.e., Alofisel, Chondrocelect, Ebvallo, Glybera, Holoclar, Spherox, Strimvelis, Zalmoxis, Zemcelpro).

TABELLA 5.1 • Confronto stato autorizzativo degli ATMP tra FDA ed EMA

	FDA	EMA
ATMP autorizzati	44*	33
Di cui:		
- approvati da entrambi gli enti	24**	
- approvati esclusivamente da uno dei due enti	20	9*
ATMP ritirati dal mercato	5	9
ATMP presenti sul mercato (MA ancora attiva)	39*	24

*HPC esclusi; **Sono esclusi 2 ATMP che attualmente sono in corso di valutazione da parte del CAT

Se ci si sofferma sulle applicazioni cliniche degli ATMP approvati dalle due Agenzie, emerge una differenza rilevante nel profilo delle indicazioni. Negli Stati Uniti emerge una maggiore eterogeneità: accanto alle terapie oncologiche e ai trattamenti per malattie rare, nel tempo sono stati autorizzati anche prodotti destinati a condizioni non necessariamente rare o caratterizzate da elevata gravità clinica (i.e., trattamenti per rughe nasolabiali, ferite mucogengivali, difetti cartilaginei del ginocchio e ustioni termiche). Nell'Unione Europea, invece, le terapie avanzate che hanno ottenuto la MA risultano, in particolare, rivolte al trattamento di patologie rare, gravi e ad alto bisogno terapeutico insoddisfatto (i.e., malattie monogeniche e neoplasie ematologiche). Sebbene la rarità della patologia non costituisca, in effetti, un requisito per la classificazione di un medicinale come ATMP, la frequente attribuzione della designazione orfana a molte terapie avanzate europee conferma il *trend* evidenziato.

5.2.1 • *OVERVIEW* SULLE TERAPIE AVANZATE GENICHE E CELLULARI

Come mostrato in **FIGURA 5.1**, le terapie geniche costituiscono la categoria prevalente sia nell'UE che negli Stati Uniti. Il nucleo condiviso comprende le CAR-T (i.e., Abecma, Aucatzyl, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus e Yescarta), nonché terapie geniche per malattie rare (i.e., Luxturna, Zolgensma, Hemgenix, Roctavian, Casgevy e Lenmeldy/Libmeldy). Mentre le terapie geniche autorizzate da EMA (ma non da FDA) sono soltanto 2 (Glybera, Strimvelis[1]), ammontano a 9 quelle che invece sono presenti sul mercato americano (con MA ancora attiva), ma non in Europa. Nello specifico:

- 2 sono attualmente in valutazione CAT (Otarmeni, Papzimeos);
- 1 non ha superato il processo di valutazione CAT/CHMP (Elevidys);
- 6 non hanno ancora presentato una *Marketing Authorisation Application* (MAA). Tuttavia, ad eccezione di Lyfgenia (che ha ottenuto l'approvazione nel Q4 2023), tutte le altre terapie (Encelto, Genglycos, Kresladi, Tudriqev, Zevaskyn) hanno ottenuto l'autorizzazione FDA negli ultimi 18 mesi.

1. Glybera non è stata approvata da FDA poiché i dati presentati dall'azienda non avevano convinto la commissione, mentre per Strimvelis non è stata mai presentata la richiesta di valutazione FDA.

Dando uno sguardo alle applicazioni cliniche, si evince che, nel complesso, esiste un nucleo condiviso di terapie geniche ampio e consolidato: ne deriva un progressivo avvicinamento delle proposte terapeutiche disponibili sui due mercati, pur con tempi e indicazioni non sempre coincidenti. FDA, tuttavia, presenta un ventaglio più eterogeneo di indicazioni terapeutiche, mentre EMA mantiene principalmente il focus su patologie rare e ad elevato *unmet need*.

Per quanto riguarda le terapie cellulari (e di ingegneria tissutale) le differenze rimangono invece più pronunciate, nonostante il numero di trattamenti autorizzati dalle due Agenzie sia molto simile (14 vs 10, rispettivamente da FDA ed EMA). Infatti, in UE sono stati approvati 6 ATMP senza un corrispondente statunitense:

- Ebvallo, Spherox, Zemcelpro, con MA ancora attiva;
- Alofisel, Chondrocelect, Zalmoxis, tutti successivamente ritirati dal mercato.

Viceversa, FDA ha autorizzato 11 terapie cellulari non disponibili in Europa, di cui:

- 7 sono riconosciute come sCTMP dalla legislazione europea (i.e., Amtagvi, Lantidra, Laviv, Omisirge, Ryoncil, Tecelra e Tregzi). Di queste solo Amtagvi ha sottomesso la richiesta all'autorizzazione all'immissione in commercio nel Q4 2024, ritirandosi poi volontariamente durante la valutazione CAT a luglio 2025. Laviv, invece, non è più commercializzato nemmeno negli USA;
- 4 sarebbero classificabili come TEP in base al Regolamento (CE) 1394/2007 (i.e., Gintuit, Rethymic, StrataGraft, Symvess). Di questi, nessuno ha fatto richiesta per ottenere la MA in Europa. Inoltre, Gintuit e StrataGraft non sono più disponibili nemmeno sul mercato americano.

Analizzando la natura delle applicazioni cliniche delle terapie cellulari autorizzate rispettivamente dalle due Agenzie, si riscontra quanto già emerso: i due portafogli mostrano una diversa distribuzione. Pur in presenza di una numerosità complessiva comparabile, FDA, infatti, punta su prodotti cellulari e rigenerativi di diverse aree terapeutiche, mentre EMA rimane più conservativa concentrandosi sull'approvazione di trattamenti per malattie gravi, potenzialmente letali, rare/ultrare e/o in assenza di alternative terapeutiche.

Per gli ATMP sia genici che cellulari approvati da entrambe le Agenzie, si sono confrontate le indicazioni terapeutiche, al fine di intercettare eventuali differenze (**TABELLA 5.2**).

TABELLA 5.2 • Confronto tra le indicazioni approvate da FDA e da EMA

Nome commerciale	Indicazione FDA	Indicazione EMA
Aucatzyl	Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule b recidivante o refrattaria	Trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni affetti da leucemia linfoblastica acuta precursore delle cellule B (B ALL) recidivata o refrattaria (r/r)
Casgevy	Trattamento dell'anemia falciforme (SCD) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con crisi vaso-occlusive ricorrenti (COV)	Pazienti di età pari o superiore a 12 anni con β-talassemia trasfusione-dipendente (*transfusion-dependent* β-thalassemia, TDT) per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell,* HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA) compatibile
		Pazienti di età pari o superiore a 12 anni con anemia falciforme (*sickle cell disease*, SCD) severa con crisi vaso-occlusive (*vaso-occlusive crises*, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile
Beqvez (Durveqtix)	Trattamento di pazienti adulti affetti da Emofilia B grave o moderatamente grave	Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX
Hemgenix	Trattamento di adulti affetti da emofilia B (deficit congenito del fattore IX) che: - Attualmente seguono una profilassi con Fattore IX, o - Presentano o hanno presentato un'emorragia potenzialmente letale, o - Presentano episodi emorragici spontanei gravi e ripetuti	Trattamento di adulti affetti da emofilia B grave e moderatamente grave, una malattia emorragica ereditaria causata dalla mancanza del fattore IX (una proteina necessaria a produrre coaguli di sangue per arrestare le emorragie). Viene utilizzato negli adulti che non hanno sviluppato inibitori (proteine prodotte dalle difese naturali dell'organismo) contro il fattore IX
Imlygic	Per il trattamento locale di lesioni cutanee, sottocutanee e linfonodali non resecabili in pazienti con melanoma recidivo dopo un primo intervento chirurgico	Trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale

Nome commerciale	Indicazione FDA	Indicazione EMA
Kebilidi (Upstaza)	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC)	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi clinica, molecolare e geneticamente confermata di deficit di L-aminoacido decarbossilasi aromatica (AADC) con un fenotipo grave
Lenmeldy (Libmeldy)	Trattamento dei bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD) in fase pre-sintomatica tardiva dell'infanzia (PSLI), in fase pre-sintomatica precoce dell'adolescenza (PSEJ) o in fase sintomatica precoce dell'adolescenza (ESEJ)	Trattamento della *Leucodistrofia Metacromatica* (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: - Nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia, - Nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo
Luxturna	Trattamento di pazienti affetti da distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali
Maci	Per la riparazione di lesioni cartilaginee sintomatiche singole o multiple a tutto spessore del ginocchio con o senza coinvolgimento osseo negli adulti	Riparazione di difetti sintomatici a tutto spessore della cartilagine del ginocchio (grado III e IV della scala Outerbridge modificata) di 3-20 cm^2 in pazienti adulti con scheletro maturo
Provenge	Trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (refrattario agli ormoni) asintomatico o minimamente sintomatico	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
Skysona	Per rallentare la progressione della disfunzione neurologica nei ragazzi di età compresa tra 4 e 17 anni con adrenoleucodistrofia cerebrale attiva (CALD) precoce	Trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD) precoce in pazienti <18 anni di età, con una mutazione genetica ABCD1 e per i quali non è disponibile un donatore consanguineo di cellule staminali ematopoietiche (HSC) compatibile per l'antigene leucocitario umano (HLA)

Nome commerciale	Indicazione FDA	Indicazione EMA
Tecartus	Trattamento di pazienti adulti con Linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario	Pazienti adulti con Linfoma a Cellule Mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della Tirosin Chinasi di Bruton (BTK)
Zolgensma	Trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1 con mutazioni bi-alleliche nel gene del motoneurone 1 (SMN1)	Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con peso fino a 13,5 kg e diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio nei primi sei mesi di vita, oppure diagnosi SMA 5q (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a tre copie del gene SMN2)
Zynteglo	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con beta-talassemia che richiede trasfusioni di sangue regolari (RBC)	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta Talassemia Trasfusione-Dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β0/β0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (HLA)-compatibile

Le divergenze più frequenti non riguardano la patologia principale, bensì quattro dimensioni:

1 • linea terapeutica,

2 • trattamenti pregressi obbligatori,

3 • età/stadio clinico,

4 • criteri di eleggibilità.

EMA tende ad approvare l'indicazione con requisiti aggiuntivi (di natura genetica/clinica); FDA, al contrario, predilige formulazioni più ampie che si focalizzano sulla condizione patologica oggetto del trattamento.

Un esempio significativo è Casgevy, dove l'approccio europeo appare volto a identificare pazienti con limitate alternative terapeutiche. Infatti, FDA ha autorizzato questa terapia genica per il trattamento dell'anemia falciforme nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni con crisi vaso-occlusive ricorrenti, mentre EMA ha associato sia l'indicazione per l'anemia falciforme sia quella per la β-talassemia trasfusione-dipendente a criteri aggiuntivi di eleggibilità al trapianto di cellule staminali ematopoietiche e all'assenza di un donatore familiare HLA-compatibile.

Un altro esempio riguarda Zolgensma: se FDA ha autorizzato il trattamento dei bambini di età inferiore ai due anni con mutazioni bialleliche di SMN1, EMA ha definito l'indicazione sulla base della classificazione della SMA 5q, introducendo ulteriori elementi di caratterizzazione clinico-genetica della malattia (quali il numero di copie di SMN2 e specifici criteri clinici e ponderali).

Volendo confrontare gli sponsor e gli enti titolari delle terapie avanzate approvate in UE e USA, emerge come, in entrambi i contesti, lo sviluppo e la commercializzazione degli ATMP non siano riconducibili alle sole aziende farmaceutiche. Il panorama americano risulta essere decisamente più diversificato per via della presenza di numerose strutture ospedaliere, università, banche di

sangue cordonale e organizzazioni *non profit* che, accanto a *biotech* specializzate e grandi aziende farmaceutiche, contribuiscono al mercato delle terapie avanzate. Negli ultimi anni, tuttavia, anche il contesto europeo mostra una crescente apertura verso un modello più eterogeneo, con il coinvolgimento di *biotech*, imprese specializzate in medicina rigenerativa e soggetti non *profit* o *charity*. Ne deriva un ecosistema misto in cui l'innovazione può originare da centri accademici o organizzazioni *mission-driven*, mentre lo sviluppo clinico avanzato, l'accesso ai mercati e la commercializzazione richiedono spesso partnership industriali, acquisizioni o capacità produttive e regolatorie di maggiore scala.

Infine, l'ultimo confronto proposto è relativo all'analisi delle tempistiche di approvazione. Osservando i dati riportati in **TABELLA 5.3** e in **FIGURA 5.3**, emerge che il sistema regolatorio statunitense rispetta nella grande maggioranza dei casi le tempistiche previste dal PDUFA, completando entro 10 mesi la valutazione standard o 6 mesi in caso di *Priority Review*. Quindi, anche per tecnologie altamente innovative e complesse come le terapie avanzate, il processo di revisione FDA risulta tendenzialmente prevedibile. Le tempistiche di approvazione, infatti, sono uniformi e ad oggi si attestano attorno ad una media di 375 giorni (**TABELLA 5.3**). Gli scostamenti significativi registrati *(outlier)* rappresentano, pertanto, eccezioni e sono riconducibili a criticità specifiche emerse durante la fase di valutazione da parte dell'Agenzia.

TABELLA 5.3 • Tempistiche approvative di tutte le terapie avanzate autorizzate da FDA

ATMP	Sottomissione	Approvazione FDA (riferito alla prima indicazione approvata)	Giorni
Provenge *sipuleucel-T*	10/30/2009	4/29/2010	181
Laviv *azficel-t*	12/22/2010	6/20/2011	180
Gintuit *Cheratinociti e fibroblasti in coltura allogenica in collagene bovino*	5/13/2011	3/9/2012	301
N/D *HPC cord blood*	5/2/2011	5/24/2012	388
Ducord *HPC cord blood*	9/9/2011	10/3/2012	390
Hemacord *HPC cord blood*	10/1/2011	11/10/2012	406
Allocord *HPC cord blood*	10/19/2011	5/30/2013	589
N/D *HPC cord blood*	5/18/2012	6/13/2013	391
Imlygic *talimogene laherparepvec*	7/28/2014	10/27/2015	456
N/D *HPC cord blood*	1/28/2015	1/28/2016	365
Clevecord *HPC cord blood*	6/10/2015	9/1/2016	449
Maci *Condrociti autologhi coltivati su una membrana di collagene suino*	1/4/2016	12/13/2016	344
Kymriah *tisagenlecleucel*	2/2/2017	8/30/2017	209
Yescarta *axicabtagene ciloleucel*	3/31/2017	10/18/2017	201
Luxturna *voretigene neparvovec*	5/16/2017	12/18/2017	216
N/D *HPC cord blood*	6/26/2017	6/21/2018	360
Zolgensma *onasemnogene abeparvovec*	10/1/2018	5/24/2019	235
Tecartus *brexucabtagene autoleucel*	12/11/2019	7/24/2020	226
Breyanzi *lisocabtagene maraleucel (liso-cel)*	12/18/2019	2/5/2021	415
Abecma *idecabtagene vicleucel (ide-cel)*	7/27/2020	3/26/2021	242
StrataGraft *cheratinociti e fibroblasti cutanei in coltura allogenica in collagene murino*	6/5/2020	6/15/2021	375

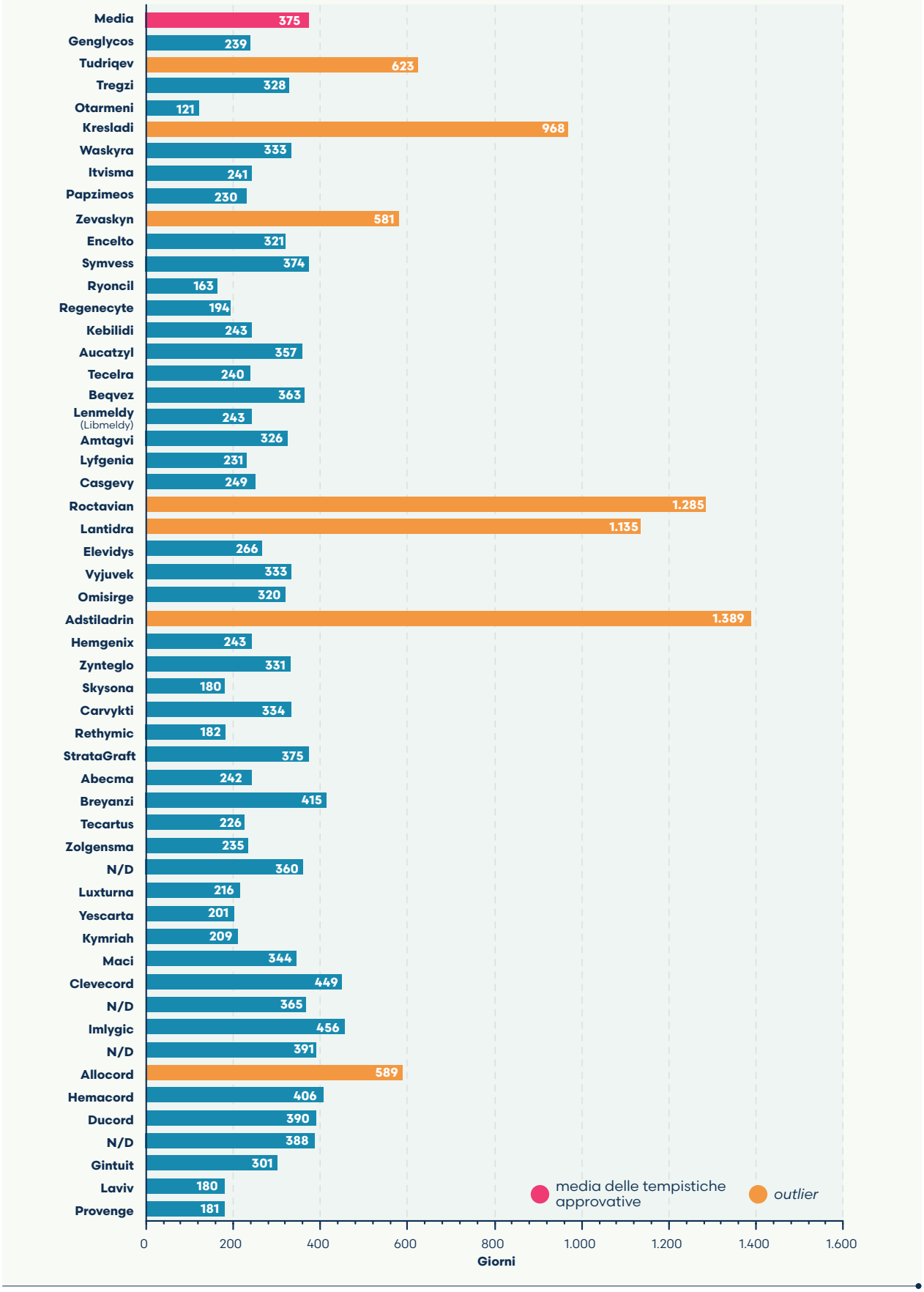
ATMP	Sottomissione	Approvazione FDA (riferito alla prima indicazione approvata)	Giorni
Rethymic *tessuto allogenico di timo trasformato*	4/9/2021	10/8/2021	182
Carvykti *ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)*	3/31/2021	2/28/2022	334
Skysona *elivaldogene autotemcel*	10/18/2021	4/16/2022	180
Zynteglo *betibeglogene autotemcel*	9/20/2021	8/17/2022	331
Hemgenix *etranacogene dezaparvovec-drlb*	3/24/2022	11/22/2022	243
Adstiladrin *nadofaragene firadenovec-vncg*	2/26/2019	12/16/2022	1389
Omisirge *omidubicel-onlv*	6/1/2022	4/17/2023	320
Vyjuvek *beremagene geperpavec-svdt*	6/20/2022	5/19/2023	333
Elevidys *delandistrogene moxeparvovec-rokl*	9/29/2022	6/22/2023	266
Lantidra *donislecel-jujn*	5/19/2020	6/28/2023	1135
Roctavian *valoctocogene roxaparvovec-rvox*	12/23/2019	6/30/2023	1285
Casgevy *exagamglogene autotemcel (exa-cel)*	4/3/2023	12/8/2023	249
Lyfgenia *lovotibeglogene autotemcel (lovo-cel)*	4/21/2023	12/8/2023	231
Amtagvi *lifileucel*	3/27/2023	2/16/2024	326
Lenmeldy (Libmeldy) *atidarsagene autotemcel*	7/19/2023	3/18/2024	243
Beqvez *fidanacogene elaparvovec-dzkt*	4/28/2023	4/25/2024	363
Tecelra *afamitresgene autoleucel*	12/5/2023	8/1/2024	240
Aucatzyl *obecabtagene autoleucel*	11/17/2023	11/8/2024	357
Kebilidi *eladocagene exuparvovec-tneq*	3/15/2024	11/13/2024	243
Regenecyte *HPC cord blood*	5/10/2024	11/20/2024	194
Ryoncil remestemcel-L-rknd	7/8/2024	12/18/2024	163
Symvess acellular tissue engineered vessel-tyod	12/11/2023	12/19/2024	374
Encelto *revakinagene taroretcel-lwey*	4/18/2024	3/5/2025	321

ATMP	Sottomissione	Approvazione FDA (riferito alla prima indicazione approvata)	Giorni
Zevaskyn *prademagene zamikeracel*	9/25/2023	4/28/2025	581
Papzimeos *zopapogene imadenovec-drba*	12/27/2024	8/14/2025	230
Itvisma *onasemnogene abeparvovec-brve*	3/28/2025	11/24/2025	241
Waskyra etuvetidigene autotemcel	1/10/2025	12/9/2025	333
Kresladi *marnetegragene autotemcel*	8/1/2023	3/26/2026	968
Otarmeni *lunsotogene paverc cwha*	12/23/2025	4/23/2026	121
Tregzi *allogeneic regulatory T cell immunotherapy with HSPC and T cells-vldq*	8/6/2025	6/30/2026	328
Tudriqev *vusolimogene oderparepvec-wtpg*	11/21/2024	8/6/2026	623
Genglycos *pariglasgene brecaparvovec-opnr*	12/23/2025	8/19/2026	239
MEDIA	-	-	**375**

Analizzando il materiale raccolto e pubblicato da FDA relativo ai processi di valutazione di ciascun *outlier*, emerge che, nella maggior parte dei casi (i.e., Adstiladrin, Allocord, Kresladi, Lantidra e Zevaskyn), i ritardi non sono stati determinati da dubbi sul valore clinico complessivo della terapia, bensì da problematiche di CMC *(Chemistry, Manufacturing and Controls)* e di *compliance* GMP *(Good Manufacturing Practice)*. Tale evidenza è coerente con quanto riportato in letteratura [40]: date sia la complessità biologica dei prodotti che la difficoltà di certificare processi industriali pienamente controllati e riproducibili, gli aspetti produttivi e di *quality assurance* rappresentano una delle principali cause di ritardo nell'approvazione degli ATMP.

Nel caso, invece, di Tudriqev e Roctavian sono state le incertezze cliniche o l'insufficiente maturità dei dati di efficacia a rallentare i processi valutativi. In presenza di *endpoint* innovativi, studi a braccio singolo o *follow-up* ancora limitato, FDA ha dovuto richiedere una migliore caratterizzazione della durabilità del beneficio terapeutico o una dimostrazione più robusta dell'effetto clinico. In entrambi i casi, l'approvazione è stata possibile solo dopo la disponibilità di dati più maturi o nell'ambito di percorsi regolatori flessibili (i.e., *Accelerated Approval)*, supportati da elevato *unmet need* e da impegni *post-marketing*.

FIGURA 5.3 • Grafico relativo alle tempistiche approvative delle 53 terapie avanzate autorizzate finora da FDA



Confrontando questi dati con i tempi di approvazione di EMA, riportati nella **TABELLA 5.4** sottostante, è possibile ottenere un'analisi comparativa delle tempistiche approvative delle due Agenzie regolatorie relative ai prodotti che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da entrambi gli enti regolatori.

TABELLA 5.4 • Tempistiche approvative europee delle terapie avanzate autorizzate sia da FDA che da EMA

ATMP	Prima riunione CAT*	Autorizzazione Europea	Giorni
Provenge	Dato non disponibile	06/09/2013	N/d
Imlygic	28/08/2014**	16/12/2015	475
Maci	Dato non disponibile	27/06/2013	N/d
Kymriah	04/10/2017	22/08/2018	322
Yescarta	15/06/2017	23/08/2018	434
Luxturna	06/09/2017	22/11/2018	442
Zolgensma	18/07/2018	18/05/2020	670
Tecartus	19/02/2020	14/12/2020	299
Breyanzi	09/09/2020	04/04/2022	572
Abecma	17/06/2020	18/08/2021	427
Carvykti	16/06/2021	25/05/2022	343
Skysona	07/10/2020	16/07/2021	282
Zynteglo	18/07/2018	29/05/2019	315
Hemgenix	11/04/2022	20/02/2023	315
Adstiladrin	22/01/2025	28/05/2026	491
Vyjuvek	06/12/2023	23/04/2025	504
Roctavian	14/07/2021	24/08/2022	406
Casgevy	15/02/2023	09/02/2024	359
Lenmeldy (Libmeldy)	04/12/2019	17/12/2020	379

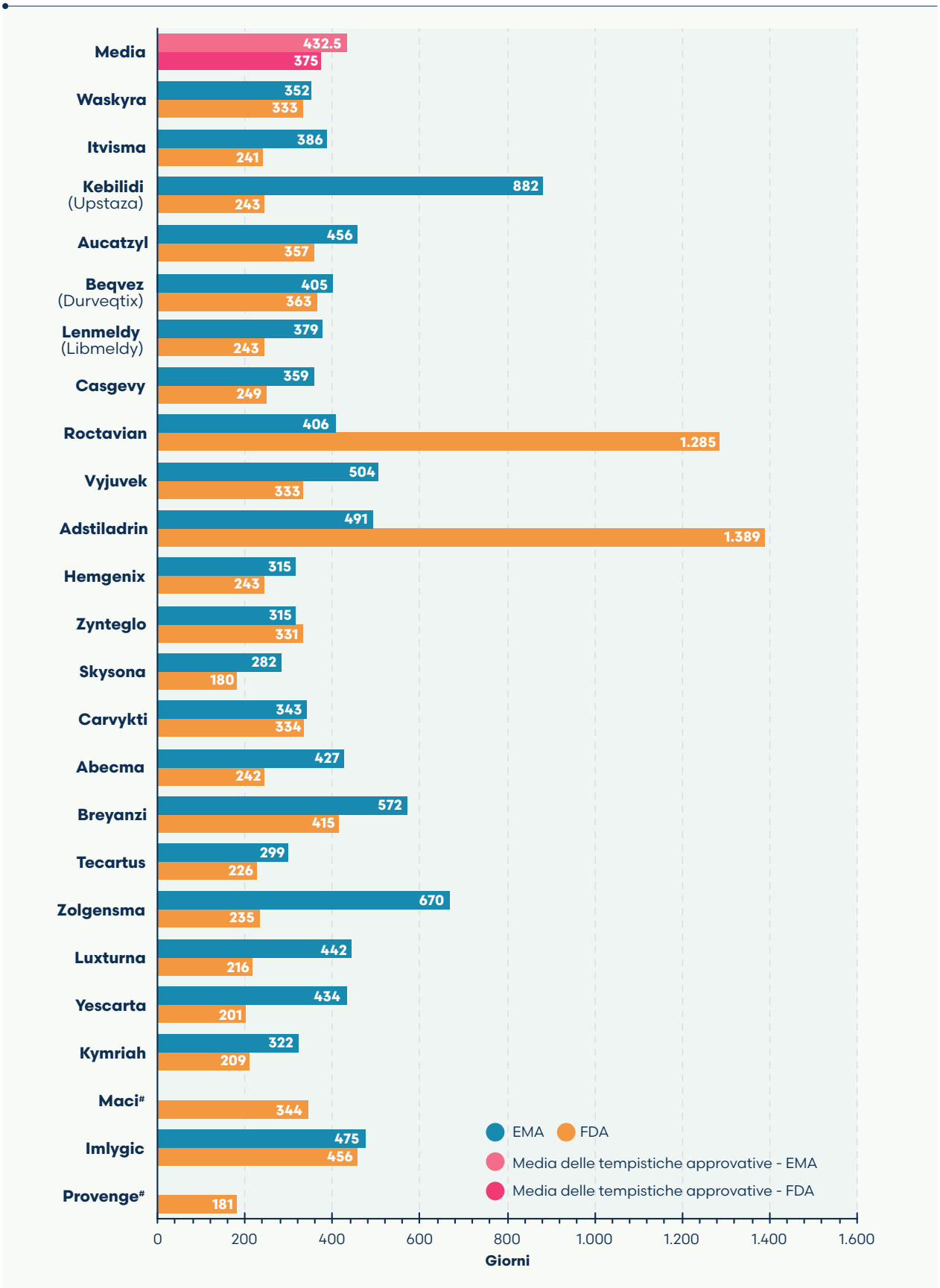
ATMP	Prima riunione CAT*	Autorizzazione Europea	Giorni
Beqvez (Durveqtix)	15/06/2023	24/07/2024	405
Aucatzyl	17/04/2024	17/07/2025	456
Kebilidi (Upstaza)	19/02/2020	20/07/2022	882
Itvisma	11/06/2025	02/07/2026	386
Waskyra	22/01/2025	09/01/2026	352
MEDIA* **	-	-	**432.5**

*Si è utilizzata la data della prima riunione del CAT poiché la data di sottomissione del *Dossier* non è reperibile per tutti i prodotti.**Data sottomissione del *Dossier* (data prima riunione CAT non disponibile). ***Media calcolata sui 22 prodotti con tempistica disponibile.

Nella **FIGURA 5.4** è riportata la rappresentazione grafica delle tempistiche approvative di EMA ed FDA relativa ai prodotti di terapia avanzata che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da entrambe le agenzie.

Dal grafico si evince che l'Agenzia regolatoria europea ha tempistiche approvative più lunghe, registrando – per i farmaci considerati – una media di 432.5 giorni contro i 375 di FDA. Mentre negli Stati Uniti una terapia avanzata impiega mediamente circa un anno per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, in Europa il tempo di valutazione delle richieste per ottenere la MA si assesta intorno ai 14 mesi, salvo poche eccezioni. Tuttavia, prima che un ATMP possa realmente approdare sul mercato nazionale di ciascun Stato membro, dovranno essere svolte le relative procedure nazionali per ottenere rimborsabilità e prezzo, come descritto nel **CAPITOLO 4**. Nel caso specifico italiano, oltre ai 462 giorni mediamente stimati per la pubblicazione in GU della determina relativa alla rimborsabilità della terapia avanzata (**CAPITOLO 4.6.3**), devono essere considerate anche le tempistiche di accesso regionale necessarie affinché il farmaco possa effettivamente arrivare al paziente.

FIGURA 5.4 • Confronto tra le tempistiche di approvazione di FDA e di EMA per le 24 terapie avanzate autorizzate da entrambe le Agenzie



#Dato sulla tempistica approvativa europea non disponibile

Nel complesso, dal confronto tra Stati Uniti ed Europa si evince come FDA abbia costruito un sistema generalmente più favorevole all'ingresso precoce delle terapie avanzate, caratterizzato da un maggiore numero di prodotti autorizzati, una superiore eterogeneità delle indicazioni approvate e tempi medi di valutazione inferiori rispetto a EMA. Il contesto europeo, al contrario, mantiene un approccio più selettivo, orientato prevalentemente verso patologie rare, gravi e ad elevato *unmet need*, spesso associando alle autorizzazioni criteri di eleggibilità più restrittivi.

Nonostante negli ultimi anni si osservi una progressiva convergenza tra i due portafogli, gli Stati Uniti continuano a rappresentare il mercato apripista per molte innovazioni (compresi gli ATMP), mentre in Europa il percorso verso il paziente resta influenzato anche dalle successive procedure nazionali di prezzo e rimborso.

TABELLA 5.5 • Elenco degli ATMP autorizzati e relativo status EMA/FDA

ATMP	*Marketing Authorization Holder*	Tipologia	Area Terapeutica	Status FDA	Status EMA
Chondrocelect cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espanse ex vivo che esprimono specifiche proteine marker	TiGenix NV	Terapia Cellulare (Prodotto di Ingegneria Tissutale)	Muscoloscheletrico e ortopedia	N/A	Ritirato
Glybera *alipogene tiparvovec*	uniQure biopharma B.V.	Terapia Genica	Malattie metaboliche	N/A	Ritirato
Provenge *sipuleucel-T*	Dendreon Corporation	Terapia Cellulare	Oncologia	Attivo	Ritirato
Laviv *azficel-T*	Fibrocell Technologies, Inc.	Terapia Cellulare	Medicina estetica	Ritirato	N/A
Gintuit Cheratinociti e fibroblasti in coltura allogenica in collagene bovino	Organogenesis Inc.	Terapia Cellulare (Prodotto di Ingegneria Tissutale)	Medicina rigenerativa e vascolare	Ritirato	N/A
N/D *HPC cord blood*	*Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank*	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
Ducord *HPC cord blood*	*Duke University School of Medicine*	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
Hemacord *HPC cord blood*	New York Blood Center, Inc	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A

ATMP	*Marketing Authorization Holder*	Tipologia	Area Terapeutica	Status FDA	Status EMA
Allocord *HPC cord blood*	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
N/D *HPC cord blood*	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
Holoclar cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex vivo* e contenenti cellule staminali	Holostem Terapie Avanzate s.r.l.	Prodotto di ingegneria tissutale	Oftalmologia	N/A	Attivo
Imlygic *talimogene laherparepvec*	Amgen Inc.	Terapia Genica	Oncologia	Attivo	Attivo
N/D *HPC cord blood*	Bloodworks Biologics	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
Strimvelis frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana	Orchard Therapeuthics (Netherlands) BV	Terapia Genica	Immunologia e immunodeficienze	N/A	Attivo
Zalmoxis Cellule T allogeniche geneticamente modificate con un vettore retrovirale che codifica per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervosa (ΔLNGFR) e la *timidina* chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)	MolMed SpA	Terapia Cellulare	Ematologia	N/A	Ritirato
Clevecord *HPC cord blood*	Cleveland Cord Blood Center	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A

ATMP	*Marketing Authorization Holder*	Tipologia	Area Terapeutica	Status FDA	Status EMA
Maci Condrociti autologhi coltivati su una membrana di collagene suino	Vericel Corporation	Terapia Cellulare (Prodotto di Ingegneria Tissutale)	Muscoloscheletrico e ortopedia	Attivo	Ritirato
Spherox sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice	CO.DON AG	Prodotto di ingegneria tissutale	Muscoloscheletrico e ortopedia	N/A	Attivo
Kymriah *tisagenlecleucel*	Novartis Pharmaceuticals Corporation	Terapia Genica	Oncoematologia	Attivo	Attivo
Alofisel *darvadstrocel*	Takeda Pharma A/S	Terapia Cellulare	Gastroenterologia	N/A	Ritirato
Yescarta *axicabtagene ciloleucel*	Kite Pharma Inc.	Terapia Genica	Oncoematologia	Attivo	Attivo
Luxturna *voretigene neparvovec*	Spark Therapeutics, Inc.	Terapia Genica	Oftalmologia	Attivo	Attivo
N/D *HPC cord blood*	MD Anderson Cord Blood Bank	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
Zolgensma *onasemnogene abeparvovec*	Novartis Gene Therapies, Inc.	Terapia Genica	Neurologia e malattie neuromuscolari	Attivo	Attivo
Tecartus *brexucabtagene autoleucel*	Kite Pharma, Inc.	Terapia Genica	Oncoematologia	Attivo	Attivo
Breyanzi *lisocabtagene maraleucel (liso-cel)*	Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company	Terapia Genica	Oncoematologia	Attivo	Attivo
Abecma *idecabtagene vicleucel (ide-cel)*	Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company	Terapia Genica	Oncoematologia	Attivo	Attivo
StrataGraft cheratinociti e fibroblasti cutanei in coltura allogenica in collagene murino	Stratatech Corporation	Terapia Cellulare (Prodotto di Ingegneria Tissutale)	Dermatologia	Ritirato	N/A

ATMP	*Marketing Authorization Holder*	Tipologia	Area Terapeutica	Status FDA	Status EMA
Rethymic Tessuto allogenico di timo trasformato	Enzyvant Therapeutics GmbH	Terapia Cellulare (Prodotto di Ingegneria Tissutale)	Immunologia e immunodeficienze	Attivo	N/A
Carvykti *ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)*	Janssen Biotech, Inc.	Terapia Genica	Oncoematologia	Attivo	Attivo
Skysona *elivaldogene autotemcel*	bluebird bio, Inc.	Terapia Genica	Neurologia e malattie neuromuscolari	Attivo	Ritirato
Zynteglo *betibeglogene autotemcel*	Bluebird bio, Inc	Terapia Genica	Ematologia	Attivo	Ritirato
Hemgenix *etranacogene dezaparvovec-drlb*	CSL Behring LLC	Terapia Genica	Ematologia	Attivo	Attivo
Adstiladrin *nadofaragene firadenovec-vncg*	Ferring Pharmaceuticals A/S	Terapia Genica	Oncologia	Attivo	Attivo
Ebvallo *tabelecleucel*	Pierre Fabre Medicament	Terapia Cellulare	Ematologia	N/A	Attivo
Omisirge *omidubicel-onlv*	Gamida Cell Ltd.	Terapia Cellulare	Ematologia	Attivo	N/A
Vyjuvek *beremagene geperpavec-svdt*	Krystal Biotech, Inc.	Terapia Genica	Dermatologia	Attivo	Attivo
Elevidys *delandistrogene moxeparvovec-rokl*	Sarepta Therapeutics, Inc.	Terapia Genica	Neurologia e malattie neuromuscolari	Attivo	Non approvato
Lantidra *donislecel-jujn*	CellTrans Inc	Terapia Cellulare	Endocrinologia e Malattie metaboliche	Attivo	N/A
Roctavian *valoctocogene roxaparvovec-rvox*	BioMarin Pharmaceutical Inc.	Terapia Genica	Ematologia	Ritirato	Sottomessa richiesta di ritiro della MA

ATMP	*Marketing Authorization Holder*	Tipologia	Area Terapeutica	Status FDA	Status EMA
Casgevy *exagamglogene autotemcel (exa-cel)*	Vertex Pharmaceuticals Inc	Terapia Genica	Ematologia	Attivo	Attivo
Lyfgenia *lovotibeglogene autotemcel (lovo-cel)*	Bluebird bio, Inc.	Terapia Genica	Ematologia	Attivo	N/A
Amtagvi *lifileucel*	Iovance Biotherapeutics, Inc.	Terapia Cellulare	Oncologia	Attivo	Ritirato durante valutazione CAT/CHMP
Lenmeldy (Libmeldy) *atidarsagene autotemcel*	Orchard Therapeutics	Terapia Genica	Neurologia e malattie neuromuscolari	Attivo	Attivo
Beqvez (Durveqtix) *fidanacogene elaparvovec-dzkt*	Pfizer	Terapia Genica	Ematologia	Ritirato	Ritirato
Tecelra *afamitresgene autoleucel*	Adaptimmune LLC	Terapia Cellulare	Oncologia	Attivo	N/A
Aucatzyl *obecabtagene autoleucel*	Autolus Limited	Terapia Genica	Oncoematologia	Attivo	Attivo
Kebilidi (Upstaza) *eladocagene exuparvovec-tneq*	PTC Therapeutics, Inc.	Terapia Genica	Neurologia e malattie neuromuscolari	Attivo	Attivo
Regenecyte *HPC cord blood*	StemCyte, Inc	HPC	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
Ryoncil remestemcel-L-rknd	Mesoblast, Inc.	Terapia Cellulare	Immunologia e immunodeficienze	Attivo	N/A
Symvess acellular tissue engineered vessel-tyod	Humacyte Global, Inc.	Terapia Cellulare	Medicina rigenerativa e vascolare	Attivo	N/A
Encelto *revakinagene taroretcel-lwey*	Neurotech Pharmaceuticals, Inc	Terapia Genica	Oftalmologia	Attivo	N/A

ATMP	*Marketing Authorization Holder*	Tipologia	Area Terapeutica	Status FDA	Status EMA
Zevaskyn *prademagene zamikeracel*	Abeona Therapeutics, Inc.	Terapia Genica	Dermatologia	Attivo	N/A
Papzimeos *zopapogene imadenovec-drba*	Precigen, Inc.	Terapia Genica	Oncologia	Attivo	In valutazione CAT/CHMP
Zemcelpro *dorocubicel + allogeneic umbilical cord-derived CD34- cells, non expanded*	Cordex Biologics International Limited	Terapia Cellulare	Ematologia	N/A	Attivo
Itvisma *onasemnogene abeparvovec-brve*	Novartis Gene Therapies, Inc.	Terapia Genica	Neurologia e Malattie neuromuscolari	Attivo	Attivo
Waskyra etuvetidigene autotemcel	Fondazione Telethon ETS	Terapia Genica	Immunologia e immunodeficienze	Attivo	Attivo
Kresladi *marnetegragene autotemcel*	Rocket Pharmaceuticals, Inc.	Terapia Genica	Immunologia e immunodeficienze	Attivo	N/A
Otarmeni *lunsotogene paverc cwha*	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Terapia Genica	Otorinolaringoiatria e audiologia	Attivo	In valutazione CAT/CHMP
Tregzi *allogeneic regulatory T cell immunotherapy with HSPC and T cells-vldq*	Orca Biosystem Inc	Terapia Cellulare	Trapianto ematopoietico	Attivo	N/A
Tudriqev *vusolimogene oderparepvec-wtpg*	Replimune, Inc.	Terapia Genica	Oncologia	Attivo	N/A
Genglycos *pariglasgene brecaparvovec-opnr*	Ultragenyx Pharmaceutical Inc	Terapia Genica	Endocrinologia e Malattie metaboliche	Attivo	N/A

La tipologia di terapia è stata stabilita in base 1) alla classificazione delle terapie avanzate per i soli prodotti presenti sul mercato statunitense e 2) secondo il Regolamento (CE) 1394/2007 per i prodotti presenti solo sul mercato europeo. Per i farmaci approvati da entrambe le Agenzie si riportano le rispettive classificazioni, in particolare quella utilizzata da EMA si trova fra parentesi.

Legenda: ATMP approvati solo da EMA; terapie avanzate approvate solo da FDA; terapie avanzate autorizzate da entrambe le Agenzie.

BIBLIOGRAFIA

1. Alliance for Regenerative Medicine. Cell & Gene Therapy Sector Data. Available from: https://alliancerm.org/resources/?_resource_type=cell-gene-therapy-sector-data. [Last access: Sep 2026].
2. American Society of Gene & Cell Therapy. Gene, Cell, and RNA Therapy Landscape Report. Available from: https://www.asgct.org/news-publications/landscape-report. [Last access: Sep 2026].
3. Centers for Medicare & Medicaid Services. GLOBE Model. Available from: https://www.cms.gov/priorities/innovation/innovation-models/globe. [Last access: Oct 2026].
4. Federal Register. Global Benchmark for Efficient Drug Pricing (GLOBE) Model. 2026. Available from: https://www.federalregister.gov/documents/2026/10/02/2026-20281/global-benchmark-for-efficient-drug-pricing-globe-model. [Last access: Oct 2026].
5. Centers for Medicare & Medicaid Services. GUARD Model. Available from: https://www.cms.gov/priorities/innovation/innovation-models/guard. [Last access: Oct 2026].
6. Centers for Medicare & Medicaid Services. GENErating Cost Reductions for U.S. Medicaid (GENEROUS) Model. Available from: https://www.cms.gov/priorities/innovation/innovation-models/generous. [Last access: Oct 2026].
7. U.S. Food and Drug Administration. Cellular and Gene Therapy Products. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products. [Last access: Sep 2026].
8. U.S. Food and Drug Administration. Framework for the Regulation of Regenerative Medicine Products. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/framework-regulation-regenerative-medicine-products. [Last access: Sep 2026].
9. U.S. Food and Drug Administration. Chemistry, Manufacturing, and Controls Flexibilities for Developing Human Cellular and Gene Therapy Products. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chemistry-manufacturing-and-controls-flexibilities-developing-human-cellular-and-gene-therapy. [Last access: Sep 2026].
10. U.S. Food and Drug Administration. Flexible Requirements for Cell and Gene Therapies to Advance Innovation. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/flexible-requirements-cell-and-gene-therapies-advance-innovation. [Last access: Sep 2026].
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA-TRACK: Prescription Drug User Fee Act Performance for Prescription Drug Applications and Supple-ments. Available from: https://www.fda.gov/about-fda/fda-track-agency-wide-program-performance/fda-track-prescription-drug-user-fee-act-performance-prescription-drug-applications-and-supplements. [Last access: Sep 2026].
12. U.S. Food and Drug Administration. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness From One Adequate and Well-Controlled Clinical Inve-stigation. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-one-adequate-and-well-controlled-clinical. [Last access: Sep 2026].
13. U.S. Food and Drug Administration. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products. [Last access: Sep 2026].
14. U.S. Food and Drug Administration. Prescription Drug User Fee Act Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2023 Through 2027. Available from: https://www.fda.gov/media/151712/download. [Last access: Sep 2026].
15. U.S. Food and Drug Administration. PDUFA VII: Fiscal Years 2023-2027. Available from: https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vii-fiscal-years-2023-2027. [Last access: Sep 2026].
16. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated Approval and Expedited Programs for Serious Conditions. Guidance for Industry. Available from: https://www.fda.gov/media/191112/download?attachment. [Last access: Sep 2026].
17. U.S. Food and Drug Administration. Complete Response Letters Database. Available from: https://open.fda.gov/apis/transparency/completeresponseletters/. [Last access: Sep 2026].
18. U.S. Food and Drug Administration. Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee. Available from: https://www.fda.gov/advisory-committees/blood-vaccines-and-other-biologics/cellular-tissue-and-gene-therapies-advisory-committee. [Last access: Sep 2026].

19. U.S. Food and Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, and Priority Review. Available from: https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review. [Last access: Sep 2026].

20. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated Approval Program. Available from: https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program. [Last access: Sep 2026].

21. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated Approval and Considerations for Determining Whether a Confirmatory Trial Is Underway. Avai-lable from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/accelerated-approval-and-considerations-determining-whether-confirmatory-trial-underway. [Last access: Sep 2026].

22. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated Approval and Expedited Programs for Serious Conditions. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/accelerated-approval-expedited-program-serious-conditions. [Last ac-cess: Sep 2026].

23. U.S. Food and Drug Administration. Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation. [Last access: Sep 2026].

24. U.S. Food and Drug Administration. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions-0. [Last access: Sep 2026].

25. U.S. Food and Drug Administration. Establishment of the Office of Therapeutic Products. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/establishment-office-therapeutic-products. [Last access: Sep 2026].

26. U.S. Food and Drug Administration. Interactions With the Office of Therapeutic Products. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/interactions-office-therapeutic-products. [Last access: Sep 2026].

27. U.S. Food and Drug Administration. What Is Gene Therapy? Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy. [Last access: Sep 2026].

28. U.S. Food and Drug Administration. Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Mani-pulation and Homologous Use. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/regulatory-considerations-human-cells-tissues-and-cellular-and-tissue-based-products-minimal. [Last access: Sep 2026].

29. U.S. Food and Drug Administration. Framework for the Regulation of Regenerative Medicine Products. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/framework-regulation-regenerative-medicine-products. [Last access: Sep 2026].

30. U.S. Food and Drug Administration. Innovative Designs for Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products for Small Populations. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/innovative-designs-clinical-trials-cellular-and-gene-therapy-products-small-populations. [Last access: Sep 2026].

31. U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Use of a Plausible Mechanism Framework to Develop Individualized Therapies Targe-ting Specific Variants. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-plausible-mechanism-framework-develop-individualized-therapies-target-specific. [Last access: Sep 2026].

32. U.S. Food and Drug Administration. Safety Assessment of Genome Editing in Human Gene Therapy Products Using Next-Generation Sequencing. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-assessment-genome-editing-human-gene-therapy-products-using-next-generation-sequencing. [Last access: Sep 2026].

33. U.S. Food and Drug Administration. FDA Issues Draft Guidance to Help Accelerate Cell and Gene Therapies for Patients. 2025. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-draft-guidance-help-accelerate-cell-and-gene-therapies-patients. [Last access: Sep 2026].

34. U.S. Food and Drug Administration. Postapproval Methods to Capture Safety and Efficacy Data for Cell and Gene Therapy Products. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-methods-capture-safety-and-efficacy-data-cell-and-gene-therapy-products. [Last access: Sep 2026].

35. U.S. Food and Drug Administration. Frequently Asked Questions About Developing Potential Cellular and Gene Therapy Products. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-gui-

dance-documents/frequently-asked-questions-developing-potential-cellular-and-gene-therapy-products. [Last access: Sep 2026].

36. Costa MHG, Carrondo MJT, Alves PM, Serra M. Bridging process diversity in cell therapies toward standardization of manufacturing workflows. Cytotherapy. 2026;28(5):102041.

37. BioPharm International. Addressing Performance, Scalability, and Regulatory Challenges to Accelerate Cell Therapy Manufacturing. 2026. Available from: https://www.biopharminternational.com/view/addressing-performance-scalability-and-regulatory-challenges-to-accelerate-cell-therapy-manufacturing. [Last access: Sep 2026].

38. Francis N, et al. Scaling up pluripotent stem cell-based therapies: considerations, current challenges and emerging technologies. Cytotherapy. 2025;27(9):1031-1042.

39. Fury B, Bauer G. GMP manufacturing of cell and gene therapy products: Challenges, opportunities, and pathways forward. Mol Ther. 2025;33(5):1886-1888.

40. Van Isterdael C, et al. Why advanced therapy medicinal products struggle in clinical translation: an in-depth analysis of developmental challenges in the EU. Front Med. 2026;13:1839531.

CAPITOLO 6

SINTESI DEL QUADRO LEGISLATIVO EUROPEO E INDIRIZZI DELLA POLITICA NAZIONALE

6 • SINTESI DEL QUADRO LEGISLATIVO EUROPEO E INDIRIZZI DELLA POLITICA NAZIONALE

La disciplina specifica degli ATMP trova fondamento nel quadro normativo europeo, in particolare nel Regolamento (CE) n. 1394/2007 [1]. A tale regolamento si affiancano oggi due processi di riforma particolarmente significativi: la revisione della legislazione farmaceutica europea, nell'ambito della nuova strategia farmaceutica dell'Unione introdotta tramite le proposte di direttiva COM(2023) 192 e di regolamento COM(2023) 193 [2,3], e l'applicazione del Regolamento (UE) 2021/2282 sull'*Health Technology Assessment (HTA),* che introduce valutazioni cliniche congiunte a livello europeo, inizialmente proprio per medicinali oncologici e ATMP [4,5].

In Italia, il dibattito politico si concentra, al netto dell'importanza intrinseca di questo tipo di tecnologia e innovazione, sul rendere gli ATMP sostenibili per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) da un punto di vista economico-finanziario e la necessità di trattare alcune terapie avanzate non solo come spesa corrente ma come investimento in salute. In questo contesto si inseriscono le iniziative parlamentari, politiche e legislative che impegnano il Governo a disciplinare la materia, tra cui gli Ordini del Giorno presentati alle Aule in occasione delle discussioni parlamentari; atti di sindacato ispettivo come Interrogazioni, Interpellanze, fino a Disegni di Legge orientati a valorizzare la specificità delle terapie avanzate e a proporre una diversa lettura della loro copertura finanziaria.

6.1 • L'*ENVIRONMENT* LEGISLATIVO IN UNIONE EUROPEA: il Regolamento (CE) n. 1394/2007 come fondamento della disciplina degli ATMP

Il **Regolamento (CE) n. 1394/2007** rappresenta il pilastro della regolamentazione dei prodotti medicinali per terapie avanzate. La sua adozione ha risposto all'esigenza di creare una cornice normativa comune per prodotti che non potevano essere adeguatamente regolati attraverso le sole disposizioni generali applicabili ai medicinali per uso umano [1].

Il regolamento definisce le principali categorie di ATMP, e tale classificazione è rilevante non solo sul piano terminologico, ma anche perché determina il percorso regolatorio, i requisiti di qualità, le modalità di valutazione e il regime di sorveglianza post-autorizzativa.

Il Regolamento 1394/2007 prevede che l'autorizzazione di queste tecnologie sanitarie si attui attraverso la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio, da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) che, in caso di esito positivo, rilasci un'autorizzazione valida in tutti gli Stati membri.

Il regolamento ha inoltre istituito presso EMA il *Committee for Advanced Therapies* (CAT) comitato scientifico dedicato alla valutazione degli ATMP, il quale svolge un ruolo centrale riunendo competenze specialistiche in ambiti quali biologia cellulare, medicina rigenerativa, terapia genica, immunologia, ingegneria tissutale, qualità farmaceutica, clinica specialistica e gestione del rischio. Il regolamento disciplina inoltre anche la tracciabilità degli ATMP e prevede la cosiddetta *"Hospital exemption"*, la quale autorizza l'uso di ATMP preparati su base non routinaria, secondo standard di qualità, utilizzati all'interno dello stesso Stato membro, in ambiente ospedaliero e sotto la responsabilità di un medico, per soddisfare esigenze individuali di un determinato paziente [6].

Nel complesso, il Regolamento 1394/2007 ha permesso di costruire una base comune europea per gli ATMP. Tuttavia, l'esperienza applicativa ha evidenziato un limite strutturale: l'autorizzazione centralizzata è condizione necessaria, ma non sufficiente, per garantire l'accesso effettivo dei pazienti. Dopo l'autorizzazione EMA, le decisioni su prezzo, rimborso, organizzazione dei centri, percorsi di presa in carico e sostenibilità restano prevalentemente nazionali, come per le altre tecnologie sanitarie [7,8].

Inoltre, nel 2021 i Deputati della S&D hanno presentato l'interrogazione a risposta scritta n. E-002940/2021 sulla revisione del quadro dell'UE in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera, la quale chiedeva di migliorare l'uso del regolamento (CE) n. 883/2004 relativo al coordinamento dei sistemi di sicurezza sociale in quanto unica via per i trattamenti ATMP transfrontalieri in caso di malattie geniche gravi e rare. L'allora Commissaria per la salute e la sicurezza alimentare Stella Kyriakides, rispondendo, ha affermato che sarà valutata la coerenza della Direttiva 2011/24/UE sull'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera con il regolamento in questione [9].

6.2 • LA RIFORMA DELLA LEGISLAZIONE FARMACEUTICA NEL QUADRO DELLA NUOVA STRATEGIA FARMACEUTICA EUROPEA: gli ATMP nelle proposte di direttiva COM(2023) 192 e di regolamento COM(2023) 193

Attualmente, l'Unione Europea sta modificando la propria strategia farmaceutica discutendo una riforma della legislazione farmaceutica, finalizzata ad aggiornare il quadro normativo, rafforzare la competitività dell'ecosistema farmaceutico europeo, migliorare l'accesso ai medicinali, prevenire e gestire le carenze e incentivare l'innovazione nelle aree di maggiore bisogno terapeutico. In particolare, tale riforma è contenuta nelle **proposte di direttiva COM(2023) 192** e di **regolamento COM(2023) 193** [3]. Attualmente, la riforma è in avanzata fase di discussione. A seguito dell'accordo politico provvisorio raggiunto nel 2025 tra il Consiglio dell'Unione Europea e il Parlamento europeo in qualità di co-legislatori, il Consiglio UE ha adottato la sua posizione in prima lettura lo scorso 28 settembre 2026; resta invece ancora da completare l'iter legislativo da parte del Parlamento europeo. La riforma entrerà ufficialmente in vigore a seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea [10].

Per gli ATMP tale riforma assume un significato particolare, dal momento che in questo campo sono evidenti diverse tensioni in termini regolatori e di accesso. Infatti, da un lato l'Europa dispone di un sistema scientifico e regolatorio avanzato, di centri clinici di eccellenza, di reti di ricerca e di competenze industriali di alto livello. Dall'altro, lo sviluppo e l'accesso agli ATMP restano condizionati da complessità produttive, incertezze cliniche al momento dell'autorizzazione, costi elevati, differenze tra Paesi e difficoltà nella raccolta di dati di lungo periodo.

Un primo obiettivo della riforma riguarda il rafforzamento dell'innovazione, soprattutto in aree caratterizzate da un importante bisogno terapeutico insoddisfatto, come nel caso degli ATMP, che in maggioranza vengono sviluppati con l'obiettivo di gestire patologie rare o ultra-rare. In questi casi, i *dossier* autorizzativi possono basarsi su studi con pochi pazienti, *follow-up* ancora incompleti

o *endpoint* intermedi, implicando un livello di incertezza che deve essere gestito attraverso strumenti regolatori e valutativi adeguati. In questa prospettiva, assumono rilevanza strumenti come i *Scientific Advice (SA)* che EMA fornisce agli sviluppatori in fase autorizzativa, le *Joint Scientific Consultation (JSC)* che valutano l'efficacia e la sicurezza delle tecnologie sanitarie, procedure di autorizzazione accelerate o condizionate, obblighi post-autorizzativi e raccolta sistematica di *real-world data*. L'obiettivo è rendere il sistema capace di valutare l'innovazione in contesti nei quali i modelli tradizionali di generazione dell'evidenza non sono sempre pienamente applicabili.

Un secondo obiettivo della riforma riguarda la riduzione delle disuguaglianze di accesso tra Stati membri. Nel caso degli ATMP, tale obiettivo assume un'importanza ancora maggiore rispetto ad altre tecnologie, dal momento che interessano pazienti affetti potenzialmente da patologie gravi e tempo-dipendenti.

Un terzo elemento riguarda la resilienza delle catene produttive e l'autonomia strategica europea. Gli ATMP possono dipendere da tecnologie, piattaforme, vettori virali, materiali biologici, reagenti e capacità produttive altamente specialistiche. Infatti, rafforzare la capacità europea di sviluppare, produrre e distribuire terapie avanzate può contribuire alla competitività dell'Unione e alla sicurezza di accesso alle cure. Nel contesto più ampio della riforma farmaceutica europea si inserisce anche il cosiddetto *Critical Medicine Act* (proposta legislativa 2025/0102/(COD)) approvato dal Parlamento Europeo all'inizio del 2026 e in attesa del raggiungimento dell'accordo definitivo tra Parlamento e Consiglio dell'Unione Europea per l'adozione definitiva. L'obiettivo è ridurre la dipendenza dell'Unione Europea da Paesi terzi nella produzione di principi attivi e in relazione alle catene di fornitura maggiormente critiche e, in relazione agli ATMP, definire misure mirate per favorire lo sviluppo e la produzione su larga scala di queste tecnologie, nonché introdurre modelli di rimborso pluriennali basati sugli esiti clinici (*payment-at-result*) per facilitare l'accesso alle stesse [11].

Inoltre, il regolamento COM(2023) 193 prevede una razionalizzazione della struttura dei comitati scientifici dell'EMA al fine di ottimizzare il funzionamento e l'efficienza del sistema normativo. Una volta divenute applicabili le relative disposizioni, il nuovo regolamento comporterebbe anche la soppressione del CAT quale comitato scientifico autonomo. La valutazione degli ATMP verrebbe integrata nelle attività del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), mentre le competenze specialistiche maturate nell'ambito del CAT sarebbero mantenute attraverso gruppi di lavoro, *working party*, gruppi consultivi e *pool* di esperti chiamati a supportare il CHMP e il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), secondo le rispettive funzioni.

La riforma della legislazione farmaceutica europea, quindi, non riguarda gli ATMP soltanto in modo indiretto, ma può incidere sul ciclo di vita complessivo di queste terapie. La sua efficacia dipenderà dalla capacità di collegare regolazione, HTA, rimborso e *governance* dei dati in un disegno coerente.

6.3 • IL REGOLAMENTO HTA (UE) 2021/2282 E LE *JOINT CLINICAL ASSESSMENT*

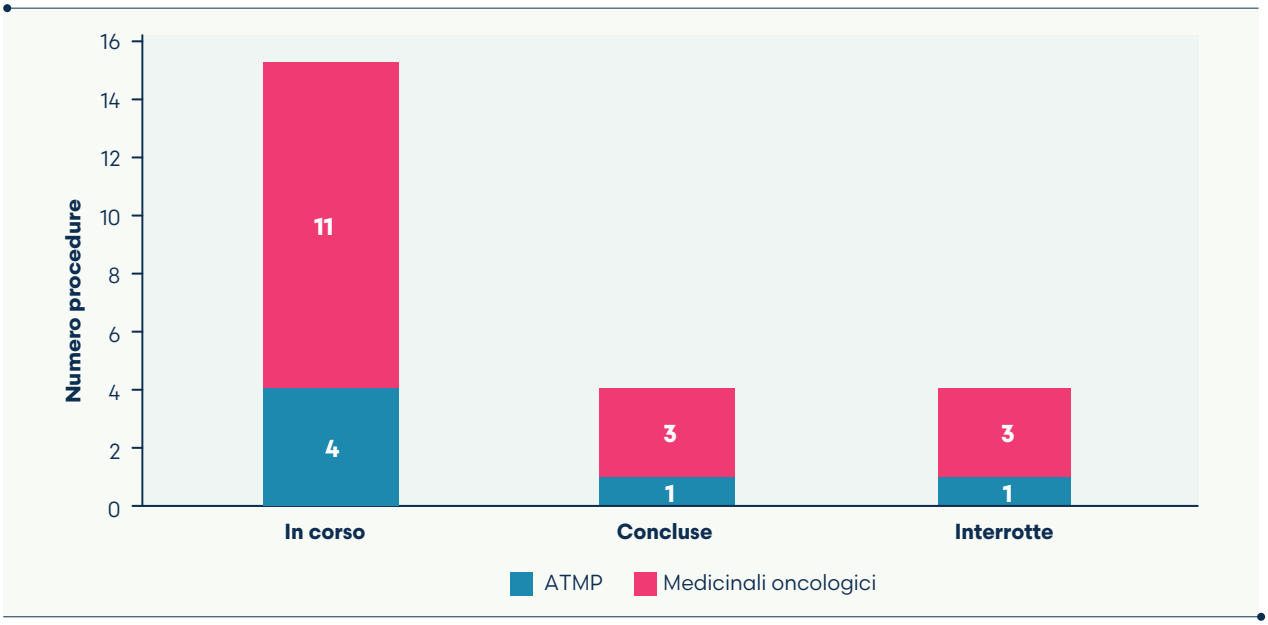
A partire dal 2025, agli ATMP e ai medicinali oncologici, si applica anche il **Regolamento (UE) 2021/2282 sull'*Health Technology Assessment*** [4,5]. Esso istituisce un quadro permanente di cooperazione tra Stati membri in materia di valutazione delle tecnologie sanitarie e introduce le ***Joint Clinical Assessment*** (JCA) ossia valutazioni cliniche comparative congiunte condotte a livello europeo, con l'obiettivo di ridurre le duplicazioni tra Paesi, migliorare la qualità delle valutazioni e fornire una base scientifica comune per le successive decisioni nazionali, pur non centralizzando le decisioni su prezzo e rimborso [12]. Le valutazioni avviate nell'ambito del nuovo sistema europeo di JCA consentono una prima descrizione delle tipologie di tecnologie interessate dal Regolamento HTA (**FIGURA 6.1**). Alla data di settembre 2026, delle quindici valutazioni in corso presso l'*Health Technology Assessment Coordination Group* (HTACG), quattro riguardano ATMP e undici medicinali oncologici. Tra le quattro valutazioni concluse dall'avvio del sistema, una ha riguardato un ATMP e tre medicinali oncologici; analogamente, tra le quattro procedure interrotte, una ha interessato un ATMP e tre medicinali oncologici. Complessivamente, considerando le valutazioni concluse, in corso e interrotte (n=23), sei hanno riguardato o riguardano ATMP (26,1%), mentre le restanti diciassette (73,9%) riguardano medicinali oncologici.

Per gli ATMP, le JCA possono rappresentare uno strumento particolarmente utile. Le terapie avanzate arrivano spesso alla fase autorizzativa con evidenze promettenti, ma non sempre mature. La numerosità dei pazienti può essere ridotta; il *follow-up* può non essere ancora sufficiente per misurare la durata del beneficio; i comparatori possono essere difficili da definire; gli *endpoint* possono essere surrogati o compositi. In questo contesto, una valutazione clinica comparativa congiunta può contribuire a costruire un'interpretazione condivisa del beneficio terapeutico, dell'incertezza residua e del fabbisogno di evidenze successive.

Tale modello, oltre a benefici significativi, presenta anche rischi di implementazione. Se le valutazioni europee saranno effettivamente integrate nei processi nazionali, potranno accelerare l'accesso, ridurre le duplicazioni e aumentare la prevedibilità per aziende, autorità e pazienti. Se invece saranno percepite come un livello aggiuntivo rispetto a valutazioni nazionali sostanzialmente immutate, il rischio sarà quello di aumentare il carico procedurale senza benefici proporzionati.

In conclusione, il Regolamento HTA apre la strada all'inclusione dei domini sociali ed etici nella valutazione delle componenti cliniche ed economiche delle tecnologie nel quadro della concessione della rimborsabilità nazionale. Questa metodologia però non risolve il problema dell'allocazione delle risorse e della sostenibilità di tecnologie come gli ATMP per il Governo. In questo senso, infatti, si rende necessario un impianto legislativo differente e più ampio rispetto a quello attuale che punti a rendere strutturale la sostenibilità di queste tecnologie.

FIGURA 6.1 • Numero di valutazioni JCA per stato procedurale (cut-off settembre 2026)



6.4 • L'*ENVIRONMENT* NORMATIVO IN ITALIA E L'INTERESSE DELLA POLITICA NAZIONALE PER GLI ATMP

Nel recente passato, l'impegno dell'Agenzia Italiana del Farmaco e del Ministero della Salute nel campo degli ATMP ha spinto forze politiche appartenenti all'intero arco parlamentare a sviluppare interesse verso il tema. Tale interesse si è tradotto nello sviluppo di un filone di pensiero specificamente dedicato ai modelli di investimento e sostenibilità degli ATMP, concretizzato nella presentazione di diversi atti legislativi sia alla Camera che al Senato.

Infatti, nel corso della XVIII Legislatura (2018-2022) sono stati presentati due Ordini del Giorno in occasione della discussione della Legge di Bilancio 2022, per i quali entrambe le presentatrici hanno rinunciato alla votazione. La Deputata leghista Rossana Boldi ha presentato il numero 9/03424/072, nel quale si chiedeva di valutare l'opportunità di adottare iniziative volte a garantire l'accesso rapido e sostenibile ai farmaci orfani e alle terapie avanzate, anche attraverso l'implementazione di soluzioni contabili innovative, modelli di pagamento pluriannuali, frazionati e rateizzabili nel tempo, e sistemi di condivisione del rischio tra SSN e aziende produttrici. La Deputata di Italia Viva Lisa Noja ha invece presentato il numero 9/03424/137, il quale chiedeva al Governo di valutare l'opportunità di introdurre sistemi innovativi di pagamento che prevedessero l'assunzione dell'impegno della spesa per l'acquisto di medicinali per terapie avanzate, al fine di garantire l'accesso all'innovazione al più ampio numero possibile di pazienti [13].

Nel corso della XIX Legislatura (2022-oggi), l'attenzione di diversi esponenti del Parlamento sul tema è cresciuta rispetto al passato. In occasione della discussione della Legge di Bilancio 2022 sono stati presentati gli Ordini del Giorno 9/00643-bis-AR/023 della Deputata leghista Vanessa Cattoi, 0/00442/002/10 della Senatrice pentastellata Elisa Pirro, 0/00442/069/05 del Senatore del Partito Democratico Daniele Manca, i quali hanno chiesto l'istituzione di un tavolo interministeriale per l'individuazione di modelli di finanziamento e pagamento delle terapie avanzate.

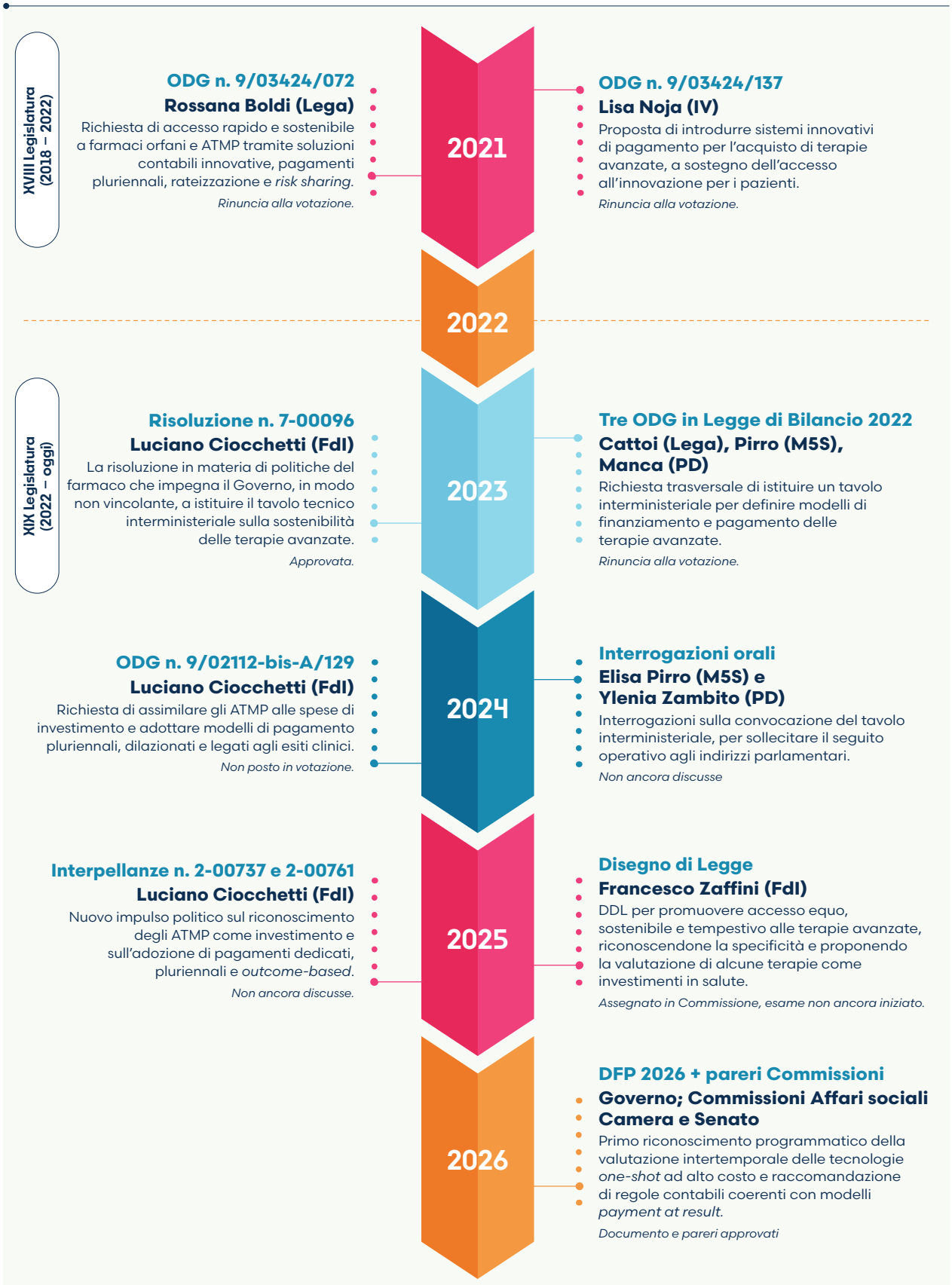
Durante l'attuale legislatura sono stati presentati anche alcuni atti di sindacato ispettivo. Ad esempio, nel giugno 2023 è stata approvata la risoluzione n. 7-00096 presentata dal Vicepresidente della XII Commissione Affari Sociali della Camera Onorevole Luciano Ciocchetti in materia di politiche del farmaco, la quale impegna in modo non vincolante il Governo, ad istituire il Tavolo tecnico interministeriale per la sostenibilità delle terapie avanzate. Inoltre, rispettivamente nel febbraio 2024 e nell'agosto 2024, le Senatrici Elisa Pirro (M5S) e Ylenia Zambito (PD) hanno presentato le interrogazioni a risposta orale n. 3-00928 e n. 3-01312 sulla convocazione del tavolo interministeriale sulle terapie avanzate. Infine, il Vicepresidente Ciocchetti è tornato ad interessarsi al tema chiedendo, in particolare, l'assimilazione degli ATMP alle spese di investimento e l'adozione di modelli pluriennali di pagamento dedicati, dilazionati e condizionati dai risultati clinici, presentando in occasione della discussione della Legge di Bilancio 2025 l'Ordine del Giorno 9/02112-bis-A/129, non posto in votazione, e nel dicembre 2025 e nel gennaio 2026 le interpellanze n. 2-00737 e n. 2-00761, non ancora discusse [13, 14].

Inoltre, nell'ottobre 2025 il Presidente della 10ª Commissione Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale del Senato della Repubblica Sen. Francesco Zaffini (Fratelli d'Italia) ha presentato un Disegno di Legge a sua prima firma recante "Disposizioni per la promozione dell'accesso equo, sostenibile e tempestivo alle terapie avanzate e per il rafforzamento della ricerca, dello sviluppo e della produzione nazionale di farmaci", il quale propone di riconoscere la specificità degli ATMP e di valutare alcune terapie avanzate come investimenti in salute, piuttosto che come semplice spesa corrente [15]. Esso, infatti, vuole porre una questione di sistema. Gli ATMP non possono essere governati esclusivamente con strumenti pensati per medicinali tradizionali e per logiche di spesa annuale. Essi richiedono una visione intertemporale del valore, nella quale il costo iniziale sia valutato alla luce dei benefici clinici, economici e sociali generati nel tempo.

Nell'aprile 2026, è stato fatto un primo passo verso il riconoscimento degli ATMP come spesa per investimenti. Infatti, nel Documento di Finanza Pubblica (DFP) 2026 si afferma che, nel caso di tecnologie *one-shot* a elevato costo unitario, gli sviluppi dati dalla combinazione tra medicina di precisione e innovazione digitale evidenziano come l'effetto economico dipenda soltanto dal miglioramento medio degli esiti, ma anche da una migliore stratificazione del rischio, dalla riduzione di falsi positivi e falsi negativi, dalla diminuzione dei casi di mancata risposta e dal contenimento degli eventi ad alta intensità di spesa. In occasione della discussione del DFP in Parlamento, le due Commissioni Affari sociali di Camera e Senato hanno espresso pareri favorevoli raccomandando che si dia seguito all'indirizzo specifico contenuto nel Documento sulla valutazione intertemporale della spesa sanitaria, introducendo regole contabili appropriate che, coerentemente con modelli negoziali di *payment at result* che AIFA può concordare per l'acquisto delle terapie avanzate *one-shot*, consentano di distribuire l'esborso pubblico lungo l'orizzonte temporale dei benefici clinici effettivamente prodotti dal trattamento, in coerenza con le nuove regole di *governance* economica europea, superando così la logica del solo anno di spesa nella programmazione relativa all'acquisto di tecnologie sanitarie altamente innovative e avanzate [16].

Alla luce del contesto politico e legislativo delineato è fondamentale mantenere il tema degli ATMP al centro del dibattito e promuovere la discussione e l'approvazione delle norme programmatiche attualmente mancanti e dei relativi decreti attuativi, in quanto atti fondamentali per l'implementazione fattiva della legislazione, volta, in ultimo, all'istituzione di un sistema che permetta un migliore accesso alle terapie avanzate.

FIGURA 6.2 • *Timeline* delle principali iniziative politiche sugli ATMP in Italia



Acronimi: DDL: Disegno di Legge; **DFP:** Documento di Finanza Pubblica; **M5S:** Movimento 5 Stelle; **ODG:** Ordine del Giorno; **PD:** Partito Democratico; **IV:** Italia Viva; **FdI:** Fratelli d'Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. 2007. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/eng. [Last access: Jul 2026].
2. European Commission. Reform of the EU pharmaceutical legislation. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en. [Last access: Jul 2026].
3. European Commission. Proposal for a Directive COM(2023) 192 and Proposal for a Regulation COM(2023) 193 reforming the EU pharmaceutical legislation. 2023. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:52023PC0192; https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:52023PC0193. [Last access: Jul 2026].
4. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment. 2021. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R2282. [Last access: Jul 2026].
5. European Commission. Health Technology Assessment. Available from: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment_en. [Last access: Jul 2026].
6. European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products and Committee for Advanced Therapies (CAT). Available from: https://www.ema.europa.eu/. [Last access: Jul 2026].
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Prezzi e rimborso dei medicinali. Available from: https://www.aifa.gov.it/prezzi-e-rimborso. [Last access: Jul 2026].
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Registri di monitoraggio e governance dei farmaci soggetti a monitoraggio. Available from: https://www.aifa.gov.it/. [Last access: Jul 2026].
9. European Parliament. Parliamentary questions database. Available from: https://www.europarl.europa.eu/plenary/it/parliamentary-questions.html#sidesForm. [Last access: Jul 2026].
10. Council of the EU. Press release "'Pharmapackage': Council adopts new rules for a fairer and more competitive EU pharmaceutical sector". Available from: https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2026/09/28/pharma-package-council-adopts-new-rules-for-a-fairer-and-more-competitive-eu-pharmaceutical-sector/ [Last Access: Oct. 2026].
11. European Commission. Critical Medicines Act: legislative proposal 2025/0102 (COD). 2025. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/critical-medicines-act_en. [Last access: Jul 2026].
12. European Commission. Joint clinical assessments for medicinal products. Available from: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/implementation-regulation-health-technology-assessment/joint-clinical-assessments-medicinal-products_en [Last Access: Oct. 2026].
13. Camera dei deputati. Banca dati del sindacato ispettivo di Camera e Senato. Available from: https://aic.camera.it/aic/search.html. [Last access: Jul 2026].
14. Senato della Repubblica. Documentazione e lavori parlamentari su sostenibilita, innovazione e terapie avanzate. Available from: https://www.senato.it/. [Last access: Jul 2026].
15. Senato della Repubblica. Disegno di Legge, Atto Senato n. 1691. Disposizioni per la promozione dell'accesso equo, sostenibile e tempestivo alle terapie avanzate e per il rafforzamento della ricerca, dello sviluppo e della produzione nazionale di farmaci. Available from: https://www.senato.it/leggi-e-documenti/disegni-di-legge/scheda-ddl?tab=datiGenerali&did=59657 [Last access: Oct 2026].
16. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Documento di Finanza Pubblica 2026. Available from: https://www.dt.mef.gov.it/export/sites/sitodt/modules/documenti_it/analisi_progammazione/documenti_programmatici/dfp_2026/1.DFP_2026_FILE-UNICO.pdf. [Last access: Jul 2026].

CAPITOLO 7

SPESA E CONSUMO DELLE TERAPIE AVANZATE IN ITALIA

Dati da Rapporto OsMed 2025

7 • SPESA E CONSUMO DELLE TERAPIE AVANZATE IN ITALIA
Dati da Rapporto OsMed 2025

Al fine di fornire una base informativa nazionale omogenea e aggiornata per le successive valutazioni sulla programmazione e sulla sostenibilità degli ATMP, il capitolo sintetizza i principali dati di spesa e consumo pubblicati nel Rapporto "L'uso dei Farmaci in Italia" – Rapporto OsMed 2025, pubblicato ad Agosto 2026 [1]. I dati sono accompagnati da una lettura orientata a evidenziare l'evoluzione del mercato, la distribuzione territoriale dell'utilizzo e alcuni elementi rilevanti per la programmazione finanziaria e organizzativa.

7.1 • *TREND* DI SPESA E CONSUMI

Nel periodo 2019-2025 si osserva una crescita costante e significativa dell'utilizzo delle terapie avanzate in Italia, sia in termini di spesa sia di consumi, in parallelo all'aumento del numero di terapie disponibili. Dei 15 ATMP disponibili nel periodo analizzato, 13 hanno registrato almeno una movimentazione, mentre non risultano consumi per Strimvelis e Casgevy (**TABELLA 7.1**).

La spesa complessiva è aumentata da 1,38 milioni di euro nel 2019 a 222,6 milioni di euro nel 2025, raggiungendo l'1,27% della spesa farmaceutica per acquisti diretti. Parallelamente, i consumi sono passati da 14 nel 2019 a 1.195 confezioni nel 2025, con una crescita del 17,6% rispetto al 2024 (**TABELLA 7.2**).

L'incremento è riconducibile principalmente:

- all'introduzione di nuove CAR-T, tra cui Abecma e Breyanzi;
- all'arrivo di nuove terapie geniche, come Roctavian, Upstaza e Libmeldy;
- alle estensioni di indicazione di CAR-T già presenti sul mercato, in particolare Kymriah, Yescarta e Tecartus.

Il costo medio per confezione ha mostrato una marcata variabilità nel periodo considerato, raggiungendo un picco di circa 272.000 euro nel 2023, per poi stabilizzarsi intorno ai 190.000 euro nel biennio 2024-2025 (**TABELLE 7.2** e **7.3**). Trattandosi di un valore medio aggregato, il suo andamento può essere influenzato da diversi fattori, tra cui la variazione del mix di ATMP movimentati nei diversi anni. Nel complesso, il quadro nazionale evidenzia una progressiva espansione degli ATMP, con un mercato ancora dominato dalle CAR-T ma caratterizzato da un contributo crescente delle terapie geniche per malattie rare. Permangono inoltre marcate eterogeneità regionali. Si segnala che la distribuzione regionale deve essere tuttavia interpretata con cautela, poiché la spesa e i consumi sono attribuiti alla Regione in cui è localizzata la struttura sanitaria acquirente o erogatrice, e non alla Regione di residenza del paziente. I dati possono pertanto riflettere la concentrazione dei centri autorizzati alla prescrizione e somministrazione degli ATMP nonché i flussi di mobilità sanitaria interregionale.

Le CAR-T si confermano la principale categoria di ATMP del mercato italiano:

- 149,3 milioni di euro di spesa nel 2025 (67,1% del totale);
- 784 confezioni (65,6% dei consumi complessivi).

Questo dato conferma il ruolo centrale dell'oncoematologia nel mercato delle terapie avanzate, sebbene stia emergendo un contributo crescente delle terapie geniche per malattie rare non oncologiche.

Tra le CAR-T, i maggiori contributi alla spesa derivano da:

- Yescarta (axicabtagene ciloleucel) – 72,7 milioni €
- Abecma (idecabtagene vicleucel) – 23,4 milioni €
- Tecartus (brexucabtagene autoleucel) – 22,5 milioni €
- Kymriah (tisagenlecleucel) – 21,5 milioni €
- Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) – 9,2 milioni €

Tra gli altri ATMP, la spesa è stata trainata principalmente da:

- Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) – 52,2 milioni €
- Roctavian (valoctocogene roxaparvovec) – 8 milioni €
- Upstaza (eladocagene exuparvovec) – 7,1 milioni €
- Hemgenix (etranacogene dezaparvovec) – 4 milioni €

Soffermandosi sulla distribuzione geografica, nel 2025 il Nord Italia continua a rappresentare il principale polo di utilizzo degli ATMP (**TABELLA 7.4**), con una spesa pari a 113,5 milioni di euro, corrispondente al 51% del totale nazionale, e 639 confezioni movimentate.
I tassi di crescita più elevati, tuttavia, sono stati registrati nel Centro e nel Sud, suggerendo una progressiva diffusione delle terapie avanzate sul territorio nazionale, pur permanendo importanti differenze regionali legate alla presenza dei centri autorizzati (**TABELLA 7.5**) ed alla tipologia di ATMP. I consumi relativi a CAR-T infatti risultano distribuiti sul territorio, mentre per le terapie geniche non CAR-T si evidenzia una concentrazione in alcune regioni (in particolare Emilia-Romagna, Lombardia e a seguire Toscana, Sicilia, Campania e Puglia).

Alla luce degli scenari presentati, si sottolinea infine come i dati di spesa e consumo disponibili si riferiscano agli acquisti di ATMP registrati dalle strutture sanitarie pubbliche e debbano pertanto essere interpretati considerando le specifiche modalità di finanziamento dei trattamenti. Ad esempio, durante il periodo di riconoscimento dell'innovatività, gli acquisti effettuati dalle strutture sanitarie pubbliche possono includere anche trattamenti erogati presso strutture private accreditate, mentre alla scadenza dell'innovatività tale meccanismo non è più applicato, con possibili effetti sulla rilevazione dei volumi e della spesa nel tempo. Inoltre, le informazioni disponibili non consentono di distinguere l'eventuale contributo di specifici strumenti di finanziamento, quali fondi dedicati o altre modalità di remunerazione previste a livello regionale, alla spesa osservata per gli ATMP. In tale prospettiva, ulteriori approfondimenti potrebbero contribuire a comprendere meglio il ruolo delle diverse modalità di copertura e remunerazione nell'interpretazione dei trend di utilizzo e spesa degli ATMP.

TABELLA 7.1 • Movimentazioni nel flusso della tracciabilità del farmaco delle terapie avanzate rimborsate in Italia nel periodo 2019-2025 *(Corrispondente alla tabella 5.1.7 riportata a pagina 374 del Rapporto "L'uso dei Farmaci in Italia – Anno 2025")* [1]

Nome specialità	Principio attivo	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Abecma	idecabtagene vicleucel							
Breyanzi	lisocabtagene maraleucel							
Ebvallo	tabelecleucel							
Hemgenix	etranacogene dezaparvovec							
Holoclar	Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex vivo* contenenti cellule staminali							
Kymriah	tisagenlecleucel							
Libmeldy	atidarsagene autotemcel							
Luxturna	voretigene neparvovec							
Roctavian	valoctocogene roxaparvovec							
Tecartus	brexucabtagene autoleucel							
Upstaza	eladocagene exuparvovec							
Yescarta	axicabtagene ciloleucel							
Zolgensma	onasemnogene abeparvovec							
N.	**13**	**2**	**3**	**5**	**6**	**6**	**10**	**11**

Nota: Non sono riportate la specialità Strimvelis in quanto commercializzato, ma non rilevato nel flusso della Tracciabilità del Farmaco e Casgevy non ha registrato movimentazioni nel periodo 2019-2025, essendo stata pubblicata la determina di rimborsabilità ad ottobre 2025.

TABELLA 7.2 • Spesa e consumo delle terapie avanzate acquistate dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2019-2025 *(Corrispondente alla tabella 5.1.8 riportata a pagina 375 del Rapporto "L'uso dei Farmaci in Italia – Anno 2025")* [1]

Anno	N. principi attivi	Spesa				Consumi		Costo medio per confezione	
		Totale (milioni di euro)	Δ% anno precedente	Inc % su acquisti diretti*	pro capite (euro)	Confezioni (N.)	Δ% anno precedente	Costo (euro)	% anno precedente
2019	2	1,38	-	0,01	0,02	14	-	98.559	-
2020	3	16,68	>100	0,13	0,28	140	>100	119.133	20,9
2021	5	73,54	>100	0,58	1,24	339	>100	216.918	82,1
2022	6	85,72	16,6	0,62	1,45	405	19,5	211.646	-2,4
2023	6	121,39	41,6	0,81	2,06	446	10,1	272.185	28,6
2024	10	194,48	60,2	1,17	3,30	1.016	>100	191.415	-29,7
2025	11	222,60	14,5	1,27	3,78	1.195	17,6	186.278	-2,7

*Totale degli acquisti diretti per i farmaci di classe A e H

TABELLA 7.3 • Spesa e consumo delle terapie avanzate acquistate dalle strutture sanitarie pubbliche per Regione nel 2025 *(Corrispondente alla tabella 5.1.9 riportata a pagina 376 del Rapporto "L'uso dei Farmaci in Italia – Anno 2025")* [1]

Regione	Spesa				Consumi		Costo medio per confezione	
	Totale (milioni di euro)	Δ% 25-24	Inc % su acquisti diretti*	pro capite (euro)	Confezioni (N.)	Δ% 25-24	Costo (euro)	Δ% 25-24
Piemonte	18,4	19,2	1,48	4,17	70	-1,4	262.910	20,9
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-	-
Lombardia	49,1	1,4	1,91	4,97	216	-25,0	227.216	35,3
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-	-	-	-
Veneto	15,1	-12,2	1,14	3,08	63	-30,0	238.932	25,5
Friuli VG	8,8	42,0	2,34	7,02	47	74,1	187.517	-18,5
Liguria	3,4	-32,5	0,69	2,12	17	-19,0	202.887	-16,6
Emilia R.	18,7	22,6	1,29	4,18	226	>100	82.850	-62,0
Toscana	15,8	27,9	1,40	4,17	97	98,0	163.140	-35,4
Umbria	4,4	23,8	1,63	4,98	20	17,6	221.753	5,3
Marche	4,4	>100	0,91	2,86	16	33,3	272.781	75,1
Lazio	22,8	17,0	1,31	4,03	87	16,0	262.035	0,9
Abruzzo	2,8	22,8	0,66	2,12	14	7,7	196.678	14,0
Molise	-	-	-	-	-	-	-	-
Campania	15,6	6,3	0,83	2,99	76	-49,7	205.433	111,3
Puglia	12,4	7,8	1,02	3,21	74	76,2	167.814	-38,8
Basilicata	1,3	-	0,77	2,32	1	-	1.256.438	-
Calabria	7,1	14,7	1,23	3,90	37	37,0	190.703	-16,3
Sicilia	20,0	33,7	1,50	4,28	125	98,4	159.713	-32,6
Sardegna	2,60	-	0,47	1,57	9	-	288.676	-
ITALIA	**222,6**	**14,5**	**1,27**	**3,78**	**1.195**	**17,6**	**186.278**	**-2,7**
NORD	113,5	5,6	1,46	4,10	639	12,7	177.655	-6,3
CENTRO	47,4	27,1	1,31	4,00	220	43,8	215.551	-11,6
SUD	61,7	24,3	0,99	3,18	336	13,5	183.510	9,5

*Totale degli acquisti diretti per i farmaci di classe A e H

TABELLA 7.4 • Spesa (milioni di euro) e consumi (confezioni) per tipologia di terapia avanzata per Regione nel 2025 *(Corrispondente alla tabella 5.1.10 riportata a pagina 377 del Rapporto "L'uso dei Farmaci in Italia – Anno 2025")* [1]

Regione	**Spesa** (milioni di euro)			**Consumi** (confezioni)		
	CAR-T	Non CAR-T	Totale	CAR-T	Non CAR-T	Totale
Piemonte	11,70	6,70	18,40	65	5	70
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-
Lombardia	27,42	21,66	49,08	140	76	216
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-	-
Veneto	12,05	3,01	15,05	61	2	63
Friuli VG	8,43	0,39	8,81	44	3	47
Liguria	2,88	0,57	3,45	17	0	17
Emilia R.	12,00	6,72	18,72	63	163	226
Toscana	10,27	5,56	15,82	52	45	97
Umbria	4,44	-	4,44	20		20
Marche	3,00	1,36	4,36	15	1	16
Lazio	14,28	8,52	22,80	82	5	87
Abruzzo	2,75	-	2,75	14		14
Molise	-	-	-	-	-	-
Campania	7,37	8,24	15,61	42	34	76
Puglia	7,19	5,23	12,42	42	32	74
Basilicata	0,00	1,26	1,26	-	1	1
Calabria	6,77	0,29	7,06	37	0	37
Sicilia	17,43	2,53	19,96	82	43	125
Sardegna	1,34	1,26	2,60	8	1	9
ITALIA	**149,32**	**73,29**	**222,60**	**784**	**411**	**1.195**
NORD	74,47	39,05	113,52	390	249	639
CENTRO	31,99	15,44	47,42	169	51	220
SUD	42,86	18,80	61,66	225	111	336

TABELLA 7.5 • Spesa (milioni di euro) delle terapie avanzate acquistate dalle strutture sanitarie pubbliche per medicinale e Regione nel 2025 (*Corrispondente alla tabella 5.1.11 riportata a pagina 378 del Rapporto "L'uso dei Farmaci in Italia – Anno 2025")* [1]

Regione	Onasemnogene abeparvovec	Tabelecleucel	Valoctocogene roxaparvovec	Voretigene neparvovec	Axicabtagene ciloleucel	Brexucabtagene autoleucel	Idecabtagene vicleucel	Lisocabtagene maraleucel	Tisagenlecleucel
Piemonte	6,70	-	-	-	4,78	0,96	2,97	1,03	1,97
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lombardia	15,59	0,30	1,22	0,54	13,30	4,07	5,09	0,82	4,14
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veneto	3,01	-	-	-	6,65	1,44	0,39	0,81	2,76
Friuli VG	0,29	0,10	-	-	3,32	0,96	2,95	0,21	0,98
Liguria	0,57	-	-	-	1,25	0,24	0,39	0,41	0,59
Emilia R.	2,90	0,10	3,72	-	4,78	1,44	2,35	2,05	1,38
Toscana	4,45	0,41	0,71	-	6,23	1,68	1,17	0,21	0,98
Umbria	-	-	-	-	1,66	1,20	-	-	1,58
Marche	1,36	-	-	-	2,29	0,72	-	-	-
Lazio	0,86	-	-	0,54	6,23	3,59	1,17	2,05	1,23
Abruzzo	-	-	-	-	1,87	0,69	-	-	0,20
Molise	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Campania	7,56	-	0,68	-	4,36	1,44	0,19	-	1,38
Puglia	4,55	-	0,68	-	4,99	0,24	0,78	-	1,18
Basilicata	1,26	-	-	-	-	-	-	-	-
Calabria	0,29	-	-	-	3,74	0,48	2,14	0,41	-
Sicilia	1,54	-	0,99	-	6,65	2,63	3,77	1,23	3,15
Sardegna	1,26	-	-	-	0,62	0,72	-	-	-
ITALIA	**52,17**	**0,91**	**8,00**	**1,07**	**72,72**	**22,48**	**23,36**	**9,24**	**21,52**
NORD	29,06	0,51	4,94	0,54	34,07	9,10	14,15	5,33	11,82
CENTRO	6,66	0,41	0,71	0,54	16,41	7,18	2,33	2,26	3,79
SUD	16,45	0,00	2,35	0,00	22,23	6,19	6,88	1,64	5,91

Exagamglogene autotemcel non risulta movimentato nel 2025; eladocagene exuparvovec è movimentato solo nel Lazio (7,1 mln); etranacogene dezaparvovec è movimentato solo in Lombardia (4,0 mln).

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2025. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2026. Available from: https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2025. [Last access Aug 26].

CAPITOLO 8

PROIEZIONE DI SPESA IN ITALIA - Aggiornamento (2027-2031)

8 • PROIEZIONE DI SPESA IN ITALIA - Aggiornamento (2027-2031)

La presente analisi aggiorna il modello di previsione dell'impatto sulla spesa farmaceutica degli ATMP sviluppato nelle precedenti edizioni del Report ATMP, al fine di stimare l'ordine di grandezza della potenziale spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel quinquennio 2027-2031, considerando sia gli ATMP già disponibili sia quelli identificati attraverso l'esercizio di ***Horizon Scanning*** e per i quali, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, si ritiene possibile un lancio in Italia entro l'orizzonte temporale considerato. I risultati devono essere interpretati come traiettorie plausibili di evoluzione della spesa e non come previsioni puntuali. L'analisi esplicita inoltre le principali fonti di incertezza e valuta la sensibilità dei risultati rispetto alle assunzioni adottate, al fine di offrire ai decisori una lettura trasparente e prudente delle stime.

L'analisi delle sperimentazioni cliniche presentata nel **CAPITOLO 2** delinea un panorama che si mantiene caratterizzato da un numero considerevole di terapie potenzialmente candidabili all'ingresso nella pratica clinica, ma anche da uno scenario sempre più articolato, che include sia terapie indirizzate a patologie che non sono ancora bersagli terapeutici di ATMP, sia tecnologie destinate a patologie già interessate dallo sviluppo di ATMP.

Proprio in considerazione dell'aumento delle terapie comprese nell'orizzonte quinquennale e della disponibilità di nuove informazioni sugli ATMP già identificati, il modello previsionale è soggetto di continui aggiornamenti anche metodologici volti a recepire l'esperienza maturata e le evidenze più recenti. I principali **aggiornamenti metodologici** riguardano:

- **maggiore granularità nella classificazione degli ATMP per patologia *target***, limitando, ove possibile, il ricorso a raggruppamenti che potrebbero ridurre la capacità del modello di differenziare le assunzioni cliniche, epidemiologiche ed economiche;
- **continua revisione delle stime della popolazione *target***, sulla base delle nuove informazioni disponibili, inclusi i criteri di eleggibilità adottati negli studi clinici e gli esiti delle sperimentazioni concluse e **dei tassi di trattamento**, calibrati in relazione al contesto assistenziale, alla gravità della patologia, alla dimensione della popolazione eleggibile e alla disponibilità di alternative terapeutiche;
- **rafforzamento dei criteri per la definizione del prezzo *benchmark***, al fine di riflettere, ove pertinente, la variabilità attesa del posizionamento economico e della disponibilità a pagare (*Willingness to Pay*, WTP), tenendo conto della natura non necessariamente risolutiva dell'intervento, del beneficio clinico atteso e della presenza di alternative terapeutiche;
- **verifica delle assunzioni relativamente alle tempistiche di accesso** sia della proiezione di base che dello scenario di maggiore incertezza, che simula un ulteriore posticipo di 12 mesi dell'ingresso sul mercato delle terapie non ancora rimborsate per riflettere ulteriori elementi di incertezza, tra cui gli effetti di eventuali variazioni nelle strategie di lancio e nelle tempistiche di accesso, anche alla luce del quadro internazionale connesso alla politica *Most Favoured Nation* (MFN).

8.1 • METODI

8.1.1 • TERAPIE INCLUSE NEL MODELLO

Il modello di proiezione della spesa comprende 101 ATMP univoci, conteggiando ciascuna tecnologia una sola volta anche in presenza di più indicazioni, destinati complessivamente al trattamento di 75 patologie *target*. Con riferimento allo stato di sviluppo e di accesso alla data di *cut-off* del 31 luglio 2026, il perimetro di analisi include:

- 15 ATMP[1] con MA attiva che hanno completato l'iter negoziale nazionale e ottenuto la rimborsabilità in Italia;
- 4 ATMP sottoposti o in corso di valutazione da parte dell'AIFA;
- 4 ATMP hanno ottenuto l'approvazione dall'EMA;
- 4 ATMP in corso di valutazione presso EMA;
- 5 ATMP approvati dalla FDA e non ancora sottoposti a valutazione presso EMA;
- 1 ATMP è in corso di valutazione presso FDA;
- 36 ATMP sono in fase di sperimentazione III;
- 32 ATMP sono in fase di sperimentazione II/III o II.

Sono stati esclusi dal modello:

- gli ATMP per i quali non risulta prevedibile un lancio in Italia nell'orizzonte considerato, in ragione di ritardi noti nei programmi di sviluppo o del ritiro dai processi di valutazione;
- gli ATMP oggetto di sperimentazioni condotte esclusivamente in Paesi asiatici;
- gli ATMP supportati esclusivamente da studi di fase I o II, qualora per la medesima patologia fossero già presenti altre tecnologie in fase di sviluppo più avanzata, con studi di fase II/III.

Rispetto alla precedente proiezione, pubblicata nell'VIII Report ATMP, alcune patologie sono state escluse poiché i relativi studi non risultano più rintracciabili, sono stati ritirati o sospesi per indisponibilità di finanziamenti, oppure si sono conclusi senza esito favorevole.

8.1.2 • POPOLAZIONE *TARGET* E TASSI DI TRATTAMENTO

In continuità con la precedente versione del modello di spesa, la stima epidemiologica della popolazione *target* è stata ricostruita attraverso l'integrazione delle fonti disponibili, incluse la letteratura scientifica, le linee guida, i criteri di inclusione adottati negli studi clinici e, ove necessario, ulteriori fonti pertinenti ed evidenze derivanti dal confronto con esperti. Per le patologie caratterizzate da una mortalità elevata o pressoché totale entro il primo anno di vita o dall'insorgenza della malattia, il modello considera esclusivamente la popolazione incidente.

Si sottolinea come le stime così ottenute rimangano soggette a incertezza, in quanto per alcune patologie la popolazione potenzialmente eleggibile, definita sulla base dei criteri clinici

1. Roctavian è stato escluso dalle proiezioni poiché, nonostante a livello europeo risulti ancora autorizzato, il titolare ha richiesto il ritiro dal mercato e il prodotto non è più disponibile a livello nazionale

disponibili, potrebbe non coincidere con la popolazione effettivamente trattabile. Lo scostamento può dipendere, tra gli altri fattori, dalla capacità dei percorsi diagnostico-terapeutici di identificare e indirizzare tempestivamente i pazienti verso i centri specializzati entro le finestre di eleggibilità previste.

In considerazione della complessità del quadro epidemiologico e dei relativi elementi di incertezza, sono stati adottati tassi di trattamento standardizzati, nonché calibrati anche al fine di attenuare il rischio di sovrastima della popolazione eleggibile, non essendo possibile procedere a un'ulteriore stratificazione sulla base delle informazioni attualmente disponibili. In coerenza con il modello precedente, sono state applicate le seguenti assunzioni:

- **popolazione superiore a 5.000 pazienti:** tasso compreso tra 0,01% e 5%, modulato in funzione della numerosità della popolazione eleggibile, della gravità e del potenziale invalidante della patologia, nonché della disponibilità di alternative terapeutiche;
- **popolazione compresa tra 1.000 e 5.000 pazienti, oppure presenza di alternative terapeutiche:** tasso compreso tra 5% e 10%, anche qualora le alternative disponibili non siano risolutive o presentino un'efficacia inferiore;
- **popolazione compresa tra 100 e 1.000 pazienti:** tasso compreso tra 10% e 20%, con possibile incremento fino al 30% negli anni successivi per gli ATMP già commercializzati, per i quali si assume l'avvio della programmazione regionale e un progressivo efficientamento dei percorsi di cura oppure in previsione dell'ingresso di più ATMP nella medesima area terapeutica;
- **popolazione compresa tra 5 e 100 pazienti, in presenza di condizioni gravi e potenzialmente letali:** tasso compreso tra 60% e 80%;
- **popolazione inferiore a 5 pazienti:** tasso pari al 100%.

Nelle patologie per le quali erano disponibili informazioni sufficienti a formulare una previsione maggiormente circostanziata, i tassi standardizzati sono stati sostituiti da assunzioni specifiche. I tassi di trattamento sono stati inoltre modulati per rappresentare in modo più realistico l'effetto della presenza di più alternative terapeutiche nella medesima indicazione.

Infine, per gli ATMP il cui lancio è previsto nel secondo semestre, il modello applica automaticamente una riduzione del 50% al tasso di trattamento del primo anno di commercializzazione, al fine di riflettere la minore durata dell'esposizione nel periodo iniziale.

8.1.3 • ORIZZONTE TEMPORALE

Al fine di definire una tempistica plausibile per la manifestazione degli effetti di spesa associati agli ATMP, il modello adotta intervalli temporali espressi con un'approssimazione semestrale, coerentemente con le evidenze illustrate nel **CAPITOLO 4**. In particolare, sono state applicate le seguenti assunzioni:

- **tre anni, corrispondenti a sei semestri**, rappresentativi della durata cumulativa mediana dei procedimenti regolatori e valutativi presso EMA e AIFA, stimata sulla base dei 16 ATMP che, alla data di analisi (luglio 2026), hanno completato l'iter nazionale;

- **ulteriori sei mesi, corrispondenti a un semestre**, per rappresentare il differimento tra la conclusione dell'iter e la manifestazione effettiva dell'impatto di spesa, tenendo conto delle tempistiche mediane di accesso osservate per gli ATMP finora rimborsati.

Per alcune patologie già considerate nelle precedenti proiezioni, la data attesa di lancio è stata posticipata a seguito dell'aggiornamento della data prevista di completamento degli studi (*study completion*), rappresentando uno slittamento del plausibile avvio dell'iter regolatorio e, conseguentemente, della manifestazione dell'impatto economico nel modello.

8.1.4 • RAZIONALE DI PREZZO

Il prezzo proiettato per ciascun ATMP e relativa patologia *target* è stato definito o aggiornato mediante l'applicazione di ipotesi semplificative differenziate in funzione dello stato di approvazione della terapia. In particolare, sono stati adottati i criteri di seguito descritti.

Terapie già approvate in Italia:

- prezzo *ex-factory* lordo pubblicato in Gazzetta Ufficiale;
- il più recente prezzo di cessione al SSN risultante da procedure di gara, ove disponibile; in assenza di una procedura di aggiudicazione conclusa alla data di analisi, così come per i trattamenti non ancora rimborsati, il prezzo di cessione è stato stimato applicando al prezzo *ex-factory* lordo uno sconto medio del 40%, utilizzato come valore *proxy*;
- in presenza di più ATMP disponibili per la medesima indicazione, la media dei rispettivi prezzi, assumendo quote di mercato sovrapponibili.

Terapie non ancora approvate in Italia:

- ove disponibili, è stato adottato come *benchmark* il prezzo di terapie già approvate in Italia con caratteristiche cliniche e/o profili epidemiologici comparabili;
- per gli ATMP identificati mediante *Horizon Scanning*, approvati dalla FDA e con prezzo noto, è stato utilizzato il prezzo di lancio negli Stati Uniti, convertito applicando il tasso di cambio della Banca d'Italia riferito a luglio 2026, pari a 1,1377 dollari statunitensi per euro. Il valore così ottenuto è stato successivamente ridotto del 22%, corrispondente alla differenza media tra il prezzo applicato negli Stati Uniti e il prezzo applicato in Italia osservata per le terapie già approvate, in continuità con l'approccio adottato nell'VIII Report ATMP;
- qualora non fosse applicabile un diverso *benchmark*, come nel caso di tecnologie innovative o di aree terapeutiche non ancora interessate dagli ATMP, ma fossero disponibili alternative terapeutiche, è stato assunto il costo dell'attuale *standard of care* (SOC), considerando il trattamento *one shot* oppure un numero di anni di terapia coerente con il contesto clinico;
- per gli ATMP destinati a patologie oncologiche, in assenza di ulteriori riferimenti applicabili, è stata utilizzata la media del prezzo atteso dei farmaci oncologici nel 2020, ultimo dato disponibile;
- per gli ATMP destinati al trattamento di patologie oculari, è stato assunto il trattamento di entrambi gli occhi.

Nel complesso, tali criteri consentono di attribuire a ciascuna indicazione un valore economico coerente con le informazioni disponibili, mantenendo al contempo un approccio prudenziale e comparabile tra tecnologie caratterizzate da differenti livelli di maturità regolatoria e disponibilità informativa.

8.1.5 • SCENARI DI SPESA

In continuità con l'impostazione adottata nel precedente Report ATMP, l'analisi è stata articolata in una sequenza di proiezioni a partire da uno scenario base, elaborato sui prezzi *ex-factory* e pertanto rappresentativo di una configurazione puramente teorica:

- **Proiezione (A) – Scenario base:** calcolata applicando l'insieme degli input del modello ai prezzi *ex-factory*, secondo i criteri descritti nel paragrafo precedente;
- **Proiezione (B) – Scenario prezzi SSN:** calcolata utilizzando, ove disponibile, il più recente prezzo di cessione al SSN risultante da procedure di gara oppure, in assenza di tale informazione, applicando al prezzo *ex-factory* lordo uno sconto medio del 40% come valore *proxy*, in coerenza con quanto descritto nel paragrafo precedente. Lo scenario incorpora inoltre, ove applicabile, l'effetto di una rinegoziazione, rappresentato mediante l'applicazione di un ulteriore sconto del 20% ogni 36 mesi a decorrere dalla prima pubblicazione del provvedimento di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale. L'intervallo di 36 mesi è stato adottato in via prudenziale al fine di rappresentare eventuali slittamenti o dilatazioni temporali associati all'iter di rinegoziazione;
- **Proiezione (C) – Scenario Fondo Farmaci Innovativi (FFI):** sviluppata a partire dalla Proiezione (B), stima la quota potenziale di spesa suscettibile di copertura mediante il FFI;
- **Proiezione (D) – Scenario con differimento di 12 mesi dell'arrivo sul mercato italiano:** partendo dalla Proiezione (B), viene posticipato di 12 mesi l'ingresso delle terapie non ancora rimborsate. Tale scenario è finalizzato a esplorare l'incertezza associata alle tempistiche del processo negoziale e all'effettiva disponibilità degli ATMP in Italia, anche in considerazione dei potenziali effetti dell'attuale politica statunitense del MFN sulle strategie e sulle tempistiche di lancio.

8.1.6 • LIMITI

L'interpretazione dei risultati deve tenere conto di alcune limitazioni metodologiche e informative, riconducibili alla natura dinamica della pipeline e alla disponibilità non uniforme delle evidenze. In particolare:

- **identificazione delle terapie:** gli ATMP inclusi sono stati individuati mediante l'analisi di un *database* estratto sulla base di criteri di ricerca predefiniti, che potrebbero non garantire l'identificazione esaustiva di tutte le terapie attualmente in sviluppo;
- **evoluzione degli studi clinici:** successivamente all'estrazione, il modello non incorpora in modo prospettico la probabilità di insuccesso, sospensione o chiusura anticipata degli studi, riconducibile a esiti clinici sfavorevoli, decisioni strategiche aziendali, indisponibilità di risorse o ulteriori circostanze non prevedibili;

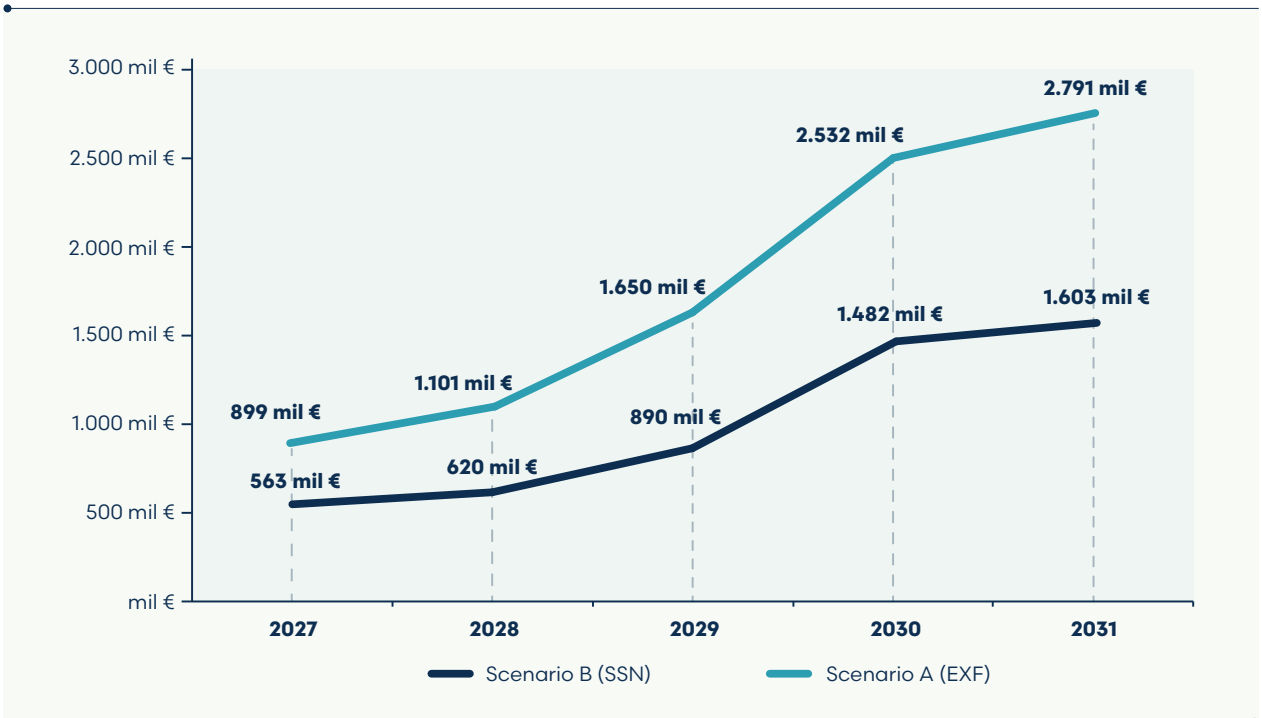
- **tempistiche di accesso:** per le terapie non ancora disponibili sul mercato sono state applicate durate mediane dei procedimenti regolatori, valutativi e negoziali. Tali assunzioni potrebbero non riflettere le tempistiche effettive delle singole tecnologie, caratterizzate da elevata variabilità, né gli effetti derivanti dall'introduzione del *Joint Clinical Assessment* (JCA) e dall'evoluzione delle politiche statunitensi connesse al MFN;
- **stima del prezzo:** per alcune terapie destinate ad aree nelle quali non risultano ancora disponibili trattamenti rimborsati, il prezzo è stato stimato mediante valori *proxy*. Sebbene definiti con l'obiettivo di riflettere un livello plausibile e coerente con prodotti analoghi presenti sul mercato, tali valori non corrispondono al prezzo effettivo che potrà risultare dai futuri processi negoziali.

8.2 • RISULTATI E ANALISI DEGLI SCENARI

La **FIGURA 8.1** presenta l'andamento della spesa associata agli ATMP secondo le Proiezioni (A) e (B). La Proiezione (A), basata sui prezzi *ex-factory*, rappresenta lo scenario teorico di riferimento; la Proiezione (B), costruita sui prezzi di cessione al SSN derivanti da procedure di gara oppure, ove non disponibili, su valori simulati, incorpora inoltre l'effetto delle rinegoziazioni ogni 36 mesi a partire dall'ottenimento della rimborsabilità.

Nella **Proiezione (B)**, considerata maggiormente rappresentativa del **potenziale impatto sulla spesa a carico del SSN**, il valore stimato aumenta da circa 563 milioni di € nel 2027 a poco più di 1.600 milioni di € nel 2031. Nell'arco dell'orizzonte quinquennale, la spesa risulta pertanto circa 2,8 volte superiore rispetto al primo anno di proiezione, delineando un profilo di crescita progressiva.

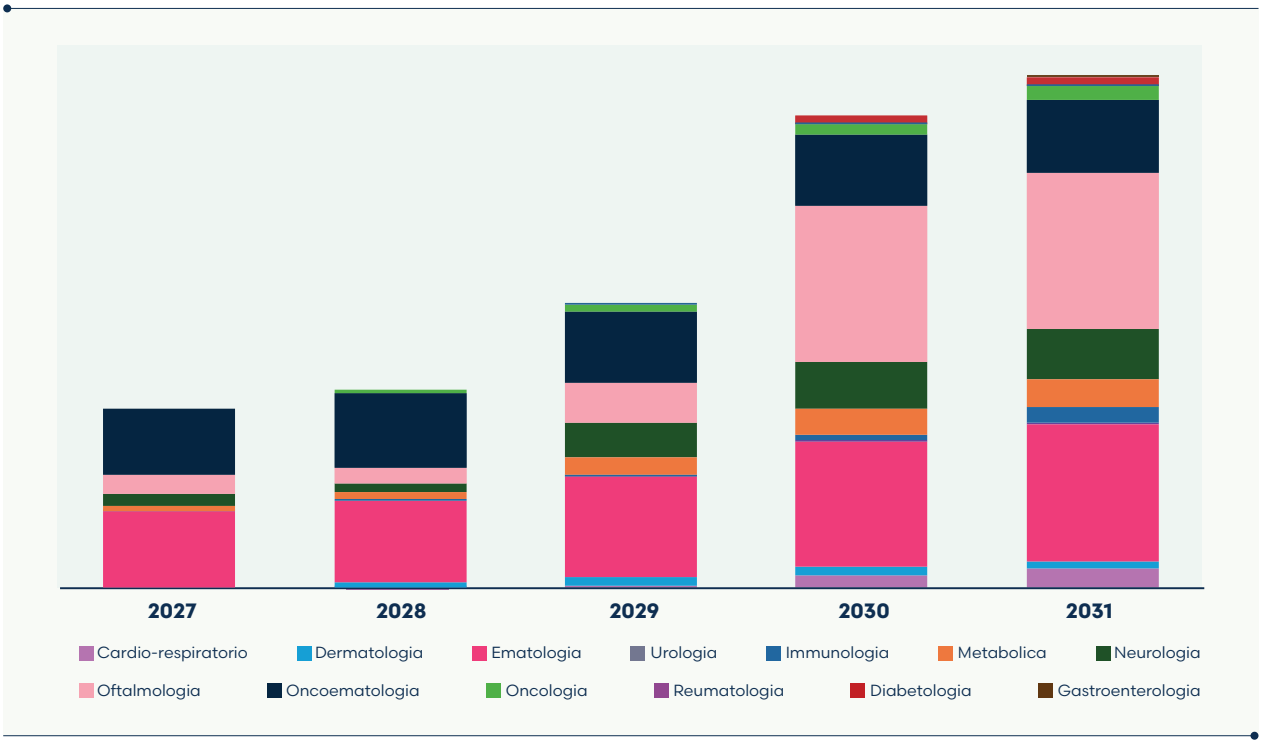
FIGURA 8.1 • Primo scenario di spesa per ATMP (Proiezioni A e B)



Acronimi: EXF: Prezzo *Ex-factory*; **SSN:** Servizio Sanitario Nazionale.

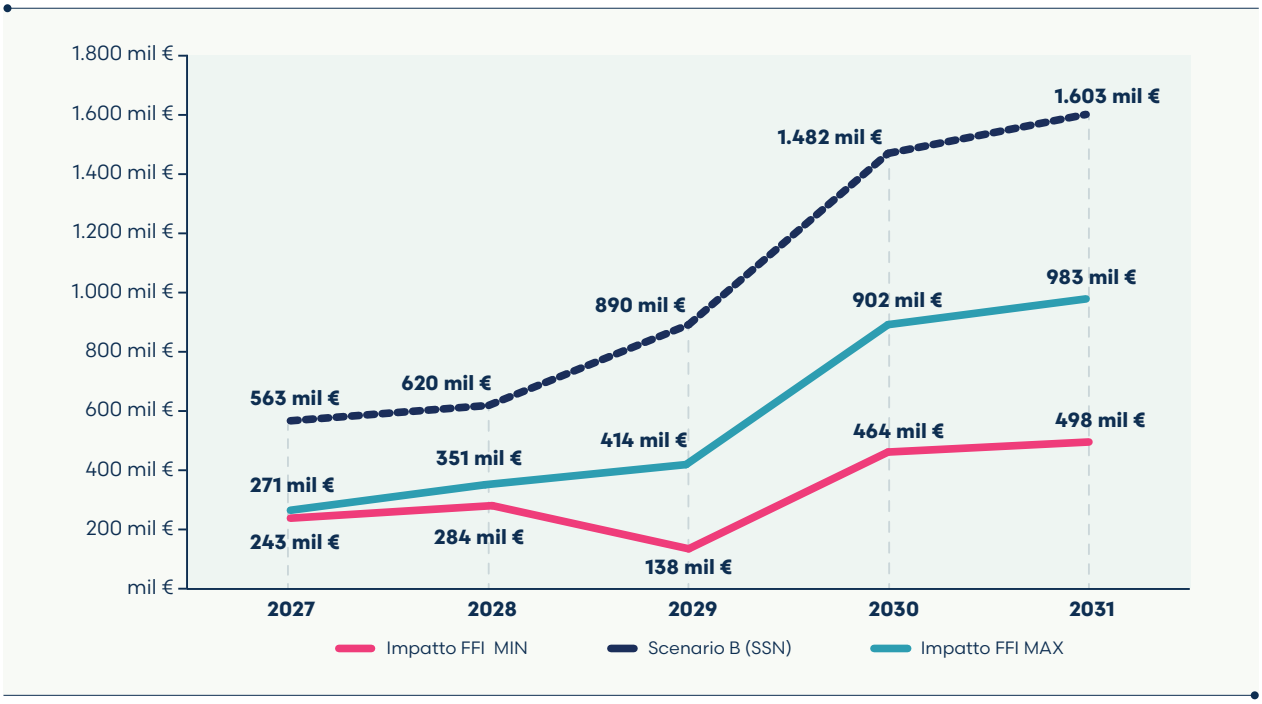
La distribuzione della spesa della **Proiezione (B) per macroarea terapeutica**, riportata nella **FIGURA 8.2**, evidenzia una prevalente concentrazione nelle aree ematologica, oftalmologica e oncoematologica. Rispetto alla precedente proiezione, si osserva una diversa distribuzione tra le principali componenti di spesa: complessivamente l'area ematologica rappresenta la principale componente, con una quota pari a circa il 32% del totale, seguita dall'area oftalmologica, cui è riconducibile circa il 23%, e dall'area oncoematologica, pari a circa il 22% della spesa complessiva. Nel corso dell'orizzonte temporale considerato si osserva inoltre un incremento progressivo del contributo delle aree neurologica e metabolica, affiancato dalla presenza di aree di più recente sviluppo per gli ATMP, tra cui la gastroenterologia e la dermatologia, a conferma della progressiva diversificazione della pipeline e del potenziale impatto economico in differenti contesti terapeutici.

FIGURA 8.2 • Scenario di spesa (B) per macroarea terapeutica



A partire dalla Proiezione (B), è stata stimata la quota potenziale di spesa suscettibile di **copertura mediante il Fondo Farmaci Innovativi (FFI)**, definendo un intervallo compreso tra due ipotesi alternative **(Proiezione C).** Nell'ipotesi MAX si assume che la quasi totalità dei nuovi ATMP ottenga il riconoscimento dell'innovatività, con esclusione delle terapie considerate a priori non coerenti con i criteri vigenti o per le quali il relativo periodo di innovatività risulti già concluso. L'ipotesi MIN adotta invece un criterio più restrittivo e include esclusivamente gli ATMP destinati a patologie caratterizzate da elevato *unmet need*, ridotta numerosità epidemiologica e assenza di alternative terapeutiche. Poiché gli esiti delle future valutazioni di innovatività non sono prevedibili sulla base delle informazioni disponibili, le due ipotesi non rappresentano stime puntuali, ma delimitano un intervallo plausibile del potenziale impatto sul Fondo. Si può notare come, nell'ipotesi MIN, la proiezione per il 2029 si riduca, per effetto di un numero significativo di ATMP che escono dal periodo di innovatività, e un numero minore di ATMP che potrebbero potenzialmente entrarvi.

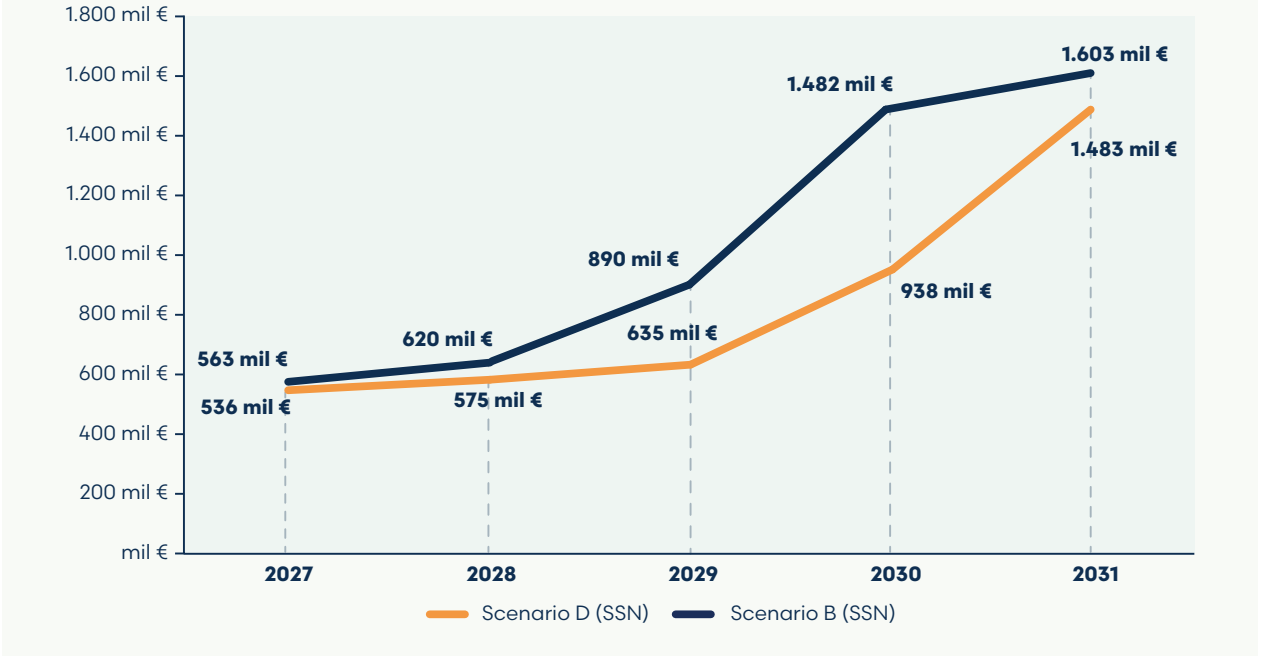
FIGURA 8.3 • Proiezione (C) - Potenziale impatto della spesa sul Fondo Farmaci Innovativi



Acronimi: FFI: Fondo Farmaci Innovativi; **SSN:** Servizio Sanitario Nazionale.

La **Proiezione (D)** esplora l'incertezza associata alle tempistiche di accesso, assumendo per gli ATMP non ancora rimborsati un **differimento di ulteriori 12 mesi** rispetto alle date previste nel modello base. Tale analisi consente di valutare come uno slittamento dell'ingresso sul mercato italiano possa modificare il profilo temporale e l'ampiezza dell'intervallo di spesa stimato.

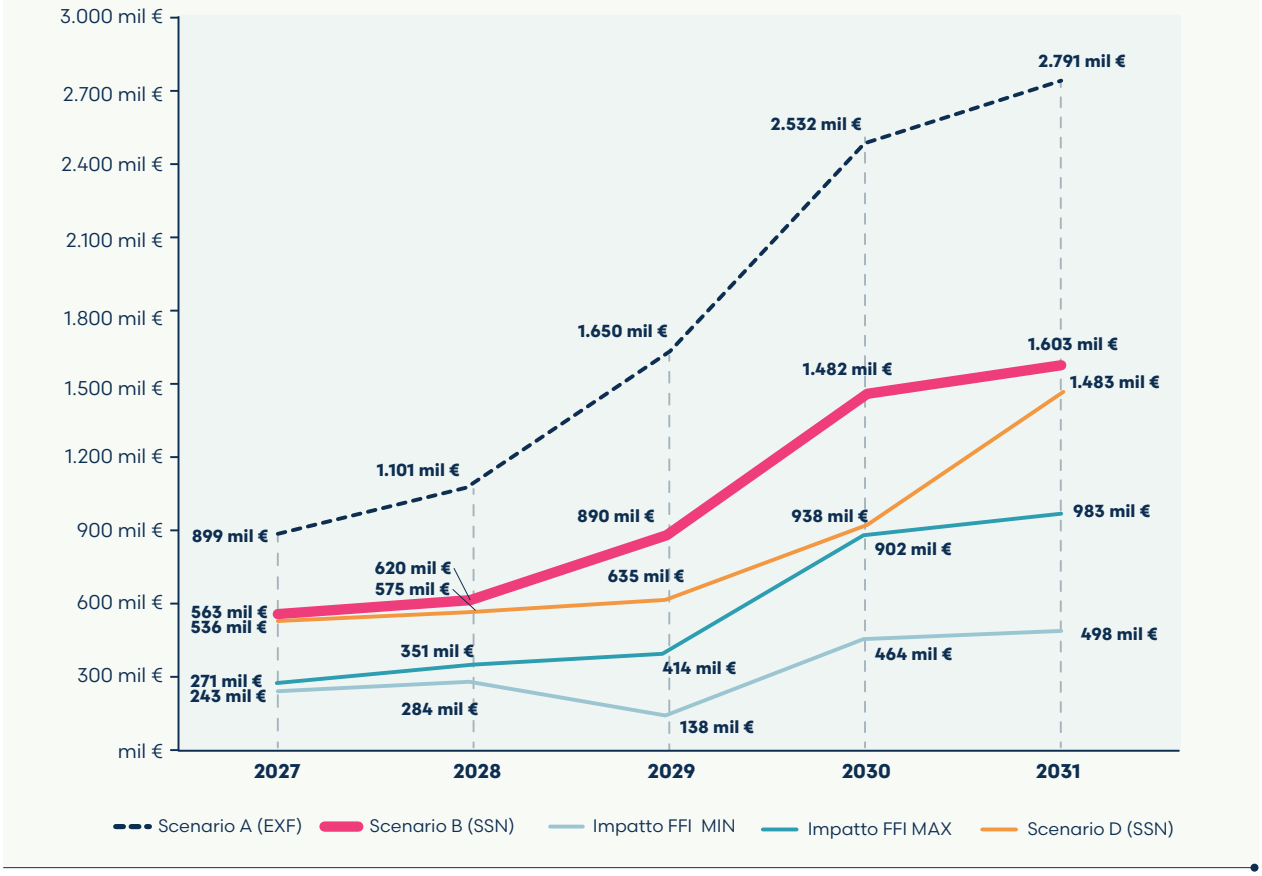
FIGURA 8.4 • Proiezione (D) – Discostamento delle tempistiche di rimborsabilità di 12 mesi



Acronimi: SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

Nel complesso, sulla base delle informazioni attualmente disponibili e delle assunzioni adottate, la spesa per ATMP a carico del SSN potrebbe collocarsi nel 2031 in un intervallo compreso indicativamente tra 1.480 e 1.600 milioni di €, più che raddoppiando rispetto al primo anno di proiezione, anche dopo l'applicazione dei fattori correttivi previsti dal modello. Nell'ambito di tale ordine di grandezza, la quota di spesa potenzialmente riconducibile al FFI nel 2031 potrebbe collocarsi tra circa un terzo e il 60% del totale, a seconda dell'ipotesi considerata (MIN o MAX), fermo restando l'incertezza associata alle future valutazioni di innovatività.

FIGURA 8.5 • Sintesi delle proiezioni



Acronimi: EXF: Prezzo *Ex-factory*; **FFI:** Fondo Farmaci Innovativi; **SSN:** Servizio Sanitario Nazionale.

Scenario A (EXF)	Scenario calcolato a partire dai prezzi *ex-factory*
Scenario B (SSN)	Scenario calcolato a partire dai prezzi di gara SSN + eventuali rinegoziazioni
Impatto FFI MIN	Scenario calcolato a partire dai prezzi SSN in cui solo alcuni farmaci accedono al FFI
Impatto FFI MAX	Scenario calcolato a partire dai prezzi SSN in cui tutti i farmaci accedono al FFI
Scenario D (SSN - rallentamento)	Scenario calcolato a partire dai prezzi SSN di tutti i farmaci, simulando un loro effetto economico 12 mesi più tardi rispetto alla previsione di rimborsabilità

8.3 • CONCLUSIONI

Rispetto alla precedente edizione del modello, pur considerando i criteri di esclusione riportati, il numero di ATMP e di patologie *target* compresi nell'orizzonte temporale è aumentato. La nuova proiezione infatti, che slitta di 1 solo anno l'orizzonte temporale considerato, comprende 75 patologie *target*, rispetto alle 60 considerate in precedenza, e 101 ATMP univoci, rispetto a 75. Tale ampliamento riflette la persistente intensità dell'attività di ricerca e la progressiva diversificazione delle piattaforme tecnologiche e delle aree terapeutiche interessate, rendendo verosimile il permanere di un profilo di spesa crescente, ma determina, al contempo, una maggiore complessità previsionale, poiché una quota rilevante delle tecnologie incluse presenta ancora livelli eterogenei di maturità clinica, regolatoria e informativa.

Nel complesso, la proiezione relativa al periodo 2027-2031 conferma il profilo di crescita già delineato nelle precedenti edizioni del modello, nell'ambito di un ordine di grandezza che riflette l'ampliamento del perimetro di analisi e l'aggiornamento delle assunzioni adottate. Nello scenario (B), ritenuto maggiormente rappresentativo del potenziale impatto a carico del SSN, la spesa aumenta da circa 563 milioni di € nel 2027 a poco più di 1.600 milioni di € nel 2031. Nello scenario (D), che assume un differimento di 12 mesi dell'accesso per le terapie non ancora rimborsate, il valore stimato al termine dell'orizzonte temporale si colloca intorno a 1.480 milioni di €. Le differenze risultano più evidenti nel medio periodo, quando l'ingresso progressivo di nuove terapie, l'estensione delle indicazioni e l'incremento dei pazienti trattati producono effetti cumulativi sul profilo di spesa.

La simulazione di accesso al Fondo Farmaci Innovativi non sembra far emergere criticità di capienza nel breve periodo. Tale valutazione deve tuttavia essere letta con cautela: nel 2025 il grado medio di utilizzo regionale della quota del Fondo, al netto delle risorse destinate agli antibiotici *reserve* per le infezioni causate da microrganismi multiresistenti, risulta pari al 58,3%, rispetto al 72% del 2024 [1]. La disponibilità residua potrebbe non implicare necessariamente una capacità prospettica sufficiente, poiché dipende non solo dalla numerosità dei trattamenti innovativi ammessi, ma anche dalla distribuzione temporale delle erogazioni e dall'effettivo assorbimento regionale. Inoltre, la quota di spesa non coperta dal Fondo continuerà a gravare sui canali ordinari, accrescendone progressivamente la pressione finanziaria.

Alla variabilità delle tempistiche associate ai procedimenti regolatori, valutativi e negoziali europei e nazionali, tra le principali fonti di incertezza, si aggiungono le evidenze ancora limitate derivanti dalla prima fase di applicazione del Regolamento europeo sull'HTA, operativo dal 2025 per i medicinali oncologici e gli ATMP, ed il possibile effetto delle politiche statunitensi di prezzo basate sul principio MFN sulle strategie di lancio e di definizione dei prezzi internazionali. Per esplorare tali elementi, lo scenario (D) posticipa di ulteriori 12 mesi l'ingresso delle terapie non ancora rimborsate. La spesa così stimata, mediamente inferiore del 17% rispetto allo scenario (B), contribuisce a definire gli estremi di un intervallo plausibile, la cui effettiva ampiezza dipenderà dal numero di ATMP sottoposti alle autorità competenti, dagli esiti dei singoli procedimenti, dalle tempistiche di accesso e dai prezzi negoziati. L'eventuale impatto della politica MFN sul mercato italiano non è tuttavia direttamente quantificabile sulla base delle informazioni attualmente disponibili e deve essere considerato come ulteriore fattore di incertezza, anziché come determinante già osservabile della spesa.

La necessità di integrare stabilmente l'*Horizon Scanning* nei processi di *governance* e programmazione della spesa farmaceutica deve essere supportata anche da un continuo sforzo di ricerca e

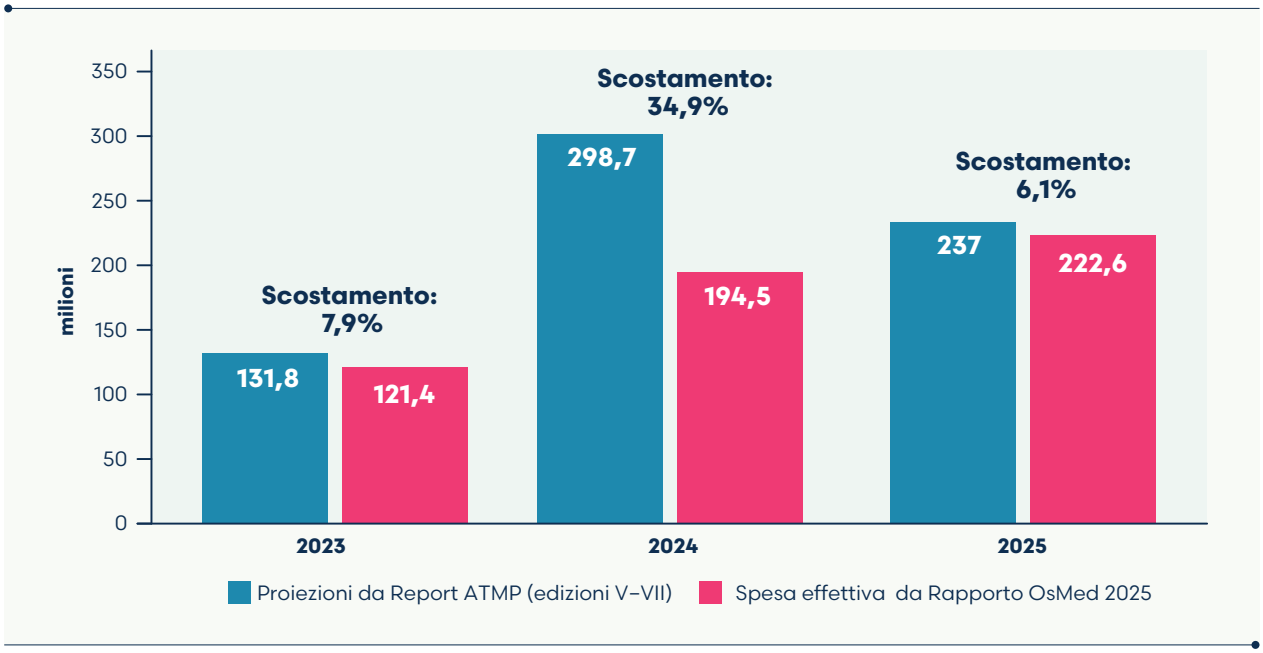
verifica delle nuove informazioni via via disponibili, nonché dal confronto retrospettivo con i consumi effettivi, che possono aiutare a formulare nuove assunzioni utili a costruire previsioni sempre più verosimili.

In tale ottica, l'esperienza maturata attraverso il modello previsionale sviluppato negli anni e la disponibilità dei dati di spesa effettivamente sostenuta per le terapie avanzate consentono oggi un primo confronto diretto tra stime prospettiche e consumi osservati.

L'ultimo Rapporto OsMed pubblicato da AIFA riporta, per gli ATMP, una spesa effettiva nel 2025 pari a 222,6 milioni di €, riferita a 11 terapie mobilitate sulle 15 rimborsate in Italia, con un incremento del 14,5% rispetto al 2024 [1]. Per il medesimo anno, il VII Report ATMP aveva stimato una spesa di circa 237 milioni di €, assumendo la mobilitazione di 13 ATMP su 15 disponibili. Pur in presenza di uno scostamento riconducibile anche al diverso numero di terapie effettivamente utilizzate, la previsione risulta comparabile con il dato osservato in termini di ordine di grandezza. Il confronto, pur non costituendo una validazione formale del modello, ne supporta l'utilità quale strumento dinamico, da aggiornare periodicamente alla luce dei dati consolidati, dell'evoluzione del contesto e dell'esperienza progressivamente acquisita.

Nel triennio 2023-2025, il confronto mostra una sostanziale coerenza tra le stime prodotte dal modello e i dati di spesa effettivamente riportati da AIFA, in termini di ordine di grandezza complessivo. Fa eccezione il 2024, anno in cui si osserva uno scostamento più marcato, riconducibile a una previsione superiore rispetto ai consumi effettivi; tale differenza può essere attribuita, almeno in parte, allo slittamento della chiusura stimata dei processi di valutazione o della piena mobilitazione di alcuni ATMP inizialmente attesi nell'anno di riferimento, con conseguente differimento del relativo impatto sulla spesa complessiva. Il riallineamento osservato nel 2025 suggerisce tuttavia che lo scostamento del 2024 possa essere interpretato come un elemento puntuale, legato a circostanze specifiche, che tende a riportarsi all'interno del trend, supportando la capacità previsionale del modello soprattutto nel medio periodo.

FIGURA 8.6 • Confronto tra le previsioni di spesa e i consumi effettivi per gli ATMP nel triennio 2023-2025



In conclusione, pur tenendo conto dei limiti metodologici connessi alla disponibilità non uniforme dei dati ed all'incertezza intrinseca di ogni esercizio previsionale, nonché della mancata inclusione sia degli effetti dell'introduzione degli ATMP nella pratica clinica su altre componenti della spesa sanitaria (ad esempio i costi organizzativi e infrastrutturali), sia degli eventuali risparmi derivanti dal beneficio clinico, si conferma l'utilità del modello di spesa alimentato dall'*Horizon Scanning* quale strumento per tracciare traiettorie plausibili di evoluzione e verificare progressivamente l'adeguatezza degli strumenti a sostegno della sostenibilità economico-finanziaria, soprattutto in un ambito, come quello delle terapie avanzate, caratterizzato da elevata innovazione, rapida evoluzione scientifica e rilevante impatto economico potenziale.

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2025. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2026. Available from: https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2025. [Last access Aug 26].

CAPITOLO 9

HORIZON SCANNING E PROGRAMMAZIONE ORGANIZZATIVA REGIONALE

9 • *HORIZON SCANNING* E PROGRAMMAZIONE ORGANIZZATIVA REGIONALE

Il percorso di approfondimento delle dinamiche di accesso agli ATMP nelle diverse regioni, la ricerca di strumenti per agevolare la programmazione finanziaria e organizzativa e la condivisione di informazioni ed esperienze di regioni e/o enti locali, intrapreso dalle precedenti edizioni del Report ATMP, prosegue anche in questa edizione. Il punto di partenza è il *framework* organizzativo strutturato e sviluppato con il supporto del gruppo di lavoro di ATMP *Regional Network*. Le 4 dimensioni di (i) impatto epidemiologico, (ii) impatto organizzativo, (iii) impatto economico-finanziario e (iv) accessibilità alle cure, guidano l'analisi di *readiness* regionale per gli ATMP inseriti nell'*Horizon Scanning* delle terapie per cui è prevista la rimborsabilità in Italia nel periodo di tempo compreso tra giugno 2026 e dicembre 2028 (*cut-off* analisi 30/06/2026).

Il capitolo presenta due approfondimenti volti a supportare i processi di programmazione sanitaria regionale e l'accessibilità alle nuove terapie avanzate:

- ***Horizon Scanning:*** aggiornamento ed espansione dell'*Horizon Scanning* delle *pipeline* ATMP a livello europeo e nazionale con arrivo presunto nei 30 mesi successivi al *cut-off* (30/06/26), coerentemente con l'orizzonte temporale considerato utile ai fini della programmazione regionale. La mappatura integra alcuni elementi informativi tra cui la presenza di centri sperimentatori attualmente attivi sul territorio nazionale, considerati di rilevanza strategica per l'anticipazione dei bisogni organizzativi;
- **valutazione della *readiness* regionale:** analisi anticipatoria dell'esistenza delle principali condizioni organizzative, infrastrutturali e di competenze specialistiche necessarie per l'introduzione degli ATMP a livello regionale e locale, che si arricchisce di variabili considerate strategiche per la programmazione, che permettono di valutare i potenziali *gap* ed intervenire anticipatamente per ottimizzare l'accesso.

9.1 • *HORIZON SCANNING*

9.1.1 • METODI

La mappatura eseguita include sia le nuove terapie sia le nuove indicazioni di terapie già rimborsate, per cui l'arrivo sul mercato in Italia è previsto a partire da giugno 2026. Per stimare le tempistiche di arrivo sul mercato italiano, sono stati utilizzati i seguenti parametri di mediana, basati sui dati relativi agli ATMP approvati fino a giugno 2026:

- Tempistica mediana della valutazione europea (dalla prima riunione di valutazione da parte del CAT alla pubblicazione della Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea): 439 giorni equivalenti a circa 14,5 mesi;
- Tempistica mediana della valutazione AIFA (dalla prima riunione di valutazione da parte di CTS+CPR/CSE alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale): 450 giorni equivalenti a circa 15 mesi.

Per ciascuna tecnologia identificata nell'HS sono stati individuati 4 elementi chiave: status autorizzativo, categoria di ATMP, stima epidemiologica preliminare e numero di centri sperimentatori in Italia.

1 • Rispetto allo ***status* autorizzativo**, si riportano:

- ATMP in valutazione EMA, classificabili in:
  - ATMP attualmente in valutazione da parte del CAT;
  - ATMP per i quali è stato sottomesso il *dossier* per la valutazione dell'EMA e che stanno per iniziare la valutazione del CAT;
  - ATMP in fase di preparazione per la sottomissione del *dossier* per l'ottenimento dell'AIC europea (basato su considerazioni interne).
- ATMP approvati da EMA, classificabili in:
  - ATMP con AIC europea attiva, per i quali si prevede la sottomissione del *dossier* di P&R all'AIFA in un breve intervallo temporale;
  - ATMP con AIC europea attiva, attualmente in valutazione da parte dell'AIFA per la definizione di prezzo e rimborsabilità (P&R).

2 • Rispetto alla **classificazione tecnica di ATMP** sono state individuate le seguenti categorie, che potrebbero indicare diversi elementi e gradi di complessità organizzativa:

- terapie geniche non CAR-T (GTMP);
- terapie geniche CAR-T (CAR-T);
- terapie cellulari (CTMP);
- prodotti di ingegneria tissutale (TEP).

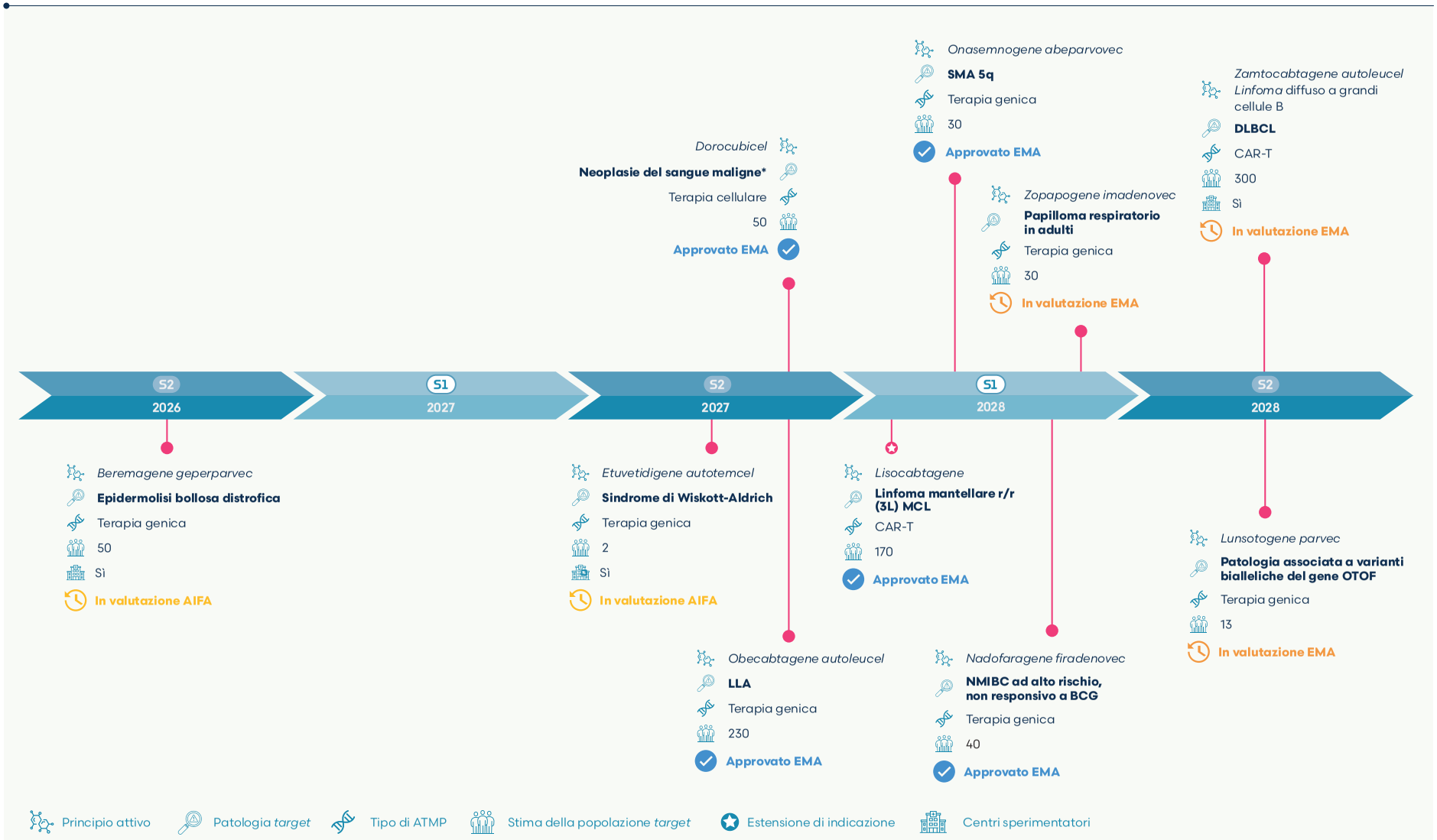
3 • Rispetto alla **stima epidemiologica preliminare**, è stato analizzato quanto riportato nella letteratura scientifica disponibile relativamente all'indicazione terapeutica mappata. Si segnala che i dati epidemiologici riportati rappresentano la prevalenza della popolazione affetta dalla specifica condizione patologica, distinguendosi dalla potenziale popolazione *target* finale per il trattamento con ATMP.

4 • Rispetto all'esistenza di **centri sperimentatori** in Italia, anticipatori di *expertise* clinico-organizzativa, è stata condotta un'analisi attraverso il *Clinical Trial Site* gestito da EMA e disponibile presso *EU Clinical Trials* [1].

9.1.2 • RISULTATI E VARIAZIONI DEGLI ULTIMI 12 MESI

Confrontando la *timeline* descrittiva dell'*Horizon Scanning* 2026-2028 con quella inclusa nel precedente Report (VIII Report italiano sugli ATMP, 2025), emerge una differente distribuzione delle terapie avanzate rispetto allo scenario 2025-2027. Tra le terapie previste nell'HS 2026-2028, comprendenti 9 nuove indicazioni e 1 estensione di indicazione, oltre la metà (5 nuove indicazioni e 1 estensione) è attesa nella seconda parte del periodo considerato, ovvero nel 2028. Sono solo 4, invece, le indicazioni stimate in arrivo tra il secondo semestre (S2) del 2026 ed S2 del 2027 (**FIGURA 9.1**).

FIGURA 9.1 • *Horizon Scanning* degli ATMP su base *status* dell'iter regolatorio (*cut-off* 30/6/2026)



Acronimi: S1: 1° semestre; **S2:** 2° semestre; **L:** linea; **LLA:** leucemia linfoblastica acuta; **MCL:** linfoma a cellule mantellari; **SMA:** atrofia muscolare spinale; **NMIBC:** non-muscle-invasive bladder cancer; **BCG:** bacillo di Calmette-Guérin; **DLBCL:** linfoma diffuso a grandi cellule B. *Neoplasie ematologiche che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT) e per i quali non è disponibile nessun altro tipo di cellule da donatore compatibili.

Considerando il perimetro di inclusione nell'HS, oltre all'eliminazione dall'HS di terapie e/o indicazioni rimborsate (n=5), l'effetto di questa distribuzione può essere dovuto a:

- l'uscita dall'HS di terapie/indicazioni per problemi di sostenibilità/efficacia/sicurezza, ritirate al CAT (n=3) o che hanno ricevuto parere negativo dal CHMP (n=2);
- ritardi e/o rallentamenti nei processi regolatori europei o nazionali.

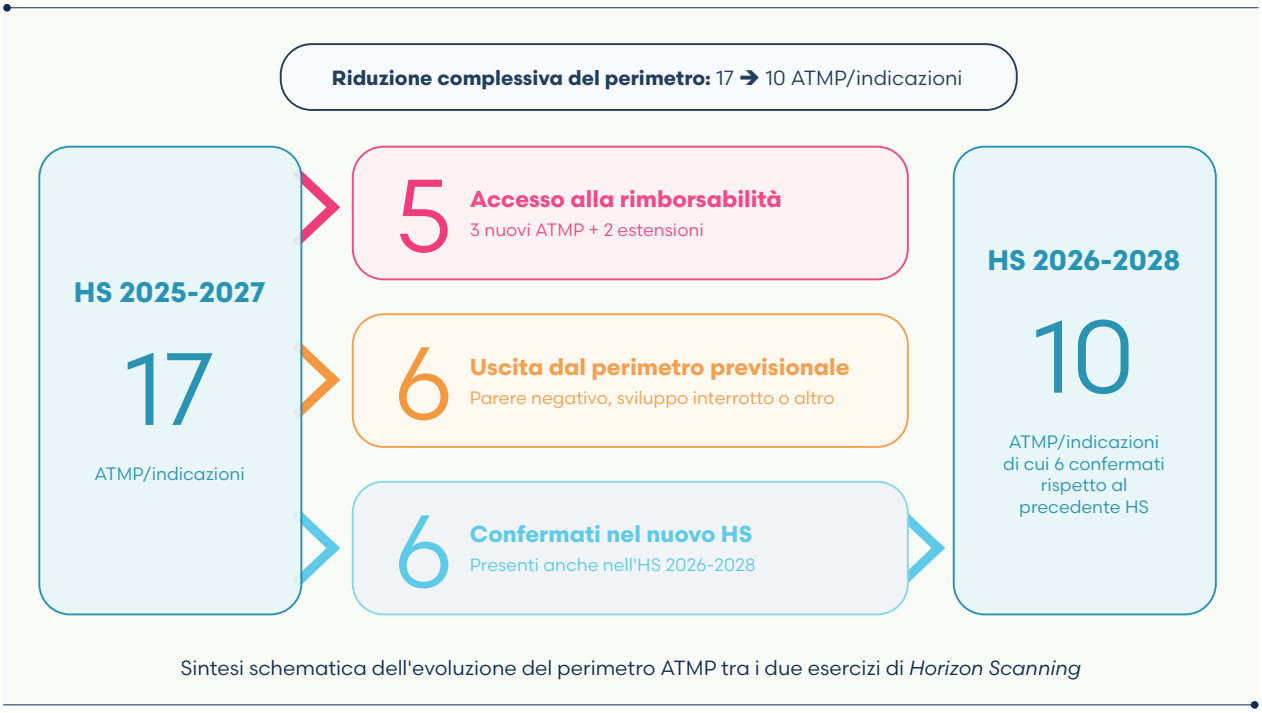
Oltre alle terapie/indicazioni ritirate al CAT (n=3) o con parere negativo al CHMP (n=2), è stata considerata la richiesta di ritiro della MA per una terapia che era stata rimborsata da AIFA nel 2025.

Le previsioni formulate nell'*Horizon Scanning* riportato nel precedente VIII Report italiano sugli ATMP risultano nel complesso confermate. In particolare, 3 ATMP e 2 estensioni incluse nel precedente *Horizon Scanning*, come previsto, hanno ottenuto la rimborsabilità e, di conseguenza, non sono più tracciati nella presente *timeline*.

Rilevante è, tuttavia, anche il numero di terapie che, a distanza di un anno, non rientrano più nel perimetro previsionale dell'*Horizon Scanning* per ragioni diverse dall'ottenimento della rimborsabilità: 6 ATMP, pari a circa un terzo del totale delle terapie precedentemente in *timeline*, sono state escluse dall'attuale *timeline* a seguito di ricezione di parere negativo da parte di EMA, mancata presentazione del *dossier* o fallimento degli studi registrativi (**FIGURA 9.2**). Si tratta di un elemento che conferma l'elevato grado di incertezza che continua a caratterizzare lo sviluppo e il percorso regolatorio delle terapie avanzate nonché la necessità di interpretare l'esercizio di *Horizon Scanning* come uno strumento dinamico, da aggiornare periodicamente.

Completando il confronto con il precedente Report, 6 terapie risultano invece ancora presenti nell'attuale *Horizon Scanning*, sostanzialmente in linea con quanto previsto nella passata edizione, pur registrando alcuni rallentamenti o slittamenti nei processi di sviluppo, valutazione e autorizzazione.

FIGURA 9.2 • Confronto tra *Horizon Scanning ATMP* 2025-2027 e 2026-2028



Sintesi schematica dell'evoluzione del perimetro ATMP tra i due esercizi di *Horizon Scanning*

L'analisi (*cut-off* 30/06/2026) dell'iter autorizzativo delle 10 terapie identificate in *Horizon Scanning* mostra la seguente situazione:

- **6 ATMP** (**FIGURA 9.2**) già inclusi nella precedente edizione del report, hanno ottenuto l'approvazione EMA, tra questi:
  - **2 ATMP** con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) europea attiva sono attualmente in valutazione da parte dell'AIFA;
  - **4 ATMP** possiedono un AIC europea attiva e si prevede la successiva sottomissione del dossier di *Pricing and reimbursement* (P&R) ad AIFA nel periodo considerato;
- **4 ATMP** sono stati aggiunti ex novo in HS rispetto alla precedente edizione del report e sono attualmente in valutazione EMA presso il CAT.
  - Tra questi, **1 ATMP** è un'estensione di indicazione con AIC europea attiva per cui si prevede la successiva sottomissione del dossier di *Pricing and reimbursement* (P&R) ad AIFA nel periodo considerato.

Inoltre, la pipeline di sperimentazioni cliniche conta 271 studi clinici in corso nei quali sono coinvolti 31 centri in Italia; di questi, 7 centri sono sperimentatori esclusivi per una specifica terapia.

I 3 nuovi ATMP entrati nell'HS sono 2 terapie geniche non CAR-T ed 1 terapia genica CAR-T; la proporzione sembra in linea con la distribuzione generale delle tipologie di ATMP tracciate nell'HS che comprende 7 terapie geniche non CAR-T, 1 nuova terapia genica CAR-T e 1 terapia cellulare. L'estensione di indicazione presente in HS riguarda una terapia genica CAR-T.

La distribuzione delle indicazioni terapeutiche dei nuovi ATMP conferma alcune tendenze consolidate degli anni precedenti, evidenziando al contempo significative evoluzioni. In seguito alle recenti approvazioni alla rimborsabilità di ATMP indicati per il trattamento di coagulopatie rare, si riduce il numero di terapie classificabili in ematologia ed oncoematologia; nonostante tale riduzione, quest'ultima rimane l'area terapeutica maggiormente rappresentata, comprendendo il 40% degli ATMP inclusi nell'HS (4 su 10). L'analisi, in continuità con quanto evidenziato nel precedente Report, conferma l'espansione del panorama terapeutico degli ATMP, con l'aumento del numero di specialità mediche diverse coinvolte, che ad oggi prevede:

- 1 ATMP indicato per il trattamento di un tumore solido;
- 1 ATMP per il trattamento di una condizione immunologica rara;
- 1 ATMP per il trattamento di una patologia neuromuscolare;
- 1 ATMP per il trattamento di una patologia dermatologica;
- 1 ATMP per il trattamento di una patologia infettiva rara;
- 1 ATMP per il trattamento di una patologia genetica che porta a sordità congenita.

Circa la metà degli ATMP in HS è indicata per il trattamento di una malattia rara (4 su 10, di cui solo 1 riferibile ad un codice di esenzione di patologia o di gruppo).

Va poi segnalato il potenziale effetto dell'ingresso di terapie in oncologia ed oncoematologia caratterizzate da elevato *unmet medical need* e da possibili dimensioni epidemiologiche più estese che potrebbero causare maggiori criticità di accesso e di identificazione dei percorsi per i pazienti. Escludendo le terapie afferenti all'area oncologica ed onco ematologica, la dimensione epidemiologica degli altri ATMP in HS è coerente con le caratteristiche delle condizioni patologiche rare o ultra-rare.

Il dato riportato del fabbisogno epidemiologico rappresenta solo una prima stima basata su dati pubblici a disposizione, con riferimento in particolare agli studi clinici registrativi pivotali ed ai report EMA disponibili. Tale dato potrebbe dunque non essere rappresentativo dell'effettiva popolazione *target* a livello nazionale, che sarà definita solo al momento della rimborsabilità del prodotto, soprattutto per quanto riguarda le terapie indicate per il trattamento di patologie con epidemiologia elevata. Diversi fattori possono poi influenzare la popolazione *target* finale eleggibile al trattamento, tra cui la distribuzione territoriale dei centri di riferimento, l'implementazione di percorsi diagnostici standardizzati, l'accessibilità ai servizi specialistici, e non da ultimo il livello di *awareness* clinica.

Nell'ottica di una programmazione strategica anticipatoria, l'analisi sistematica delle fonti informative disponibili già al momento dell'HS rappresenta un processo essenziale per lo sviluppo di modelli epidemiologici predittivi e una prima valutazione dei fabbisogni per la pianificazione delle risorse. L'accuratezza di tali modelli si perfezionerà progressivamente attraverso l'avanzamento delle fasi autorizzative e l'integrazione di *real-world evidence* (RWE).

9.2 • VALUTAZIONE DELLA *READINESS* ORGANIZZATIVA REGIONALE

La "*readiness*" nella programmazione regionale farmaceutica si configura come la capacità strutturata di verificare, in anticipo rispetto all'arrivo sul mercato, l'esistenza o il livello di implementazione di strutture e strumenti a disposizione delle regioni che possano supportare l'accesso dei pazienti a una nuova tecnologia sanitaria [2]. Come confermato dal gruppo di lavoro di ATMP *Network* 2025, le caratteristiche specifiche degli ATMP rendono l'analisi di *readiness* regionale di fondamentale importanza per garantire un accesso equo e uniforme ai pazienti sul territorio nazionale: si tratta del punto di partenza per predisporre, preparare e programmare l'accesso alle terapie in ogni regione con un arco temporale di almeno 12-18 mesi precedente il riconoscimento della rimborsabilità.

9.2.1 • METODI

L'approccio metodologico si basa sull'analisi sistematica di informazioni pubbliche acquisite da delibere regionali, normative, siti istituzionali - inclusi il portale Ministeriale sulle Malattie Rare e l'elenco delle strutture abilitate al Registro AIFA (aggiornato bimestralmente).

Gli elementi oggetto di analisi sono:

1 • **Centri di riferimento per Malattie Rare e centri prescrittori autorizzati per la patologia in analisi;**
2 • **Centri sperimentatori;**
3 • **Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per la patologia in considerazione;**
4 • **Reti di patologia;**
5 • **Registri di patologia.**

La sistematizzazione di questi dati interconnessi fornisce ai decisori regionali e sanitari uno strumento di *early assessment* della *readiness* territoriale, consentendo l'implementazione proattiva di strategie per colmare i *gap* identificati. Le patologie considerate per la valuta-

zione dell'impatto organizzativo regionale sono state selezionate tra le terapie identificate nell'HS del periodo giugno 2026 - dicembre 2028, escludendo le estensioni di indicazione di ATMP già approvati, e distinguendo tra Malattie Rare e Malattie non rare/oncologiche/onco-ematologiche.

TABELLA 9.1 • Classificazione delle patologie degli ATMP in *Horizon Scanning*

Malattie Rare	Malattie non rare, Malattie oncologiche, onco-ematologiche
Epidermolisi bollosa distrofica*	Carcinoma alla vescica
Sindrome di Wiskott-Aldrich*	Neoplasie del sangue maligne***
Atrofia muscolare spinale – SMA (RFG050)**	Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)
	Linfoma mantellare
Patologie associate a varianti bialleliche del gene OTOF*	Papillomatosi respiratoria ricorrente
	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario

*Nessun Codice di Esenzione/Codice di Gruppo associato. **Data la consolidata esperienza regionale nella somministrazione di terapia genica per il trattamento di questa malattia rara, non si è ritenuto necessario inserire la relativa valutazione nell'analisi di *readiness* condotta.***Neoplasie ematologiche che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT) e per i quali non è disponibile nessun altro tipo di cellule da donatore compatibili.

Il *cut-off* di raccolta delle informazioni utili all'analisi è stato impostato al 30/06/26; l'elenco dei centri abilitati al registro AIFA pubblicato sul portale dell'ente regolatorio è aggiornato al 26/06/26.

9.2.2 • RISULTATI

1 • CENTRI DI RIFERIMENTO PER MALATTIE RARE O CENTRI PRESCRITTORI AUTORIZZATI PER LA PATOLOGIA IN ANALISI

L'analisi ha previsto l'identificazione dei centri di riferimento per Malattie Rare (per ATMP indicati per il trattamento di malattie rare) e dei centri prescrittori (per ATMP indicati per il trattamento di malattie non rare) già individuati dalle regioni per il trattamento delle patologie in *Horizon Scanning*. La presenza, tra i centri mappati, di strutture che hanno partecipato a protocolli di sperimentazione per gli ATMP considerati, è stata valutata come fattore positivo per la *readiness* di una regione, in quanto l'esperienza in sperimentazione clinica, pur non costituendo prerequisito per il successivo ruolo erogativo, rappresenta un fattore strategico per l'acquisizione precoce delle competenze clinico-organizzative specifiche per la gestione terapeutica e assistenziale.

Dall'analisi risulta che le regioni hanno già identificato i centri prescrittori per le patologie oncoematologiche ematologiche caratterizzate da una maggior prevalenza; viceversa, sono poche le regioni che hanno già identificato centri di riferimento per il trattamento di condizioni ultra-rare prive di codice di esenzione specifico come la Sindrome di Wiskott Aldrich o centri prescrittori per patologie orfane di terapie specifiche quali il papilloma respiratorio ricorrente o la patologia associata a varianti bialleliche del gene OTOF.

FIGURA 9.3 • Centri di riferimento e sperimentatori per patologia

EPIDERMOLISI BOLLOSA
19/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
1 Regione con Centro/i sperimentatore

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)
21/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
Nessun Centro/i sperimentatore presente in Italia

WISKOTT-ALDRICH SYNDROME PROTEIN (WAS)
2/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
1 Regione con Centro/i sperimentatore

LINFOMA MANTELLARE R/R
20/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
Nessun Centro/i sperimentatore presente in Italia

PAPILLOMA RESPIRATORIO RICORRENTE
0/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
Nessun Centro/i sperimentatore presente in Italia

NEOPLASIE DEL SANGUE MALIGNE*
21/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
Nessun Centro/i sperimentatore presente in Italia

HIGH-GRADE (HG), BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (BCG) UNRESPONSIVE NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER (NMIBC)
21/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
Nessun Centro/i sperimentatore presente in Italia

PATOLOGIA ASSOCIATA A VARIANTI BIALLELICHE DEL GENE OTOF
0/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
Nessun Centro/i sperimentatore presente in Italia

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)
21/21 Regioni/PA con centri di riferimento definiti
1 Regione con Centro/i sperimentatore

*Neoplasie ematologiche che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT) e per i quali non è disponibile nessun altro tipo di cellule da donatore compatibili.
Acronimi: PA: Pubblica Amministrazione; **R/R:** recidivante refrattario

2 • CENTRI SPERIMENTATORI

Il numero di centri sperimentatori sul territorio italiano per le nuove terapie in HS è limitato: risultano infatti 3 centri con attività sperimentale in corso su 3 distinti ATMP, di cui 2 per il trattamento di una malattia rara o ultra-rara. Come ormai condiviso, l'esperienza in sperimentazione clinica, pur non costituendo prerequisito per il successivo ruolo erogativo, rappresenta un fattore strategico per l'acquisizione precoce delle competenze clinico-organizzative specifiche per la gestione terapeutica e assistenziale, e per contro la carenza di esperienza dei centri potrebbe complicare o rallentare l'accesso dei pazienti alle terapie.

3 • PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA) PER LA PATOLOGIA IN CONSIDERAZIONE

Il PDTA rappresenta uno strumento finalizzato a verificare e gestire in modo strutturato il percorso integrato del paziente. La sua natura flessibile e adattabile alle caratteristiche territoriali ne fa uno strumento di governo clinico e gestione essenziale per i percorsi di cura complessi degli ATMP, permettendo l'identificazione di *outcome* specifici e l'implementazione di sistemi di monitoraggio per il miglioramento continuo della qualità assistenziale [3].

La ricerca della normativa regionale mostra che, tra le 9 patologie analizzate trattabili con un ATMP in HS, 5 (55%) sono prive di PDTA regionali od ospedalieri. Per le restanti patologie, si osserva una maggior presenza di PDTA locali afferenti all'area oncoematologica; a livello regionale, invece, risulta limitato il numero di regioni che ha già strutturato un PDTA.

FIGURA 9.4 • PDTA regionali e locali per patologia

EPIDERMOLISI BOLLOSA
- 5 Regioni con PDTA regionale
- 1 A.O. con PDTA

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)
- 4 Regioni con PDTA Regionale
- 2 A.O. con PDTA

WISKOTT-ALDRICH SYNDROME PROTEIN (WAS)
- Nessuna Regione con PDTA Regionale

LINFOMA MANTELLARE R/R
- Nessuna Regione con PDTA Regionale
- 3 A.O. con PDTA

PAPILLOMA RESPIRATORIO RICORRENTE
- Nessuna Regione con PDTA Regionale

NEOPLASIE DEL SANGUE MALIGNE*
- 4 Regioni con PDTA regionale
- 2 A.O. con PDTA

HIGH-GRADE (HG), BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (BCG) UNRESPONSIVE NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER (NMIBC)
- 4 Regioni con PDTA regionale
- 3 A.O. con PDTA

PATOLOGIA ASSOCIATA A VARIANTI BIALLELICHE DEL GENE OTOF
- Nessuna Regione con PDTA Regionale

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)
- Nessuna Regione con PDTA Regionale
- 3 A.O. con PDTA

*Neoplasie ematologiche che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT) e per i quali non è disponibile nessun altro tipo di cellule da donatore compatibili.
Acronimi: PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale; **A.O.:** Azienda Ospedaliera; **R/R:** recidivante refrattario

4 • RETI DI PATOLOGIA

Le reti di patologia rappresentano un elemento strategico della programmazione sanitaria, dal momento che permettono di limitare la complessità e frammentazione dell'offerta assistenziale mediante l'individuazione di modelli di collaborazione tra i centri con differenti livelli di esperienza e di capacità di gestione all'interno di una stessa regione. Questo modello organizzativo garantisce la presa in carico coordinata del paziente attraverso la formalizzazione delle relazioni tra professionisti, strutture e servizi di diverso livello, assicurando continuità assistenziale e appropriatezza clinico-organizzativa. Le reti cliniche assumono inoltre la responsabilità nella definizione dei PDTA [4].

In linea con i risultati dell'analisi dei PDTA, la presenza di reti è fortemente influenzata dall'afferenza delle patologie trattate all'area oncologica o oncoematologica; la presenza di reti di patologia per le malattie rare o ultra-rare è, invece, molto ridotta.

FIGURA 9.5 • Reti di patologia



*Neoplasie ematologiche che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT) e per i quali non è disponibile nessun altro tipo di cellule da donatore compatibili. **Si considera la Rete Oncologica regionale.
Acronimi: R/R: recidivante refrattario

5 • REGISTRI DI PATOLOGIA

I registri di patologia costituiscono infrastrutture per la raccolta sistematica e continuativa di dati clinici e, eventualmente, di altri dati di esito (qualità di vita) o di prestazioni, su specifiche patologie o condizioni in un'area geografica definita. Essi rappresentano strumenti essenziali per la programmazione sanitaria, fornendo dati sistematici e continuativi che supportano la pianificazione strategica, la sorveglianza epidemiologica e la valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici implementati [5]. I registri di patologia presentano però una notevole variabilità in termini di tipologia di dati, di trasparenza, di disponibilità e di *governance* [6].

L'analisi condotta ha considerato sia i registri regionali per le malattie rare sia i registri oncologici presenti sul territorio nazionale. Mentre la presenza e/o l'accessibilità alle informazioni epidemiologiche dei registri malattie rare regionali non è omogenea sul territorio nazionale, i registri oncologici risultano operativi in tutte le regioni italiane; tuttavia, si rileva anche per questi ultimi, una significativa eterogeneità in termini di livelli di accessibilità ai dati, completezza e tempestività nell'implementazione delle informazioni. La criticità più rilevante emerge nell'accesso pubblico ai dati epidemiologici dei registri specialistici, dove si osserva una marcata variabilità interregionale che limita la capacità di analisi comparative tra territori.

9.3 • CONCLUSIONI

In un contesto caratterizzato da elevata complessità organizzativa e gestionale, la capacità di identificare precocemente bisogni, criticità e requisiti organizzativi rappresenta un elemento sempre più strategico per il sistema sanitario. Per questo, l'analisi integrata di *Horizon Scanning* e *readiness* regionale può essere utilizzata come strumento di programmazione a supporto dell'introduzione delle future terapie avanzate.

Il confronto con l'*Horizon Scanning* presentato nel precedente Report (VIII Report italiano sugli ATMP, 2025) evidenzia una riduzione del numero di terapie presenti in pipeline, ma anche una progressiva diversificazione delle indicazioni che amplia il numero di aree terapeutiche coinvolte e richiede, di conseguenza, un approccio multidisciplinare alla pianificazione dell'accesso.

L'analisi di *readiness* regionale per le terapie incluse nell'*Horizon Scanning* restituisce una situazione organizzativa eterogenea tra le diverse patologie, in cui i principali e potenziali gap si osservano nell'area malattie rare e ultra-rare, rispetto alle aree oncologiche e oncoematologiche per le quali centri prescrittori, reti, percorsi e registri risultano più frequentemente presenti e operativi, e costituiscono già una base solida per lo sviluppo del contesto organizzativo necessario.

Si conferma quindi la necessità di considerare l'*Horizon Scanning* come uno strumento dinamico che necessita di periodici aggiornamenti. Inoltre, l'evoluzione che si intravede nell'orizzonte temporale, anche attraverso la più estesa analisi dello scenario delle sperimentazioni cliniche, suggerisce l'importanza di indirizzare gli sforzi verso due ulteriori *step*:

- integrare un approccio multidisciplinare per valutare le potenziali complessità delle nuove terapie in arrivo, conducendo valutazioni anticipate per le singole casistiche, finalizzate a identificare gli specifici elementi di complessità;
- monitorare anche gli ATMP già rimborsati e disponibili per verificare il *gap* ancora residuo, indirizzare nuove azioni e valorizzare progressivamente l'esperienza acquisita per le nuove terapie.

BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. Clinical Trial Information System [internet]. Available from: https://euclinicaltrials.eu/. [Last access Sep 26].
2. Van Den Hoed MW, Backhaus R, De Vries E, Hamers JPH, Daniels R. 2022. Factors contributing to innovation readiness in health care organizations: a scoping review. BMC Health Serv Res. 2022 Aug 5;22(1):997. doi: 10.1186/s12913-022-08185-x.
3. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna. Guida per i valutatori alla verifica dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) nell'ambito delle visite di accreditamento. 2013. Available from: https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/guida-valutatori-PDTA-2013. [Last access Jun 26].
4. ARCS Sistema Sanitario Regione Friuli Venezia Giulia. Modello per la gestione delle Reti Cliniche di Patologia. 2020. Available from: https://arcs.sanita.fvg.it/en/cosa-fa-arcs/effettua-valutazioni-dimpatto-delle-innovazioni-e-delle/modello-per-la-gestione-delle-reti-cliniche-1/. [Last access Jun 26].
5. Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità. Registri di patologia. Available from: https://www.malattierare.gov.it/normativa/registri. [Last access Jul 26].
6. Sommariva S, Cavazza M, Compagni A, Jommi C. I registri in sanità e la creazione di conoscenza: dai database alla produzione scientifica. Politiche sanitarie 2015;16(3):168-176.

CAPITOLO 10

BEYOND ATMP: NUOVE TECNOLOGIE E SFIDE REGOLATORIE

10 • *BEYOND* ATMP: NUOVE TECNOLOGIE E SFIDE REGOLATORIE

Gli ATMP rappresentano una delle frontiere più dinamiche della medicina moderna, con trattamenti che hanno ampliato le possibilità di trattamento per malattie rare, oncologiche e degenerative. La distanza tra il loro potenziale terapeutico e l'accesso effettivo dei pazienti rimane tuttavia significativa ed è influenzata dalle categorie regolatorie che ne definiscono il percorso di sviluppo [1,2]. La regolamentazione europea ha istituito un quadro specialistico e centralizzato per medicinali con specifiche caratteristiche biologiche e funzionali. Il *framework* risponde alla variabilità biologica, alla complessità produttiva, alle esigenze di sicurezza a lungo termine e alla disponibilità spesso limitata di evidenze cliniche convenzionali. Come evidenziato nel **CAPITOLO 3**, nell'ambito dell'*European Medicines Agency* (EMA), il *Committee for Advanced Therapies* (CAT) svolge un ruolo centrale nella classificazione e valutazione scientifica di questi prodotti [1-3].

In Europa la classificazione come ATMP rappresenta il presupposto per l'applicazione di un *framework* regolatorio definito sulla base delle caratteristiche del prodotto, della modalità d'azione e del grado di manipolazione biologica [4]. Questa logica classificatoria si confronta oggi con un'innovazione sempre più orientata verso piattaforme tecnologiche in grado di generare e supportare lo sviluppo di molteplici candidati terapeutici, processi di sviluppo modulari e terapie altamente personalizzate [5-6]. Ad esempio, piattaforme di *genome editing* possono oggi generare più candidati terapeutici a partire da componenti condivisi; oligonucleotidi antisenso (*antisense oligonucleotides*, ASOs) e tecnologie basate su RNA possono essere adattati a popolazioni molto ristrette; intelligenza artificiale (*artificial intelligence*, AI) e modellistica computazionale contribuiscono a rendere questi processi più programmabili e scalabili [5-8]. Tali modelli e tecnologie emergenti operano in uno spazio "*beyond ATMP*" che interseca, ma non coincide sempre, con le definizioni vigenti. Ne consegue che medicinali caratterizzati da processi di sviluppo, requisiti evidenziali o profili di rischio comparabili possono essere soggetti a *framework* regolatori differenti. Ciò può influenzare non solo l'inquadramento regolatorio applicabile, ma anche la pianificazione dello sviluppo e la capacità di trasferire l'innovazione ai pazienti. Il tema è oggetto di attenzione internazionale: documenti recenti dell'*International Council for Harmonisation* (ICH) — organismo che riunisce autorità regolatorie e industria farmaceutica con l'obiettivo di armonizzare a livello internazionale i requisiti per lo sviluppo, la valutazione e l'autorizzazione dei medicinali — evidenziano la necessità di aggiornare alcuni requisiti regolatori alla luce dell'evoluzione delle tecnologie emergenti [9,10].

Il capitolo esplora l'attuale definizione di ATMP alla luce dell'evoluzione delle tecnologie emergenti, analizzando anche come approcci piattaforma, terapie personalizzate e strumenti di AI stiano progressivamente ridefinendo i confini dell'innovazione nel settore. In questa prospettiva, vengono discusse le possibili implicazioni per lo sviluppo, la valutazione regolatoria e l'accesso all'innovazione, nonché il rapporto tra le categorie normative esistenti e le nuove traiettorie tecnologiche.

10.1 • ATMP: dalla classificazione ai modelli regolatori

10.1.1 • IL QUADRO REGOLATORIO EUROPEO

Come già richiamato nei precedenti capitoli, il quadro normativo europeo per gli ATMP è strutturato attorno al Regolamento (CE) n. 1394/2007 [2], integrato dalla Direttiva 2009/120/CE [11]. Tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per ATMP seguono la procedura centralizzata: il CAT elabora una valutazione specialistica che viene sottoposta al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP); sulla base di tale valutazione, il CHMP adotta il parere scientifico finale dell'EMA, che costituisce il presupposto per la decisione finale della Commissione Europea [2].

Il Regolamento prevede una procedura volontaria di classificazione che consente agli sviluppatori di ottenere una raccomandazione scientifica del CAT sul corretto inquadramento regolatorio del prodotto. Il parere, formulato sulla base delle evidenze disponibili al momento della richiesta e rilasciato a titolo gratuito, non costituisce una decisione regolatoria vincolante ma una raccomandazione scientifica che può essere rivalutata alla luce di nuovi dati emersi durante lo sviluppo. La classificazione fornisce agli sviluppatori un orientamento preliminare sul corretto inquadramento regolatorio del prodotto e contribuisce a definire il percorso delle successive interazioni con le autorità regolatorie europee.

All'interno del più ampio ecosistema di strumenti regolatori e di supporto all'innovazione disponibili per l'intero settore farmaceutico, quali *Innovation Meetings, Scientific Advice* e PRIME, il CAT rappresenta dunque il principale organismo di riferimento per lo sviluppo e la valutazione regolatoria degli ATMP. Le attività del Comitato comprendono la classificazione dei prodotti come ATMP, la valutazione preliminare della conformità dei dati di qualità e, ove disponibili, dei dati non clinici, il contributo specialistico alle procedure di *Scientific Advice* e *Protocol Assistance,* la valutazione delle richieste di ammissibilità al programma PRIME e la formulazione di pareri scientifici sottoposti all'approvazione finale del CHMP nell'ambito della procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio [12,13]. Inoltre, nell'ambito dell'inquadramento regolatorio degli ATMP, può essere adottato un *risk-based approach*, che prevede una modulazione proporzionata dei requisiti di qualità, non clinici e clinici sulla base delle caratteristiche scientifiche e del profilo di rischio del prodotto [14]. Ove appropriato, gli sviluppatori possono inoltre accedere a percorsi regolatori accelerati e a strumenti autorizzativi specifici, quali l'autorizzazione condizionata o l'autorizzazione in circostanze eccezionali, che possono agevolare l'accesso di terapie innovative ai pazienti [4]. Per una disamina degli strumenti a supporto degli sviluppatori adottati da EMA e AIFA si rimanda al **CAPITOLO 3** del presente Report, che aggiorna e amplia i contenuti già presentati nel **CAPITOLO 3** dell'VIII Report Italiano sugli ATMP (2025), mentre il **CAPITOLO 6** approfondisce il quadro legislativo europeo e nazionale e le principali evoluzioni normative e politiche rilevanti per gli ATMP.

Il valore del *framework* EMA per gli ATMP può essere ricondotto a tre elementi:

- **Prevedibilità e dialogo regolatorio precoce:** l'accesso a competenze specialistiche e a meccanismi di interazione regolatoria precoce, quali la procedura di classificazione e il *scientific advice* del CAT, favorisce una definizione tempestiva dei requisiti di qualità, sicurezza ed evidenze per lo sviluppo del prodotto.

- **Proporzionalità dei requisiti di sviluppo:** il *framework* ATMP consente di modulare i requisiti di qualità, non clinici e clinici in funzione delle caratteristiche scientifiche e del profilo di rischio della terapia, attraverso applicazione di un *risk-based approach*.
- **Supporto all'innovazione e all'accesso:** strumenti quali PRIME possono facilitare lo sviluppo di terapie innovative, mentre percorsi autorizzativi specifici, come l'autorizzazione condizionata o in circostanze eccezionali, possono favorire l'accesso anticipato in presenza di dati ancora incompleti o non pienamente ottenibili secondo i percorsi tradizionali.

10.1.2 • LOGICHE DI CLASSIFICAZIONE DEGLI ATMP

La classificazione di un ATMP non dipende esclusivamente dalla finalità terapeutica, ma dall'applicazione di criteri normativi basati sulla natura del prodotto, sul meccanismo d'azione e, in alcuni casi, sul grado di manipolazione biologica. Le categorie ATMP includono prodotti medicinali per terapia genica (***Gene Therapy Medicinal Products***, **GTMPs**), medicinali per terapia cellulare somatica (***Somatic Cell Therapy Medicinal Products***, **sCTMPs**), prodotti di ingegneria tissutale (***Tissue Engineered Products***, **TEPs**) e medicinali combinati per terapie avanzate (***combined*** **ATMPs**) [1-3].

Per i GTMPs, la definizione europea richiede anzitutto che il prodotto sia classificabile come medicinale biologico. Successivamente, il principio attivo deve contenere o consistere in un acido nucleico ricombinante. Viene quindi valutato se il prodotto sia destinato a regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica e se l'effetto terapeutico, profilattico o diagnostico derivi direttamente dalla sequenza nucleica stessa o dal prodotto della sua espressione. Questa logica classificatoria genera conseguenze rilevanti per alcune tecnologie emergenti. Ad esempio, gli ASOs e gli *small interfering RNA* (siRNA), pur potendo modulare l'espressione genica, rimangono generalmente fuori dalla definizione di GTMPs in quanto prodotti mediante sintesi chimica e non classificabili come medicinali biologici. Analogamente, i vaccini a mRNA contro malattie infettive utilizzano acidi nucleici ricombinanti ma sono esplicitamente esclusi dalla attuale definizione di GTMP [3].

I sCTMPs sono destinati al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di una malattia attraverso l'azione farmacologica, immunologica o metabolica esercitata dalle cellule o dai tessuti. In questa categoria il beneficio clinico deriva principalmente dall'attività biologica delle cellule, che agiscono per ripristinare o modificare una funzione fisiologica senza necessariamente rigenerare o sostituire il tessuto interessato [3]. I TEPs sono invece sviluppati con l'obiettivo di rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano. In questo caso il risultato terapeutico atteso non consiste principalmente nel ripristino di una funzione biologica, ma nella ricostituzione della struttura tissutale danneggiata (es. cartilagine, epitelio corneale). I cATMPs sono prodotti che integrano, come parte integrante, uno o più dispositivi medici o dispositivi medici impiantabili attivi. La classificazione come cATMP richiede che la componente cellulare o tissutale e il dispositivo costituiscano un'unica entità terapeutica. Quando il prodotto contiene cellule o tessuti vitali, la combinazione con il dispositivo è di per sé sufficiente per rientrare nella categoria. Nel caso di cellule o tessuti non vitali, invece, la componente cellulare o tissutale deve esercitare sull'organismo umano un'azione considerata predominante rispetto a quella del dispositivo medico associato [3].

La classificazione rappresenta quindi un elemento determinante per l'inquadramento regolatorio da parte di EMA delle nuove tecnologie. La presenza di prodotti che condividono meccanismi biologici o finalità terapeutiche simili, pur essendo classificati in modo differente, evidenzia come

le definizioni normative possano condizionare il modo in cui l'innovazione viene inquadrata e valutata dalle autorità competenti.

Questa tematica emerge anche nel confronto tra le principali autorità regolatorie internazionali. Come approfondito nel **CAPITOLO 5** del presente report dedicato allo status regolatorio e di accesso negli Stati Uniti, il sistema statunitense non prevede una categoria equivalente agli ATMP. Le terapie geniche, cellulari e tissutali che in Europa rientrano negli ATMP sono generalmente valutate come prodotti biologici dal *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER), mentre alcune tecnologie basate su acidi nucleici sintetici, inclusi gli ASOs, sono tipicamente valutate come *drug products* dal *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) [15,16]. Inoltre, negli Stati Uniti, programmi FDA trasversali a diverse categorie di prodotti, quali *Fast Track*, *Breakthrough Therapy Designation* e *Regenerative Medicine Advanced Therapy* e *Priority Review*, supportano lo sviluppo e il dialogo regolatorio [17].

Più che evidenziare differenze sostanziali nei percorsi autorizzativi, tale confronto mette in luce due approcci concettuali distinti in termini regolatori. L'Unione Europea ha sviluppato una categoria regolatoria specifica per gli ATMP, accompagnata da requisiti normativi e un interlocutore specifico (CAT), mentre negli Stati Uniti tecnologie analoghe sono generalmente inquadrate all'interno di categorie più ampie di prodotti biologici e cellulari. Inoltre, alcune analisi hanno evidenziato come la definizione statunitense delle terapie geniche attribuisca maggiore rilevanza al meccanismo d'azione del medicinale, mentre il quadro europeo si fonda principalmente sulla natura del prodotto [18]. Un esempio è rappresentato dalle cellule progenitrici ematopoietiche (HPC), che pur condividendo con alcune terapie cellulari finalità terapeutiche e caratteristiche comuni, non rientrano generalmente nella definizione europea di ATMP [19].

L'attuale evoluzione dell'innovazione biomedica sta evidenziando i limiti di modelli regolatori costruiti attorno a categorie terapeutiche rigidamente definite. Tecnologie che condividono sfide comuni in termini di ricerca, sviluppo, produzione e valutazione regolatoria stanno infatti progressivamente ridefinendo i confini delle classificazioni tradizionali. In tale contesto, assumono crescente rilevanza gli approcci piattaforma, le strategie altamente personalizzate e l'integrazione di strumenti avanzati di analisi dei dati e AI, che pongono nuove sfide ai modelli tradizionali di sviluppo e valutazione delle terapie avanzate.

10.2 • OLTRE IL MODELLO TRADIZIONALE: piattaforme, personalizzazione e intelligenza artificiale

10.2.1 • APPROCCI PIATTAFORMA: dal singolo prodotto al processo condiviso

Lo sviluppo tradizionale dei medicinali è storicamente organizzato secondo la logica "*one product, one development program*", nella quale ciascun candidato terapeutico richiede un percorso di sviluppo autonomo, comprensivo di evidenze precliniche e cliniche, processi produttivi, controlli di qualità, documentazione regolatoria dedicata. Questo modello risulta particolarmente oneroso, soprattutto nel caso delle malattie rare, dove una stessa patologia può essere causata da numerose varianti genetiche differenti, ciascuna potenzialmente associata a un percorso di sviluppo separato [5,20].

Per superare questa frammentazione, negli ultimi anni sta emergendo il concetto di **piattaforma terapeutica**, basato sul riutilizzo sistematico di componenti, processi e conoscenze condivise tra più candidati terapeutici. Nell'ambito dello *Scientific Exchange* promosso nel 2024 da FDA, *Alliance for Regenerative Medicine* (ARM) e *International Society for Cell & Gene Therapy* (ISCT), una piattaforma di *genome editing* è stata definita come un insieme di componenti tecnologici, produttivi e analitici che, una volta validati, possono essere riutilizzati nello sviluppo di molteplici prodotti, generando maggiore standardizzazione, prevedibilità ed efficienza nello sviluppo e, potenzialmente, nella valutazione regolatoria [5]. In concreto, questo significa che più candidati terapeutici possono condividere lo stesso enzima di *editing,* il medesimo sistema di *delivery*, processi produttivi e metodiche analitiche già validati [21]. L'elemento che varia più frequentemente è la guida RNA (gRNA), che indirizza il sistema verso uno specifico bersaglio genomico. Ciò consente di riutilizzare dati, processi e conoscenze regolatorie maturati nei programmi precedenti, riducendo la duplicazione delle attività di sviluppo [22].

In questa prospettiva, il valore innovativo non risiede esclusivamente nel singolo prodotto finale, ma nella capacità di costruire un'infrastruttura tecnologica riutilizzabile che consenta di sviluppare più rapidamente candidati terapeutici successivi facendo leva su dati, processi produttivi e conoscenze già generate. Il passaggio è quindi da una logica centrata sul prodotto a una logica centrata sul processo e sulla piattaforma.

L'adozione di approcci piattaforma può rappresentare una potenziale strategia per affrontare alcune delle criticità che oggi limitano sostenibilità, scalabilità e accessibilità delle terapie avanzate. Numerosi programmi di sviluppo continuano a ripetere attività non cliniche, produttive, regolatorie e cliniche sostanzialmente sovrapponibili nonostante utilizzino la stessa infrastruttura tecnologica. Un approccio piattaforma consentirebbe invece di trasferire parte del valore generato da un programma ai programmi successivi, permettendo il riutilizzo di dati, processi e conoscenze precedentemente validati [5]. In questa prospettiva, i principali benefici attesi degli approcci piattaforma sono inerenti a:

- **Sviluppo preclinico e regolatorio**, attraverso il riutilizzo di dati di biodistribuzione, tossicologia, sicurezza e caratterizzazione delle piattaforme già generati in programmi precedenti, riducendo la necessità di replicare studi analoghi per ogni nuovo candidato terapeutico, consentendo un maggiore ricorso a meccanismi di *cross-referencing* e *prior knowledge* nelle interazioni regolatorie [22].
- ***Manufacturing* e qualità**, mediante la standardizzazione di sistemi di *delivery*, processi produttivi, metodiche analitiche e requisiti CMC (*Chemistry, Manufacturing and Controls*), favorendo il riutilizzo di processi qualificati, controlli di qualità e saggi analitici già validati per prodotti sviluppati sulla stessa piattaforma [20].
- **Sperimentazione clinica**, grazie all'impiego di tecniche quali *master protocol* e *umbrella trial* che consentono di valutare più varianti genetiche o più indicazioni all'interno della stessa infrastruttura sperimentale [23,24].
- **Scalabilità e accesso al paziente**, poiché una piattaforma validata può essere progressivamente estesa a nuove varianti, geni o indicazioni riducendo tempi, costi e duplicazioni di sviluppo. Questo approccio può contribuire a rendere economicamente sostenibili indicazioni rare e ultra-rare che risultano oggi difficilmente perseguibili attraverso il tradizionale modello "*one product, one development program*" [5,20,25].

Sebbene il concetto di piattaforma sia oggi associato principalmente al *genome editing*, tendenze analoghe stanno emergendo anche nel settore delle terapie *RNA-based*. L'evoluzione più avanzata di questo paradigma si osserva quando una stessa piattaforma può essere adattata rapidamente a specifiche varianti genetiche o a singoli pazienti. In questo contesto si inserisce il crescente interesse verso le terapie personalizzate N-of-1, tema sempre più rilevante nel dibattito scientifico e regolatorio internazionale.

10.2.2 • TERAPIE PERSONALIZZATE, MODELLI N-of-1 E TECNOLOGIE MOLECOLARI

Il **paradigma N-of-1** riguarda, nella sua forma più individualizzata, trattamenti sviluppati per un singolo paziente e, in senso più ampio, modelli destinati a micro-coorti accomunate dalla stessa variante genetica. Questo approccio risponde in particolare ai bisogni delle **malattie rare e ultra-rare**, spesso caratterizzate da varianti genetiche presenti in un numero molto ridotto di pazienti e difficilmente affrontabili attraverso i tradizionali modelli di sviluppo farmaceutico. In questo nuovo paradigma, ciascun trattamento conserva elementi specifici per il singolo paziente, facendo leva su componenti tecnologiche, processi, competenze e metodi di valutazione già definiti nell'ambito di una piattaforma condivisa [6].

Tra gli esempi più emblematici si riporta il caso di Milasen, ASO personalizzato sviluppato nel 2018 per una singola paziente affetta da malattia di Batten, che ha dimostrato la fattibilità dello sviluppo di una terapia progettata per un singolo individuo [26]. Parallelamente, iniziative nel campo del *gene editing* stanno estendendo la stessa logica a terapie correttive altamente personalizzate, generate rapidamente a partire da processi e infrastrutture condivisi [25].

Queste esperienze hanno contribuito a dimostrare la fattibilità di modelli di sviluppo destinati a popolazioni estremamente limitate, fino al singolo paziente. La loro applicabilità su scala più ampia pone tuttavia importanti interrogativi in termini di **sostenibilità**. La vicenda della *start-up EveryONE Medicines,* nata con l'obiettivo di sviluppare terapie personalizzate per pazienti con mutazioni ultra-rare, ha evidenziato come, accanto al potenziale innovativo di questi approcci, rimangano aperte questioni cruciali di sostenibilità economica, accesso e sviluppo regolatorio [27]. In questo contesto, iniziative recentemente avviate nel Regno Unito stanno iniziando ad esplorare modelli che attribuiscono maggiore rilevanza alla standardizzazione dei processi e alla validazione delle piattaforme condivise per facilitare lo sviluppo e l'accesso a queste terapie [28,29].

In conclusione, le terapie personalizzate che includono tecnologie molecolari mirate a piccoli gruppi di pazienti, fino agli approcci N-of-1, costituiscono una delle applicazioni più avanzate degli approcci piattaforma, poiché sfruttano componenti, processi e competenze condivise per generare trattamenti personalizzati destinati a popolazioni estremamente limitate, fino al singolo individuo. La sfida più ampia riguarda tuttavia la definizione di modelli sostenibili, sia dal punto di vista economico sia da quello regolatorio e dell'accesso alle cure, in grado di supportare tecnologie molecolari e piattaforme terapeutiche modulari adattabili a molteplici varianti genetiche rare e ultra-rare. In questa prospettiva, la necessità di identificare rapidamente nuove varianti genetiche, progettare trattamenti personalizzati e gestire volumi crescenti di dati biologici e clinici rende sempre più rilevante l'integrazione tra genomica, strumenti computazionali e AI.

10.2.3 • L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE A SUPPORTO DEL CICLO DI VITA DEGLI ATMP

AI e strumenti di modellistica computazionale stanno assumendo un ruolo crescente nello sviluppo dei medicinali, e in particolare degli ATMP, contribuendo a integrare e analizzare grandi volumi di dati genomici, biologici, produttivi e clinici. Tale potenziale è ormai riconosciuto anche a livello regolatorio: il *Reflection Paper* dell'EMA sull'uso dell'AI nel ciclo di vita dei medicinali individua possibili applicazioni lungo l'intero percorso di sviluppo del prodotto, dalle attività di ricerca fino al monitoraggio post-autorizzativo [30]. In particolare, l'EMA richiama il potenziale dell'AI nelle attività di ricerca e sviluppo, nella selezione e stratificazione dei pazienti, nell'analisi dei dati clinici, nel monitoraggio dei processi produttivi e nelle attività di farmacovigilanza e generazione delle evidenze. La **TABELLA 10.1** illustra le possibili aree di applicazione dell'AI lungo il ciclo di sviluppo delle terapie cellulari e geniche.

TABELLA 10.1 • Potenziali aree di applicazione dell'intelligenza artificiale lungo il ciclo di sviluppo delle terapie cellulari e geniche

FASE	Potenziali limiti degli approcci tradizionali	Potenziali contributi dell'AI
Ricerca e sviluppo	Sviluppo iterativo basato su sperimentazione e validazione successive dei candidati terapeutici	Analisi predittiva di vettori, costrutti genetici e profili biologici; selezione più rapida dei candidati e supporto alla progettazione di nuove soluzioni terapeutiche
Sviluppo preclinico e traslazionale	Studi in vitro e modelli animali con limitata capacità predittiva delle risposte umane	Modelli *in silico* e *digital twin* che simulano efficacia e sicurezza integrando dati biologici, genomici e di *imaging*
Sperimentazione clinica	Reclutamento tradizionale e limitata personalizzazione dei protocolli	Selezione e stratificazione dei pazienti basata sui dati, predizione del rischio di eventi avversi e supporto a studi adattativi
Manufacturing	Monitoraggio prevalentemente reattivo dei processi produttivi	Monitoraggio in tempo reale dei parametri critici, identificazione precoce delle deviazioni e ottimizzazione continua dei processi
Farmacovigilanza	Analisi prevalentemente manuale delle segnalazioni di sicurezza	Identificazione automatizzata di segnali di sicurezza attraverso l'integrazione di registri, cartelle cliniche elettroniche e dati di *real-world evidence*

Modificato da Auclair et al (2026) [31].
La tabella riassume le principali aree di applicazione dell'intelligenza artificiale nello sviluppo delle terapie cellulari e geniche, mettendo in relazione le criticità dei modelli tradizionali con i potenziali contributi dell'AI nelle diverse fasi del ciclo di sviluppo.

Nelle fasi di **ricerca e sviluppo**, l'AI può supportare l'analisi di dati biologici complessi, l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici, la progettazione di vettori e costrutti genetici e la selezione dei candidati. In particolare, approcci di modellistica computazionale, tra cui il "*virtual cell modelling*", consentono di simulare processi cellulari, prevedere effetti biologici e supportare la progettazione di nuove strategie terapeutiche. Tra le applicazioni emergenti rientrano l'analisi dei processi di differenziamento cellulare, la predizione del destino cellulare (*cell fate decisions*) e l'ottimizzazione di vettori e costrutti genetici prima della validazione sperimentale. Tali applicazioni risultano particolarmente rilevanti nel contesto degli ATMP e di altre tecnologie avanzate basate su *editing*

genomico, RNA terapeutici e altre piattaforme innovative caratterizzate da elevata complessità biologica [32, 33].

L'AI trova inoltre applicazione nelle fasi di **sperimentazione clinica** e nella **generazione delle evidenze**. In ambito clinico, algoritmi di *machine learning* possono integrare dati genomici, biomarcatori e informazioni cliniche per identificare sottogruppi di pazienti con maggiore probabilità di risposta o più elevato rischio di eventi avversi, contribuendo a una maggiore personalizzazione delle strategie terapeutiche. Tali approcci risultano particolarmente rilevanti nel contesto degli ATMP, dove le popolazioni trattate sono spesso limitate e caratterizzate da elevata eterogeneità biologica. Inoltre, l'impiego dell'AI può supportare la progettazione di studi clinici adattativi, facilitare l'identificazione dei criteri di inclusione più appropriati e favorire l'utilizzo di controlli esterni o virtuali derivati da dati storici e fonti di *real-world evidence*, con l'obiettivo di aumentare l'efficienza dei programmi di sviluppo clinico. Tali approcci risultano particolarmente utili nelle aree terapeutiche caratterizzate da popolazioni limitate e difficoltà di arruolamento, condizioni che caratterizzano frequentemente lo sviluppo degli ATMP [24, 31].

Nel **contesto produttivo** l'AI è alla base di approcci di *smart manufacturing* e *digital twin*, nei quali modelli computazionali integrano dati provenienti dai processi produttivi in tempo reale per monitorare parametri critici, prevedere deviazioni di processo, ottimizzare le condizioni di produzione e ridurre il rischio di fallimento dei lotti. Tali strumenti possono inoltre contribuire all'identificazione precoce di anomalie, al monitoraggio della qualità del prodotto e al supporto di strategie di controllo predittivo lungo l'intero ciclo produttivo. Queste applicazioni assumono particolare rilevanza per gli ATMP, caratterizzati ad oggi da processi produttivi complessi e frequente ricorso a produzioni personalizzate o a basso volume [7].

Anche nelle attività post-autorizzative, come la **farmacovigilanza**, l'AI sta assumendo un ruolo crescente. Tecniche di elaborazione del linguaggio naturale (*natural language processing*) possono automatizzare l'analisi di segnalazioni di eventi avversi, registri di pazienti, cartelle cliniche elettroniche e altre fonti di *real-world evidence*, facilitando l'estrazione e la strutturazione di informazioni rilevanti per la sicurezza dei prodotti. Algoritmi di *machine learning* sono in grado di supportare l'identificazione precoce di segnali di sicurezza attraverso l'integrazione di dati provenienti da fonti eterogenee, contribuendo a individuare eventi avversi rari o pattern di rischio difficilmente rilevabili con i metodi tradizionali. Nel contesto degli ATMP, tali strumenti consentono di integrare dati clinici, produttivi e di sicurezza generati lungo l'intero ciclo di vita del prodotto, supportando il monitoraggio degli esiti nel lungo termine e l'identificazione di possibili relazioni tra caratteristiche del processo produttivo e risultati osservati nella pratica clinica [31, 34].

Nel complesso, AI e modellistica computazionale possono rappresentare importanti fattori abilitanti per lo sviluppo, la produzione e l'accesso agli ATMP; tuttavia, tali strumenti introducono al contempo nuove fonti di incertezza legate alla qualità e rappresentatività dei dati, alla trasparenza e interpretabilità dei modelli decisionali, alla possibile presenza di bias algoritmici e alla validazione regolatoria degli algoritmi impiegati [8]. La piena integrazione dell'AI nel ciclo di vita degli ATMP sta quindi già richiedendo l'evoluzione di adeguati meccanismi di *governance*, validazione e supervisione umana, nonché un progressivo adattamento degli approcci adottati dalle autorità regolatorie.

10.3 • OLTRE LA CLASSIFICAZIONE: verso nuovi *framework* regolatori

Le evidenze discusse nelle sezioni precedenti mostrano come l'innovazione terapeutica si stia progressivamente spostando da singoli prodotti verso **piattaforme tecnologiche, approcci altamente personalizzati e processi di sviluppo sempre più supportati dall'AI**. Le attuali definizioni regolatorie degli ATMP sono state sviluppate in un contesto nel quale tecnologia, caratteristiche del prodotto e programma di sviluppo risultavano generalmente allineati. L'emergere di piattaforme di *genome editing*, tecnologie molecolari e terapie personalizzate, evidenzia invece come tecnologie caratterizzate da sfide di sviluppo e requisiti evidenziali analoghi possano essere inquadrate in categorie regolatorie differenti, con potenziali implicazioni per lo sviluppo, la valutazione regolatoria e i percorsi di accesso al trattamento.

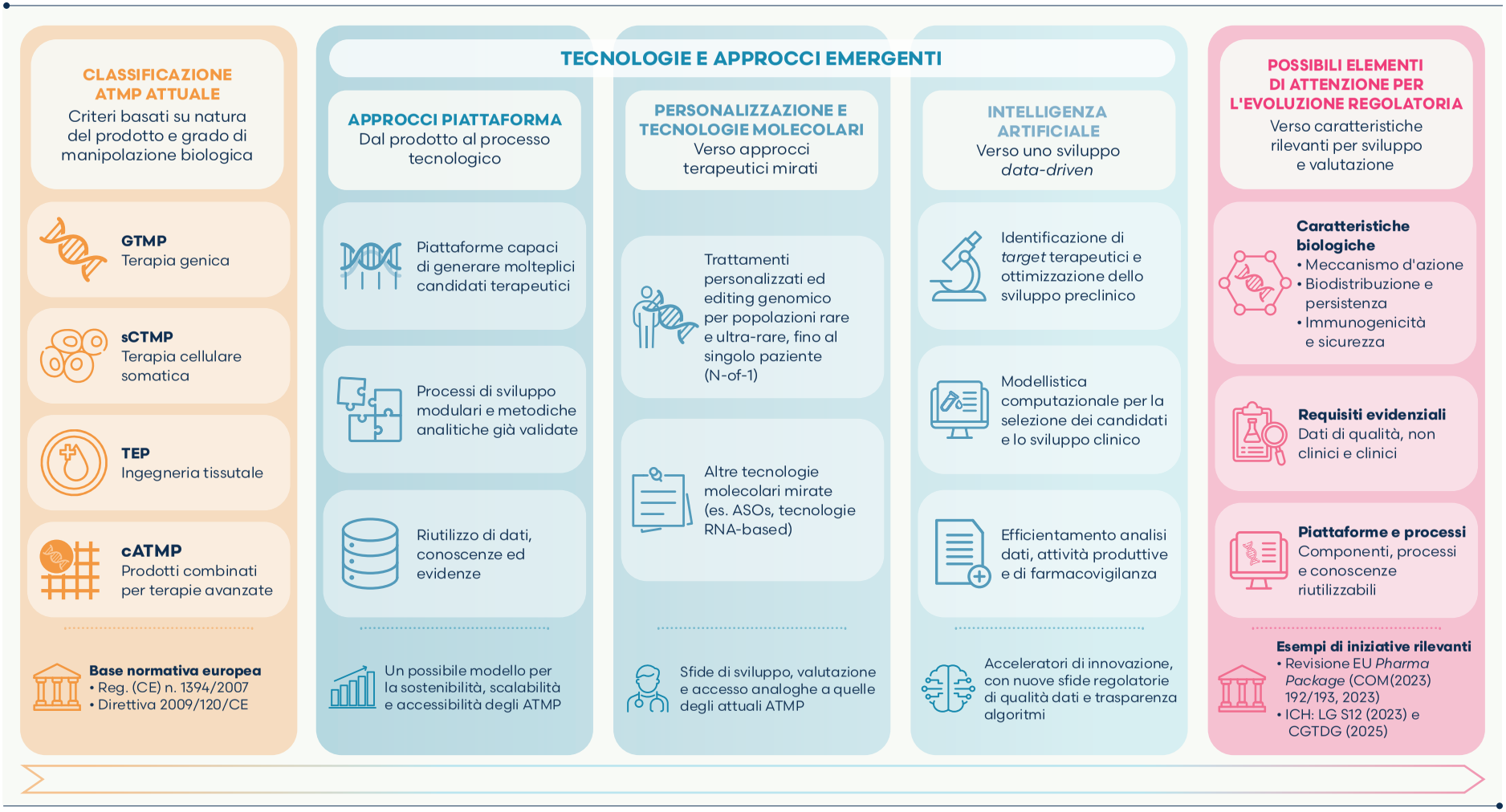
In questo scenario, alcune recenti iniziative internazionali suggeriscono una possibile evoluzione dell'inquadramento regolatorio degli ATMP. Un primo segnale emerge dalla **linea guida ICH S12**, pubblicata nel 2023 dall'*International Council for Harmonisation* per armonizzare a livello internazionale i requisiti relativi alla valutazione non clinica della biodistribuzione delle terapie geniche [9]. Pur senza intervenire sulla classificazione degli ATMP, la linea guida riconosce che diverse tecnologie di trasferimento o modificazione del materiale genetico, incluse piattaforme basate su RNA, plasmidi e *genome editing*, condividono problematiche non cliniche analoghe e possono quindi essere valutate secondo principi comuni. Analogamente, il ***Cell & Gene Therapy Discussion Group* (CGTDG)**, forum tecnico istituito dall'ICH per individuare le future esigenze di armonizzazione regolatoria nel settore delle terapie cellulari e geniche, ha evidenziato come le attuali linee guida sviluppate per i medicinali biologici tradizionali non siano sempre adeguate a rispondere alle specificità degli ATMP. Nel ***Recommendation Paper*** pubblicato nel 2025, il gruppo identifica le principali aree prioritarie per l'evoluzione delle linee guida internazionali nel settore delle terapie cellulari e geniche, promuovendo un approccio maggiormente *risk-based*. In tale prospettiva, i requisiti regolatori dovrebbero essere proporzionati alle proprietà biologiche e ai potenziali rischi del prodotto, quali biodistribuzione, persistenza, immunogenicità, potenziale di integrazione genomica o effetti a lungo termine, piuttosto che alla sola categoria tecnologica di appartenenza [10].

Nella stessa direzione si colloca la **revisione della legislazione farmaceutica europea**, attualmente nelle fasi finali dell'iter legislativo, che mira ad adattare il quadro regolatorio all'evoluzione scientifica e tecnologica, anche attraverso disposizioni dedicate alle nuove tecnologie e forme di innovazione terapeutica avanzata. Come approfondito nel **CAPITOLO 6**, tale orientamento appare coerente con la crescente attenzione verso approcci di piattaforma, medicinali personalizzati e altre soluzioni terapeutiche innovative, discusse nei paragrafi precedenti. Parallelamente, le proposte di revisione della *governance* scientifica dell'EMA potrebbero favorire una maggiore integrazione delle competenze specialistiche dedicate agli ATMP nei processi valutativi centrali, mantenendo al contempo meccanismi specialistici per la classificazione e la valutazione di tali prodotti [35]. Anche la **consultazione pubblica** avviata nel maggio 2026 dalla *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) del Regno Unito propone una definizione maggiormente neutrale rispetto alla tecnologia, comprendente sia acidi nucleici ricombinanti o sintetici sia prodotti che realizzano un *editing* genomico sequenza-specifico, indipendentemente dalla natura del principio attivo utilizzato [36].

10.4 • CONCLUSIONI

Nel loro insieme, queste iniziative suggeriscono una possibile traiettoria evolutiva verso *framework* regolatori in grado di rappresentare più efficacemente le proprietà biologiche, il meccanismo d'azione e il profilo di rischio delle nuove tecnologie terapeutiche, superando alcune delle attuali limitazioni legate all'appartenenza a categorie tecnologiche predefinite. I casi discussi in questo capitolo, dagli approcci piattaforma alle terapie personalizzate fino al ruolo dell'AI, mostrano infatti come l'innovazione risieda sempre più nelle piattaforme, nei processi e nelle conoscenze che consentono di sviluppare terapie avanzate in modo più rapido, scalabile e sostenibile. In questo contesto, la sfida futura potrebbe non riguardare tanto la sola regolamentazione degli ATMP, quanto la capacità di sviluppare modelli in grado di accompagnare in maniera integrata lo sviluppo, la valutazione e l'accesso a un ecosistema sempre più ampio di terapie avanzate e tecnologie ad alta complessità.

FIGURA 10.1 • Traiettoria evolutiva degli ATMP e delle tecnologie emergenti verso nuovi modelli di sviluppo, valutazione e regolazione



Acronimi: GTMP: *Gene Therapy Medicinal Product* (Prodotto Medicinale di Terapia Genica); **sCTMP:** *Somatic Cell Therapy Medicinal Product* (Prodotto Medicinale di Terapia Cellulare Somatica); **TEP:** *Tissue Engineered Product* (Prodotto di Ingegneria Tissutale); **cATMP:** *Combined ATMP* (ATMP Combinato); **ASOs:** *Antisense Oligonucleotides* (Oligonucleotidi Antisenso); **N-of-1:** studio/terapia su singolo paziente; **AI:** *Artificial Intelligence* (Intelligenza Artificiale); **EMA:** *European Medicines Agency*; **CAT:** *Committee for Advanced Therapies;* **PRIME:** *PRIority MEdicines;* **ICH:** *International Council for Harmonisation;* **LG:** Linee Guida; **CGTDG:** Cell and Gene Therapy Discussion Group.

BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products: Overview. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview. [Last access: Aug 26].
2. Parlamento Europeo. Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=oj:JOL_2007_324_R_0121_01.
3. European Medicines Agency. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf-0.
4. ATMP Forum. VIII Report italiano sugli ATMP. 2025.
5. Urnov F, Kassim S, Musunuru K, et al. Advancing gene-editing platforms to improve the viability of rare-disease therapeutics: key insights from a 2024 Scientific Exchange. Cytotherapy. 2025;27:1151–1163.
6. Synofzik M, van Roon-Mom WMC, Marckmann G, et al. Preparing N-of-1 antisense oligonucleotide treatments for rare neurological diseases in Europe: genetic, regulatory, and ethical perspectives. Nucleic Acid Ther. 2022;32(2):83–94.
7. Di Cerbo V, Song HW, Herbst L, et al. Artificial intelligence, machine learning, and digitalization systems in the cell and gene therapy sector: a guidance document from the ISCT industry committees. Cytotherapy. 2025;27(8):903–909.
8. Aguilar-Gallardo C, Bonora-Centelles A. Integrating artificial intelligence for academic advanced therapy medicinal products: challenges and opportunities. Appl Sci. 2024;14(3):1303.
9. International Council for Harmonisation. Nonclinical biodistribution considerations for Gene Therapy Products S12. 2023. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_S12_Step4_Guideline_2023_0314.pdf.
10. International Council for Harmonisation. Recommendations with regard to future ATMP related guidelines output from Cell & Gene Therapy Discussion Group (CGTDG) (2023-2025). 2025. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_CGTDG_RecommendationPaper_2025_1201_MCEndorsed_2025_1117.pdf.
11. Commissione Europea. Direttiva 2009/120/CE della Commissione, del 14 settembre 2009, che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009L0120.
12. European Medicines Agency. Scientific advice and protocol assistance. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-advice-protocol-assistance. [Last access: Aug 26].
13. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines. [Last access: Aug 26].
14. European Medicines Agency. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials_en.pdf.
15. U.S. Food & Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Available from: https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-biologics-evaluation-and-research-cber. [Last access: Aug 26].
16. U.S. Food & Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available from: https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder. [Last access: Aug 26].
17. U.S. Food & Drug Administration. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions. Guidance for Industry. 2019. Available from: https://www.fda.gov/media/120267/download.
18. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Obach M, Vallano A. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. Front Pharmacol. 2019;10:921.

19. Guerriaud M, Kohli E. RNA-based drugs and regulation: toward a necessary evolution of the definitions issued from the European Union legislation. Front Med. 2022;9:1012497.

20. Kassim SH, Urnov F, Musunuru K, et al. Platform solutions for commercial challenges to expanding patient access and making gene editing sustainable. Nat Biotechnol. 2025;43, 1047–1049.

21. Raguram A, Banskota S, Liu DR. Therapeutic in vivo delivery of gene editing agents. Cell. 2022;185:2806-2827.

22. Gasch L. Unlocking the potential of building blocks to expedite cell and gene therapy development: takeaways from a Scientific Exchange between FDA, industry, and independent experts. Alliance for Regenerative Medicine. 2024. Available from: https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2025/09/20240424_Building-Blocks-Whitepaper.pdf.

23. U.S. Food & Drug Administration. Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products. Guidance for Industry. 2023. Available from: https://www.fda.gov/media/119757/download.

24. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Forum on Regenerative Medicine; Beachy SH, Alper J, Hackmann M, et al., editors. Exploring Novel Clinical Trial Designs for Gene-Based Therapies: Proceedings of a Workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 Apr 9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559955/. [Last access: Aug 26].

25. Ahrens-Nicklas RC, Musunuru K. How to create personalized gene editing platforms: Next steps toward interventional genetics. Am J Hum Genet. 2025 Dec 4;112(12):2826-2829.

26. Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, et al. Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. N Engl J Med. 2019;381:1644-1652.

27. BioSpace. Bespoke Startup EveryONE Folds 1 Week After Plausible Mechanism Guidance. Press Release. 2026. Available from: https://www.biospace.com/business/bespoke-startup-everyone-folds-1-week-after-plausible-mechanism-guidance. [Last access: Aug 26].

28. O' Connor DJ, Moss P, Wood M, et al. The Rare Therapies Launchpad: a pilot program for individualized medicines in the UK. Nat Med 31, 1379–1380 (2025).

29. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Draft guideline on individualised mRNA cancer immunotherapies. 2025. Available from: https://www.gov.uk/government/consultations/draft-guidance-on-individualised-mrna-cancer-immunotherapies.

30. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle. 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle-en.pdf.

31. Auclair JR, Joung J, Singh MA, Debauve G, Singh R. Artificial Intelligence and the Transformation of Cell and Gene Therapy Development. Pharmaceutics. 2026;18(3):356.

32. Choudhury M, Deans AJ, Candland DR, Deans TL. Advancing cell therapies with artificial intelligence and synthetic biology. Curr Opin Biomed Eng. 2025 Jun;34:100580.

33. Danaeifar M., Najafi A. Artificial Intelligence and Computational Biology in Gene Therapy: A Review. Biochem Genet 63, 960–983 (2025).

34. Ramcharran D, et al. Orchestrating generative AI in pharmacovigilance: predicting and preempting the unpredictable. Ther Adv Drug Saf. 2025 Dec 20;16:20420986251396023.

35. European Commission. Proposal for a Directive on the Union code relating to medicinal products for human use. 2023. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-directive-union-code-relating-medicinal-products-human-use_en. [Last access: Aug 26].

36. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Consultation on the regulation of Gene therapy medicinal products. 2026. Available from: https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-the-regulation-of-gene-therapy-medicinal-products. [Last access: Aug 26].

CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Nel quadro nazionale ed internazionale descritto negli approfondimenti proposti dalla IX edizione del Report, gli ATMP si confermano come un ambito di innovazione strutturale, nel quale avanzamento scientifico, processo di sviluppo, approvazione, accesso, programmazione economica e capacità organizzativa risultano sempre più interconnessi, in un contesto ad alta complessità.
Gli ATMP inoltre rappresentano una sfida importante per il futuro dei sistemi sanitari europei, in quanto evidenziano la necessità di ridiscutere elementi tradizionalmente separati: farmaco e procedura, costo e investimento, autorizzazione e accesso, evidenze iniziali e valore reale, responsabilità nazionale e cooperazione europea.
Pur in un ambito in cui possono sommarsi molteplici elementi di complessità, l'obiettivo di fondo degli ATMP resta lo stesso di tutte le tecnologie sanitarie: tradurre i risultati della ricerca scientifica in opportunità terapeutiche concrete per i pazienti, garantendone un utilizzo appropriato, sostenibile ed equo.
Il raggiungimento di tale obiettivo richiede (i) un sforzo comune a leggere anticipatamente il loro impatto sul sistema sanitario, valorizzando tutti i dati e le valutazioni previsionali disponibili; (ii) momenti di dialogo continui tra soggetti pubblici e privati coinvolti nella ricerca, istituzioni regolatorie e di accesso, sistema sanitario ed imprese; (iii) un approccio orientato alla soluzione dei problemi, con individuazione di possibili opzioni concrete.
Con il IX Report, in continuità con quanto realizzato nelle edizioni precedenti, ATMP Forum ha fatto propri questi tre elementi chiave.

Il Comitato Direttivo ATMP Forum

atmp forum

IX

Report italiano sugli ATMP

atmp forum

cencora

Corso Europa, 13
20122 Milano
e-mail |info@atmpforum.com

web | www.atmpforum.com