

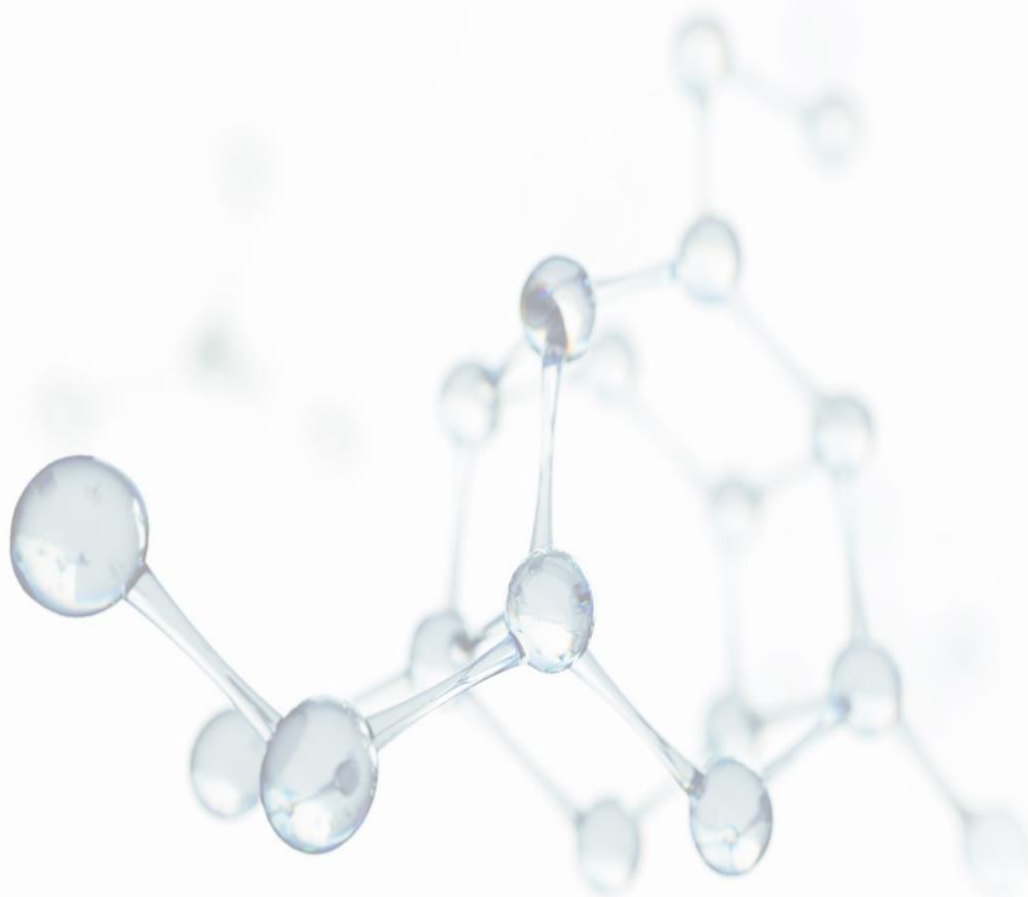
ÜNIAMO

Federazione Italiana Malattie Rare

18 Luglio 2023

Training Istituzionale

La sfida delle terapie avanzate

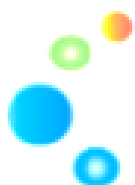


2° Training Istituzionale

Senato, 18 Luglio 2023

La Sostenibilità Economica degli ATMP per un equo accesso

Ospitato da



**Innovazione
Sostenibile in sanità**
Intergruppo Parlamentare

Segreteria Organizzativa



Con il contributo non condizionante di



Fanno parte di **#VITA**: Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Novartis, Pfizer, PTC, Roche e Vertex

INTRODUZIONE

Le terapie avanzate (**“ATMP”**: *Advanced Therapy Medicinal Products*), rappresentano una **nuova e fondamentale opportunità per il trattamento e la prevenzione degli effetti di una varietà di patologie rare** (le malattie genetiche, quelle onco-ematologiche e le malattie a lunga prognosi) o per **ristabilire, correggere o modificare** funzioni fisiologiche compromesse negli esseri umani, anche con la **correzione di mutazioni acquisite su base genetica**.

Alcune di queste terapie consistono in una tecnologia medica molto complessa nella quale il genoma ricombinato è utilizzato come una sostanza farmaceutica. Vengono somministrate spesso in **un’unica soluzione, intervengono in modo diretto sulle cause della malattia** e non sui sintomi, e sono in grado di **curare o trasformare radicalmente la storia clinica dei pazienti**.

I malati rari, in Italia, sono tra i 2,2 milioni e i 3,5 milioni e per la diagnosi si aspetta mediamente fino a 4 anni. Oggi, e nel prossimo futuro, gli ATMP costituiranno sempre più la nuova frontiera per la cura di alcune patologie rare (si stima che oltre 500.000 pazienti saranno trattati con le terapie avanzate entro il 2030)¹.

Si tratta di cure ad alto **impatto innovativo**, che **soddisfano un bisogno clinico insoddisfatto**, (curano o trasformano significativamente la storia clinica dei pazienti che non hanno alternative terapeutiche o per i quali le alternative terapeutiche sono continuative nel tempo) e altamente di precisione. Impattano sulla storia clinica delle persone con malattia rara, cambiando radicalmente il suo evolversi, con **benefici in termini di salute ma anche con ripercussioni sui caregivers e sulla famiglia, oltre che sul sistema salute in termini di risparmi diretti ed indiretti**.

Tuttavia, **il percorso degli ATMP è ancora molto accidentato**. Dalla fase pre-clinica e clinica, all'accesso e sostenibilità, fino all'arrivo al letto del paziente gli ostacoli e il tempo impiegato sono ancora due variabili cruciali.

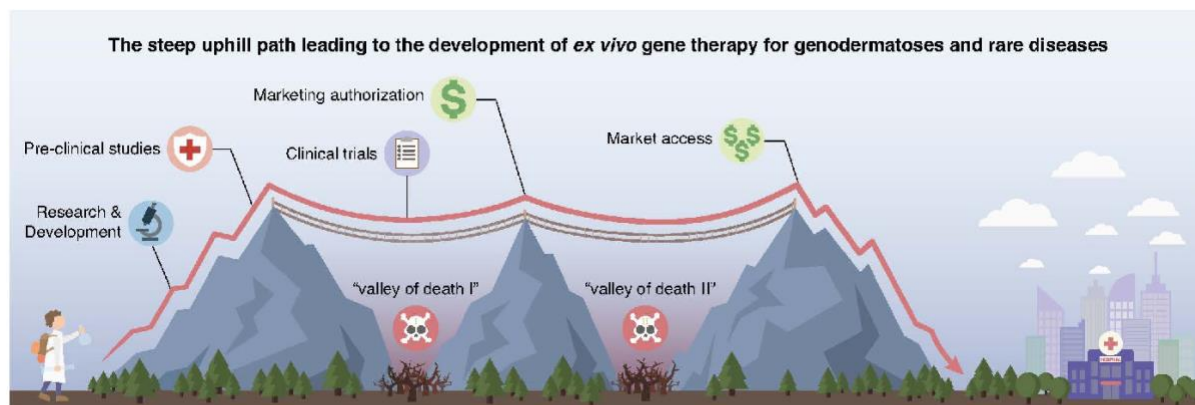


Figure 1. The impervious path of advanced therapies. Once surmounted the complicated Research and Development and preclinical studies, advanced therapies must face two different “valley of death”: the first one is common to all medicinal products and referred to the difficulty to reach marketing authorization passing through the three phases (I, II, and III) of clinical trials; the second “valley of death” is peculiar of the advanced therapies for rare diseases as, although they have already demonstrated their safeness and efficacy, the limited number of patients combined with the elevated cost of the therapy might impede their commercialization and distribution. If the GT product is able to overcome even this insidious last hurdle, the advance therapy can finally reach and benefit the patients. GT, gene therapy.

È dunque **diventato necessario che l’Italia**, attraverso una **forte azione di sistema**, sia messa nella **condizione di garantire alle persone con malattie rare la disponibilità di queste terapie**, intervenendo sulla cornice regolatoria affinché queste possano essere sviluppate e prodotte nella massima sicurezza, con adeguati finanziamenti, processi organizzati e siano accessibili in modo uniforme, sostenibile e rapido.

¹ D. Drago, B. Foss-Campbell, K. Wonnacott, D. Barret, A. Ndu, “Global regulatory progress in delivering on the promise of gene therapies for unmet medical needs”, *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, Vol. 21, 2021, pp. 524-529, consultabile al sito <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050121000668#section-cited-by>

Ed è per rispondere a questa esigenza che **UNIAMO** (Federazione Italiana Malattie Rare) ha inteso **portare a conoscenza** della nuova composizione **parlamentare della Camera e del Senato** la **sfida delle Terapie Avanzate** attraverso **tre momenti formativi, ospitati dall'Intergruppo per l'Innovazione sostenibile in sanità**, con l'obiettivo di **intervenire** sulla **cornice regolatoria** per:

- **identificare le maggiori criticità legate al tema della ricerca e sviluppo delle terapie avanzate**, trovando possibili interventi che possano superarle, inclusa l'ottimizzazione delle risorse per il loro sviluppo;
- **approfondire i meccanismi volti a rendere sostenibili e accessibili queste terapie per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN)**, elaborando modelli innovativi di rimborsabilità delle stesse, che le rendano economicamente sostenibili per il sistema sanitario, trattandosi di terapie personalizzate ad alto impatto economico per il SSN;
- **far conoscere il percorso delle persone con malattia rara e le sue principali criticità**, creando le condizioni che garantiscano un equo accesso alle stesse da parte dei pazienti, nel pieno rispetto della sicurezza, superando le logiche della mobilità passiva e individuando percorsi diagnostici sempre più rapidi ed efficaci, per permettere una somministrazione tempestiva prima della comparsa dei primi sintomi o nelle immediate vicinanze.

Il tutto **in un confronto aperto, trasparente, costruttivo** e soprattutto **operativo** con gli **esperti della materia, associazioni di categoria, clinici e associazioni dei pazienti/società civiche**.

Gli **esiti di ciascun incontro**, con le principali tematiche e criticità emerse, saranno raccolti in un documento finale, il **"Termometro Parlamentare degli ATMP"**, composto da una sezione dedicata all'analisi dello stato dell'arte e relative opportunità/criticità e una seconda sezione volta ad individuare soluzioni concrete per superare le criticità individuate. Dunque, uno **strumento tecnico-operativo**, che, si auspica, possa essere utilizzato dai parlamentari coinvolti a **supporto dei lavori parlamentari**, per poter mettere a terra misure efficaci, volte a rendere l'Italia competitiva, anche su questa nuova frontiera.

2° Training Istituzionale sugli ATMP: la sostenibilità economica degli ATMP per un equo accesso

Roma, 18 luglio 2023

Palazzo Carpegna
Senato della Repubblica

PREMESSE

Entro il 2030 potrebbero essere lanciate, a livello globale, fino a **60 nuove terapie geniche e cellulari** (“ATMP”), a favore di oltre **500mila pazienti**². Si tratta di terapie ad **alto tasso di innovazione**, nate per **curare in modo definitivo o modificare in maniera significativa la storia clinica dei pazienti affetti da malattie rare** come quelle geniche, oncologiche e a lunga prognosi.

Il contesto regolatorio attuale, tuttavia, presenta delle criticità, sia a livello nazionale che regionale, che ostacolano l’accesso ai pazienti dal momento dell’approvazione EMA. Criticità che riguardano il tema della **valutazione e valorizzazione economica** di queste terapie, la loro **sostenibilità economica** per il sistema sanitario nazionale, nonché gli aspetti organizzativi ad esse correlati relativi, primo fra tutti, alla corretta **identificazione dei centri prescrittori** e ad un equo **accesso regionale**.

In particolare, da un punto di vista economico, gli ATMP si caratterizzano per essere terapie con **costi di investimento elevati**, ma anche **notevoli benefici** in termini clinici, terapeutici, sociali ed economici per i sistemi sanitari e la salute dei pazienti, in grado di produrre un evidente **disallineamento temporale tra costi effettivi**, concentrati nel breve periodo (in quanto intervengono in modo diretto sulla malattia e non ne curano i sintomi), e **benefici futuri**, diffusi su un più lungo orizzonte temporale. Tali caratteristiche le differenziano in modo significativo dai farmaci tradizionali nei quali, al contrario, vi è un completo allineamento nel tempo tra costi e benefici, richiedendo una **differente contabilizzazione** della spesa per l’acquisto delle terapie avanzate, più simile a quella della **spesa per gli investimenti**.

Questi sono i principali temi affrontati ed approfonditi durante l’incontro formativo dedicato, che si è svolto il **18 luglio 2023** in **Senato** con la partecipazione di:

- **Prof. Domenico Mantoan**, Direttore generale dell’Agenzia Nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas)
- **Prof. Guido Rasi**, Professore di microbiologia, Università di Roma Tor Vergata e già direttore dell’EMA;
- **Prof. Americo Cicchetti**, Professore di organizzazione aziendale e Direttore di ALTEMS, Università Cattolica del Sacro Cuore;
- **Dott.ssa Monica Mazzucato**, M.D., Ph.D. Malattie Rare, Coordinamento Malattie Rare Regione del Veneto, Azienda Ospedale Università di Padova;
- **Dott.ssa Manuela Tamburo de Bella**, Responsabile UOS Reti Cliniche Ospedaliere e Monitoraggio DM70/15, Coordinatore dell’Osservatorio per il Monitoraggio Della Reti Oncologiche Regionali, Agenas

in presenza dei co-presidenti dell’**Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità**, **Sen. Francesco Zaffini** e **Sen. Daniele Manca**, e con la partecipazione di alcuni dei membri dell’Intergruppo e dei rappresentanti del comparto industriale.

² D. Drago, B. Foss-Campbell, K. Wonnacott, D. Barret, A. Ndu, *Op. Cit.*

GLI ATMP IN UN'OTTICA DI ACCESSO E SOSTENIBILITÀ

Proprio per le particolari caratteristiche che presentano gli ATMP, il loro utilizzo a beneficio dei pazienti in Europa richiede un **ripensamento dei sistemi sanitari e dei quadri regolatori sulla base di politiche sanitarie e fiscali orientate al lungo termine**, ispirate da una chiara visione del futuro e supportate da solide prove. Senza di esse, la più grande promessa della nuova medicina si trasformerà nel fallimento dei politici e nell'incubo di operatori, industrie e cittadini.

Sono ancora molte le criticità che devono essere attentamente affrontate dai principali stakeholder del settore sanitario. In caso contrario, molte delle potenziali innovazioni non raggiungeranno mai il mercato o non saranno accessibili per molti pazienti che potrebbero trarne beneficio. Per molti pazienti, i trattamenti potrebbero essere inaccessibili a causa dei costi elevati. Potrebbe anche essere difficile dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) sostenere elevati costi iniziali per terapie i cui benefici possono essere provati solo in un arco temporale più ampio e per le quali non è ancora possibile caratterizzarne appieno il valore.

COME RENDERE SOSTENIBILE GLI ATMP



● IL FRAMEWORK NORMATIVO E REGOLATORIO

Una delle principali barriere all'accesso alle terapie avanzate da parte dei pazienti che potenzialmente potrebbero beneficiarne è costituita dall'assetto regolatorio. Chi sviluppa terapie avanzate sta già tracciando nuove strade nel percorso dell'innovazione terapeutica (dall'identificazione di nuovi bersagli genetici che causano le malattie fino agli studi clinici, che dimostrano i benefici terapeutici), ma affinché tali innovazioni siano realmente e prontamente accessibili, si rendono necessarie delle modifiche regolatorie/normative che impattino sulla struttura della sperimentazione clinica, sugli aspetti organizzati/infrastrutturali, sui modelli di valutazione e rimborso per adeguarli a tali terapie. Solo in questo modo è possibile trasformare la medicina così come la conosciamo nella rivoluzione terapeutica di oggi e allo stesso tempo rendere quest'ultima alla portata di tutti.

L'ambiente legislativo e normativo attuale si presenta particolarmente complesso e non proprio accogliente per le innovazioni tecnologiche: un groviglio di leggi e regolamenti in Europa che ha un impatto anche sulle terapie avanzate, con la conseguenza di complicare i processi e le autorizzazioni.

Ad esempio, nell'ambito della produzione di prove necessarie per l'autorizzazione del farmaco il *gold standard* è rappresentato dagli studi clinici randomizzati in cui, in genere, centinaia o migliaia di pazienti vengono assegnati in modo randomizzato a due diversi percorsi di trattamento, uno che prevede la somministrazione di placebo (farmaco senza principio attivo) e un altro che, invece, prevede la somministrazione del farmaco su cui si conduce l'analisi. Né il paziente né il ricercatore sanno quale trattamento sta ricevendo ciascun soggetto sottoposto allo studio. Il processo appena descritto rende evidente il motivo per cui **questo approccio non può applicarsi agli ATMP, essendo terapie personalizzate.**

Un quadro normativo complesso, costituito da norme che sono state concepite in tempi diversi e per farmaci che non presentano le stesse caratteristiche particolari degli ATMP, ha un impatto significativo anche sulle agenzie regolatorie, che sono chiamate a valutare le nuove terapie, frutto della ricerca più innovativa e all'avanguardia. Difatti, tali agenzie, per poter approvare l'immissione in commercio di un determinato prodotto, devono valutarne la sicurezza, l'efficacia e la qualità. Tuttavia, le attuali norme sulla base delle quali vengono effettuate tali valutazioni non tengono conto degli sviluppi intercorsi nell'ambito della ricerca clinica e quando applicate agli ATMP ne determinano una valutazione che si basa su un numero minore di dati generati con una metodologia diversa (considerato che le evidenze, come detto, si producono sul lungo termine). **Il risultato è spesso una forte esitazione nell'autorizzazione di terapie innovative e non perché non siano efficaci, ma solo per mancanza di strumenti normativi e regolatori adatti a valutare le suddette evidenze³.**

È per questo che, per garantire che gli ATMP arrivino al paziente in modo sicuro e siano disponibili per l'uso clinico in tempi ragionevoli, sarà necessario sviluppare **nuovi quadri regolatori/normativi e un regime di sperimentazione clinica adeguata.**

● UNA SFIDA SOSTANZIALE PER I DECISORI PUBBLICI

Attualmente i sistemi sanitari pubblici collaborano con i *policymakers*, i ricercatori e le autorità regolatorie, acquistano farmaci, tecnologie e servizi a livello centrale o regionale e riorganizzano gli ospedali e le cliniche per fornire gratuitamente ai cittadini le terapie. Nell'ottica di un ripensamento del quadro regolatorio, che sia più accogliente per le innovazioni tecnologiche, l'economia interna di un sistema sanitario finanziato con fondi pubblici sembra potersi adattare più facilmente, in quanto il finanziamento pubblico di trattamenti innovativi riduce i costi che impattano altri settori del sistema sanitario. Si pensi all'esempio dei nuovi trattamenti efficaci per il cancro che riducono altre voci di costo del sistema, come la necessità di interventi chirurgici costosi e di continui trattamenti farmacologici.

Ma nel caso degli ATMP questo non è sufficiente. Sono necessarie nuove infrastrutture - attrezzature ospedaliere, aree riservate al monitoraggio dei pazienti con raccolta permanente di dati, ecc. - la cui rapida obsolescenza rispetto al costante aggiornamento delle terapie avanzate farà lievitare i costi. Costi che, nel particolare caso degli ATMP, sono già molto elevati non solo per la ricerca necessaria a svilupparle - che è molto onerosa in tutto il mondo biotecnologico - ma anche perché la produzione richiede costi eccezionalmente alti. Le terapie cellulari come le CAR-T non possono essere prodotte in uno stabilimento tradizionale ed essere conservate e trasportate come pillole. Hanno diversi componenti, tra cui farmaci, dispositivi medici e una procedura di produzione che richiede competenze specifiche, così come una parte considerevole del processo deve essere svolta al letto del paziente. **Queste caratteristiche non ne rendono possibile la standardizzazione e impediscono qualsiasi economia di scala**, con il risultato di un inevitabile aumento dei costi di produzione.

³ Estratto dall'intervento di G. Rasi nel 2° Training Istituzionale in Senato del 18 luglio 2023.

Inoltre, bisogna tenere anche in considerazione che gli ATMP sono sviluppati per il trattamento di malattie rare e questo incide ulteriormente sul loro prezzo. **Quando si parla di malattie rare**, ovvero di malattie che colpiscono una piccola parte della popolazione - meno di 200.000 pazienti negli Stati Uniti e una persona ogni 2000 in Europa - **si stima che abbiano un costo annuale per paziente dieci volte superiore a quello delle malattie comuni.**

Tuttavia, non si può guardare solo ai costi iniziali molto elevati, in quanto, in una visione d'insieme, è necessario tener conto di come l'adozione di nuovi trattamenti efficaci possa, in ultima analisi, ridurre il costo complessivo per il contribuente, incentivando così ulteriormente la loro adozione. Per consentire al regolatore e al pagatore di poter effettuare tale valutazione, uno strumento dal punto di vista regolatorio, che alcuni esperti suggeriscono di utilizzare di default per gli ATMP, è **l'autorizzazione condizionata seguita da un piano congiunto con l'Health Technology Assessment (HTA)**⁴. Occorre passare alla *rolling review*, ovvero una continua rivalutazione degli esiti, generando dati di *real world evidence* prodotti dal regolatore, che vengono consegnati all'HTA. E infatti, se si riesce a pianificare il reale impatto clinico di tali terapie, se ne potrà monitorare in tempo reale l'effettiva efficacia e dunque l'effettiva allocazione delle risorse necessaria per rimborsare tali terapie. Tale approccio si sposerebbe poi bene anche con modelli di pagamento dilazionati nel tempo *at result*, consentendo al pagatore di monitorare costantemente la continuata efficacia e sicurezza del trattamento usato, con possibilità di intervenire successivamente, sospendendo, adattando o rimodulando la spesa, man mano che queste evidenze vengono raccolte. **Il pagamento diluito nel tempo, anche per monitorare e confermare gli esiti a lungo termine, fa già parte delle richieste dei pazienti e si sta facendo strada nelle intenzioni di alcune autorità sanitarie**⁵.

Dunque, avere pochi **dati** a disposizione, come nel caso degli ATMP per la cura di malattie rare, ma **chiari, sicuri e che consentono di misurare e pianificare le evidenze da generare nel tempo, darebbe più garanzie di sicurezze e di corretta allocazione delle risorse**, consentendo anche l'applicazione di modelli innovativi di pagamento.

La soluzione a lungo termine non può che coinvolgere i *policymakers* di tutti i Paesi, chiamati alla **sfida di ripensare la struttura regolatoria complessiva e gli schemi di finanziamento per la fornitura dei sistemi sanitari nazionali del XXI secolo in modo efficace ed equo.**

È per tali ragioni che i finanziamenti per le terapie avanzate richiedono politiche nuove e creative. Nel lungo periodo i prezzi diminuiranno una volta che le soluzioni tecnologiche, normative ed economiche si saranno affermate, in quanto ogni novità all'inizio ha un costo maggiore rispetto alla soluzione consolidata, ma con l'aumento del suo utilizzo i costi tenderanno a diminuire. Ma nel breve periodo, in cui i costi iniziali sono ancora molto alti, **sta al legislatore costruire la più adeguata dimensione regolatoria pronta ad accogliere questa enorme e rivoluzionaria novità e portarla prontamente al letto dei malati rari.**

● LA VALUTAZIONE DELLA SPESA PER GLI ATMP

Si prevede che entro il 2030, ci sarà l'arrivo sul mercato di 60-80 terapie avanzate. Di conseguenza, un'ondata crescente di pazienti per le nuove terapie in arrivo è stata stimata con numeri che per l'Europa si avvicinavano a 500.000 pazienti⁶, di cui circa 60.000 all'anno in Italia⁷.

⁴ Il Regolamento HTA dell'UE è entrato formalmente in vigore l'11 gennaio 2022 e si applicherà in primo luogo ai medicinali oncologici e per terapie avanzate (ATMP) dopo un periodo di attuazione di tre anni (ovvero, il 12 gennaio 2025).

⁵ Estratto dall'intervento di G. Rasi nel 2° training istituzionale in Senato del 18 luglio 2023.

⁶ D. Drago, B. Foss-Campbell, K. Wonnacott, D. Barret, A. Ndu, *Op. Cit.*

⁷ *La sfida delle Terapie Avanzate n un'ottica di accesso e sostenibilità*, A. Cicchetti, luglio 2023

Dal 2012, quando l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato la prima terapia genica in assoluto, ad oggi sono state approvate 20 terapie cellulari e geniche, di cui due non sono state rinnovate e cinque sono state ritirate. Rimangono ad oggi, quindi, solo 13 terapie approvate per l'uso. Le cause del ritiro di un paio di queste terapie risiedono in questioni economiche. In particolare, per una terapia genica potenzialmente efficace per la cura della beta-talassemia la stessa Germania ha posto un blocco di tipo economico, spingendo l'azienda a ritirarsi dal mercato europeo. Cosa è mancato? **I sistemi di HTA europei non erano ancora pronti e hanno avuto difficoltà nel catturare il valore di queste terapie altamente innovative perché ancorati a modelli di analisi del valore, dal punto di vista economico, limitati ad una mera valutazione di costo-efficacia⁸.**

Invero, **le terapie geniche e cellulari (CGT) promettono di trasformare la storia naturale di molte malattie e per molti pazienti, per i quali non esisteva alcun trattamento, potrebbero addirittura essere curative attraverso una singola somministrazione.** All'impatto clinico segue quello economico. Queste terapie quando efficaci, infatti, **producono benefici nel tempo di tipo diretto e indiretto:** l'aumento della speranza di sopravvivenza, il miglioramento delle qualità della vita umana, la cura e la stabilizzazione di diverse patologie (con un evidente impatto sul valore della vita umana); ma anche in termini di risparmio di cure, di consumo di farmaci e di servizi sanitari di diverso tipo; di diminuzione del ricorso agli ospedali, semplificando il numero e il tipo di procedure sanitarie e preservando lo stato di salute dei pazienti; di costi relativi alla riduzione dell'attività lavorativa, di capacità produttiva, fino alla riduzione dell'onere sulle famiglie e le strutture sanitarie per assistere i pazienti; la possibilità, dopo la remissione della malattia, di poter continuare a istruirsi e a partecipare alla vita collettiva; gli effetti positivi per le prospettive lavorative dei pazienti; l'allungamento temporale dei potenziali oneri pensionistici; aumento di produttività e di conseguente gettito fiscale. **Questi benefici vanno valutati con attenzione e richiedono l'utilizzo di tecniche di valutazione ed economico/finanziarie adeguate.**

Tutte queste caratteristiche presenti negli ATMP sono analoghe a quelle che, da un punto di vista economico/contabile, qualificano un "investimento", dove è evidente un disallineamento tra costi frontali e benefici futuri.

Tuttavia, per poter correttamente valutare gli ATMP come investimento, occorre adottare delle politiche di *governance* che consentano valutazioni, che vadano oltre il perimetro del SSN, tenendo conto degli impatti di bilancio dello Stato nel suo complesso, così favorendo un ragionamento in termini di *welfare* nel senso più ampio del termine. Questo approccio innovativo consentirebbe la valutazione di una nuova tecnologia, di per sé più costosa, ma che ha un impatto in termini di risparmio di spesa considerevole, considerando anche il recupero di produttività, di costi sociali, ecc. **I nessi causali fra sanità e sistema economico-sociale sono cruciali e non devono essere ignorati, perché consentono di valutare la salute in termini di investimenti e non di costi a carico del sistema di finanza pubblica.**

Alla luce di quanto sopra, la decisione di stabilire un prezzo per un nuovo trattamento, o quale terapia sia meritevole di finanziamento, andrebbe basata sulla stima, per quanto possibile, di questi effetti economici complessivi sul SSN nella sua interezza e sulla salute dei cittadini; non solo considerando gli ovvi costi frontali e immediati, ma anche il valore di lungo termine che esse producono per la società.

● L'ADATTAMENTO DEI MODELLI DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)

Quando si tratta di innovazioni tecnologiche, le Agenzie di HTA hanno la responsabilità di analizzare il potenziale di ogni nuova tecnologia sanitaria al momento della sua introduzione per decretarne la rimborsabilità all'interno dei sistemi pubblici e il loro prezzo. A livello internazionale, si avverte la necessità

⁸ Estratto dall'intervento di A. Cicchetti nel 2° Training Istituzionale in Senato del 18 luglio 2023.

di identificare modelli di valutazione in grado di catturare il reale valore degli ATMP e quindi giungere a decisioni solide e condivise sulle condizioni di rimborso. Questa necessità è riscontrata anche all'interno del Gruppo di Coordinamento, istituito nell'ambito dell'attuazione del Regolamento HTA dell'Unione Europea, che al momento si trova a gestire la transizione verso un modello condiviso. A tal proposito, gli ATMP saranno le prime terapie a essere sottoposte al *Joint Clinical Assessment* previsto dal Regolamento HTA a partire dal 13 gennaio 2025, insieme alle terapie per le malattie rare e alle terapie antitumorali. I Paesi membri dell'UE hanno deciso congiuntamente di adottare il modello sviluppato nell'ambito della collaborazione pluridecennale della *European Network of Health Technology Assessment* (EUnetHTA) o il *Core Model*. Esso prevede 9 criteri di valutazione della tecnologia:

- la natura
- l'uso corrente
- la sicurezza
- l'efficacia clinica
- l'impatto organizzativo
- l'impatto economico
- le implicazioni sociali
- le implicazioni legali
- le implicazioni etiche

La valutazione delle terapie geniche e cellulari solleva sfide particolari a causa della loro natura curativa che è in grado di modificare la storia naturale della malattia. Le sfide per le agenzie di HTA a livello internazionale, europeo e nazionale riguardano in particolare 4 aspetti: la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, dell'impatto economico, delle trasformazioni organizzative richieste dall'introduzione di nuove terapie e la gestione delle implicazioni etiche.

Valutazione della sicurezza e dell'efficacia

Per quanto riguarda gli aspetti clinici, **le terapie geniche e cellulari si caratterizzano per essere potenzialmente "curative", un aspetto che influisce sulla misurazione della loro efficacia.** Diversamente, molti farmaci, anche quelli antitumorali, rallentano il decorso di una malattia, ma non la curano. Nel caso degli ATMP, è necessario identificare degli *end-points* clinici in grado di convalidare il potenziale curativo, con conseguenze sui metodi di progettazione degli studi clinici. La valutazione dell'effetto curativo (o comunque trasformativo) implicherebbe studi articolati con tempistiche più lunghe di *follow-up*.

Questo, dal lato dell'industria, porta a richiedere l'approvazione delle terapie avanzate con studi che sono solo parzialmente in grado di cogliere il reale valore della tecnologia, che viene di conseguenza stimato grazie all'adozione di *end-points* surrogati o intermedi. Dall'altro lato, per i regolatori, chiamati a valutare l'innovazione, questo implica la necessità di considerare una potenziale "incertezza" alla base delle reali prove di efficacia delle terapie. **La gestione dell'incertezza clinica rappresenta, quindi, una delle principali sfide per la valutazione delle terapie avanzate.** Inoltre, queste terapie riguardano popolazioni numericamente limitate, rientrando quindi nella definizione di farmaci orfani o ultra-orfani. Questo ha un ulteriore impatto sul processo regolatorio e sulla conseguente valutazione di HTA.

L'unica via d'uscita è affidarsi a **modelli di valutazione che coprano l'intero ciclo di vita dell'innovazione, superando l'attuale paradigma.**

Valutazione dell'impatto economico

Per quanto riguarda gli impatti economici, dato l'enorme valore curativo atteso, l'adozione di **modelli di pagamento basati sul valore (*value-based*)** suggerirebbe un prezzo di rimborso estremamente significativo per ogni paziente trattato. Questo ha condotto le agenzie di valutazione, e quindi i decisori, a non ritenere possibile basare le procedure di rimborso e prezzo solo sull'analisi dei profili di costo-efficacia o di costo-

utilità secondo il modello tradizionalmente adottato dal NICE britannico e da molte agenzie di HTA in paesi avanzati.

Date le caratteristiche multiple e per certi aspetti uniche degli ATMP, è necessario **analizzare l'impatto economico con modelli multipli, come:**

- ✓ **l'impatto di budget** su orizzonti estesi;
- ✓ **l'analisi dei costi** sociali associati alla mancata introduzione dell'innovazione;
- ✓ **l'analisi del potenziale impatto "fiscale"** sul sistema economico, l'impatto sulla spesa pubblica non sanitaria (ad esempio, i costi di previdenza sociale);
- ✓ **gli effetti economici generati dalla perdita di produttività** che consente di mantenere la produzione di ricchezza e il conseguente gettito fiscale ad essa associato.

Valutazione dell'impatto organizzativo

Gli ATMP presuppongono generalmente una trasfezione (*in vivo* o *ex vivo*) di cellule umane, che necessita di procedure cliniche che coinvolgono centri ospedalieri con specifici requisiti infrastrutturali, tecnologici e organizzativi. È evidente che **le implicazioni organizzative, quindi, riguardano anche le competenze cliniche, che sono molto specifiche e in continuo aggiornamento, così come le competenze assistenziali.**

In aggiunta, la somministrazione di queste terapie impone anche **specifiche procedure di gestione della qualità e del rischio**. I laboratori in cui avviene il trasferimento delle cellule sono generalmente "concentrati" in pochi siti nel mondo, il che comporta il trasferimento di materiale biologico tra i continenti. Questo comporta implicazioni legali significative e le agenzie di HTA sono oggi poco attrezzate per valutare questo tipo di impatti. **È per questo che le agenzie nazionali dovranno dotarsi di nuove specializzazioni.**

Valutazione dell'impatto etico

Gli ATMP, inoltre, pongono dilemmi etici che devono essere affrontati nella valutazione per il rimborso e il prezzo. Considerazioni da un punto di vista etico si rendono necessarie proprio sulla base degli impatti economici e organizzativi di cui sopra. Da un punto di vista economico, considerati gli elevati costi di queste terapie, ci si impone il dovere di non limitare la possibilità di diffonderle a tutta la popolazione potenzialmente interessata per ragioni di contenimento di costi. Il potenziale rischio di iniquità dietro tali eventuali scelte è però evidente.

In merito alle implicazioni di tipo organizzativo, invece, se la somministrazione sicura, efficace ed efficiente di queste terapie richiede l'identificazione di centri clinici con specifici requisiti infrastrutturali, tecnologici e organizzativi, la conseguenza è che l'accesso potrebbe essere non omogeneo sul territorio. La disponibilità dei centri potrebbe non corrispondere alle esigenze territoriali, imponendo ad alcuni pazienti di determinate aree lunghi viaggi e quindi anche costi indiretti associati alla mobilità per l'accesso alla terapia.

Nonostante l'impatto etico sia molto evidente, valutazioni che tengano conto anche di questi aspetti sono attualmente poco praticate nella realtà delle agenzie di HTA a livello internazionale. Investire in specializzazioni in questo campo consentirebbe ai decisori politici in Europa e altri Paesi di sostenere decisioni complesse che saranno chiamati ad assumere nei prossimi anni.

● L'INNOVAZIONE DEGLI SCHEMI DI PAGAMENTO E FINANZIAMENTO

L'adattamento dei modelli di valutazione deve essere affiancato da un **ripensamento degli schemi di pagamento e finanziamento** per creare un ambiente pronto ad accogliere la sempre più crescente produzione di ATMP.

Nella maggior parte dei sistemi sanitari, i costi delle terapie tradizionali e delle procedure necessarie per consentirne la diffusione sono sostenuti finanziariamente nell'anno finanziario di ogni somministrazione, in base alla quantità di farmaco e/o le procedure necessarie per sostenere il trattamento. Questi sono quelli che si possono definire modelli di pagamento "up-front" o "one-time".

Tuttavia, date le caratteristiche sopra descritte degli ATMP, e in particolare:

- costi elevati *upfront*;
- incertezza degli effetti nel lungo periodo;
- benefici diretti e indiretti pluriannuali per il paziente e per il SSN;
- disallineamento temporale tra costi iniziali e benefici futuri ("investimento"),

si rende necessario sviluppare **innovativi modelli di pagamento**, alternativi al pagamento unico anticipato, **per le terapie geniche e/o cellulari monodose**, che siano in grado di catturare il valore di "investimento" di queste terapie.

Uno dei modelli di rimborso, con caratteristiche economico/contabili capaci di **catturare il valore di investimento di queste terapie, è quello dilazionato nel tempo e condizionato agli esiti** ("Annuity Payment Model at result")⁹. Questo modello si presenta come un apprezzabile tentativo di rinnovato "patto sociale" tra imprese e stato, basandosi su un meccanismo di condivisione del rischio tra SSN e aziende produttrici dei possibili risultati clinici (verificati attraverso indicatori di *outcome*). Inoltre, questo modello consentirebbe di allineare in maniera adeguata i costi con il periodo di tempo in cui i benefici sono tangibili per il paziente. A questo modello di rimborsabilità andrebbe poi associato un **innovativo modello economico di misurazione dei risparmi** diretti ed indiretti che queste terapie generano sul sistema nel suo complesso e dell'impatto che hanno sul bilancio del SSN¹⁰.

La corretta applicazione di un "Annuity Payment Model" potrebbe determinare la difficoltà, da parte delle autorità preposte, nel poter quantificare *ex ante* la spesa per l'acquisto degli ATMP, nonché nel controllare *ex post* il debito generato. Al fine di superare questa barriera e consentire una puntuale programmazione della spesa per gli ATMP e successivo controllo della stessa da parte delle autorità preposte, **si potrebbe ipotizzare di istituire un fondo ad hoc per le Terapie Avanzate con caratteristiche contabili che consentono sistemi di pagamento dilazionati nel tempo basati sugli esiti**¹¹.

Lo scorso giugno il Ministero della Salute ha istituito un Tavolo Tecnico sulle Terapie Avanzate composto da 16 membri (tra cui funzionari ministeriali, esperti di HTA, economisti, clinici e rappresentanti dell'Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità). Ci si auspica che, al fine di migliorare l'utilizzo delle risorse destinate a coprire i costi degli ATMP e garantirne un accesso equo agli stessi, il tavolo possa prendere in considerazione le valutazioni di cui sopra in sede di un lavoro comune tra gli esperti, chiamati a contribuire ai lavori, per capire se i nuovi approcci producano risparmi e, in tal caso, come li si debba considerare e impiegare dal punto di vista dei conti pubblici.

● L'ACCESSO REGIONALE AGLI ATMP: LA RETE PER LE MALATTIE RARE

⁹ Alleva G., Cicchetti A., Gasparini P., Marè M., Anessi Pessina E., Sovani R., *La valutazione delle spese per le Terapie Avanzate*, Kos Editrice, giugno 2023

¹⁰ *Ibidem*

¹¹ Estratto dall'intervento di A. Cicchetti nel 2° training istituzionale in Senato del 18 luglio 2023.

In Italia, si stima che oltre 2 milioni di persone soffra di una malattia rara, mentre sono circa 325 mila i pazienti censiti al 2018 dal Registro nazionale malattie rare che raccoglie solo le segnalazioni di quelle incluse nei Livelli essenziali di assistenza (LEA)¹².

Molto è stato fatto per i pazienti affetti da una malattia rara a livello nazionale. Estremamente importante è stata, ad esempio, l'istituzione nel 2001 di una Rete nazionale per le malattie rare, costituita dai centri di diagnosi e cura - definiti formalmente presidi accreditati - individuati dalle Regioni, attraverso atti normativi. SI tratta di strutture dedicate alla formulazione della diagnosi, all'erogazione delle prestazioni finalizzate al trattamento, alla prevenzione e alla sorveglianza delle malattie rare¹³.

Più di recente, la legge 175 del 2021, "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani"¹⁴, all'articolo 4, ha specificato che questi centri devono garantire il percorso diagnostico e definire il piano globale di presa in carico.

All'interno della rete nazionale, le Regioni hanno un ruolo centrale; queste, infatti, quando viene immessa nel mercato una nuova terapia, identificano i centri che dispongono di particolari competenze, che possano garantire un accesso in sicurezza a tali terapie. Difatti, sempre a norma della legge 175 del 2021, il riordino della Rete nazionale¹⁵, che si articola appunto in reti regionali e interregionali, deve essere poi stabilito attraverso un accordo Stato-Regioni che individua anche i compiti e le funzioni dei centri di coordinamento, centri di riferimento e centri di eccellenza.

I centri di coordinamento regionali/interregionali definiscono le caratteristiche organizzative comuni dei Centri di riferimento e identificano gli strumenti che facilitano i collegamenti tra i centri e i percorsi organizzati, per permettere la continuità assistenziale tra centri e strutture ospedaliere e territoriali più prossime alla residenza/assistenza della persona con malattia rara.

Tutte le Regioni e Province Autonome hanno identificato i Centri di riferimento per le malattie rare, come previsto dalla normativa nazionale. Quando si parla di terapie avanzate bisogna comunque considerare che non tutti i Centri sono dotati di una organizzazione tale da garantire l'accesso immediato a terapie avanzate che implicano expertise e tecnologie che non tutti i Centri possiedono. Ci sono poi altri aspetti di complessità da considerare, quali l'eterogeneità delle aree di patologia e quindi terapeutiche e il cambiamento epidemiologico che riguarda anche la popolazione dei malati rari. Il numero di pazienti over65 è infatti in aumento e va considerato che i pazienti più anziani hanno difficoltà maggiori di spostamento e quindi di accesso a Centri lontani dal luogo di residenza. Inoltre, anche se i malati rari si concentrano naturalmente nei Centri di riferimento, è molto frequente che, per questioni di urgenza oppure per ragioni di malattie intercorrenti i pazienti si rechino anche presso altri ospedali, che però non sempre dispongono delle competenze specifiche per trattare una malattia rara o per somministrare trattamenti particolarmente innovativi. Quale sia quindi l'equilibrio tra massima concentrazione di competenze e tecniche, come quelle necessarie per la somministrazione di terapie avanzate, ed al contempo non eccessiva distanza dal luogo di residenza dei pazienti è un aspetto di programmazione essenziale per garantire l'effettivo accesso ai pazienti. La distribuzione geografica dei Centri e l'identificazione di percorsi chiari per accedere a Centri che erogano terapie avanzate e per i monitoraggi successivi è un aspetto fondamentale da affrontare per garantire un accesso alle cure realmente omogeneo su tutto il territorio nazionale.

In merito ai costi dei centri, la sostenibilità non è solo un problema infrastrutturale, ma anche relativo ai costi del personale. Infatti, trattandosi di centri altamente specializzati, ci sono dei costi significativi anche per

¹²https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=6305#:~:text=Convivere%20con%20una%20malattia%20rara,mila%20le%20malattie%20rare%20conosciute.

¹³https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/ricerca

¹⁴<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/11/27/21G00189/sg>

¹⁵<https://www.statoregioni.it/it/conferenza-stato-regioni/sedute-2023/seduta-del-24052023/atti/repertorio-atto-n-121csr/#:~:text=Accordo%2C%20ai%20sensi%20dell'articolo,rete%20nazionale%20delle%20malattie%20rare%E2%80%9D.>

gestire il reclutamento e la formazione continua del personale chiamato a trattare il paziente con malattia rara e a somministrare le terapie avanzate.

● **IL RUOLO CHIAVE DI AGE.NA.S PER LA PROPOSTA DI FAST TRACK NEI DRG DELLE TERAPIE AVANZATE**

Entro il 2030, ci si aspetta l'introduzione di 60-80 nuove terapie avanzate¹⁶ e, considerando la sfida nell'identificare i benefici a lungo termine in modo chiaro, è urgente avviare una riflessione sistematica su come offrire il supporto continuo a tali terapie innovative, garantendo la possibilità di cura dei pazienti e mantenendo la sostenibilità del sistema sanitario. In questa prospettiva, tra i vari soggetti coinvolti, il ruolo delle Regioni e dei Servizi Sanitari Regionali è di particolare rilevanza, poiché gestiscono l'allocazione dei fondi e la pianificazione delle risorse.

L'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari regionali (Agenas) non si occupa direttamente del farmaco, ma gioca un ruolo fondamentale nella gestione del percorso della terapia - che prevede l'approvazione della terapia prima dell'EMA, poi di AIFA, fino ad arrivare al letto del paziente - e della sostenibilità dello stesso.

Attualmente sono 8 gli ATMP rimborsati in Italia, mentre altre 3 terapie sono ancora in corso di valutazione¹⁷. Un numero così ridotto di terapie rimborsabili è dovuto anche alle tempistiche delle istruttorie delle procedure di prezzo e rimborso di AIFA, che dovrebbero durare 100 giorni, tempistiche che nel caso di alcuni farmaci sono però disattese.

L'allungamento dei tempi non è però dovuto a una cattiva attuazione delle procedure, ma alla scarsità di evidenze e alla ristretta casistica di persone curate, dovute a una delle principali caratteristiche degli ATMP, ovvero quella di essere delle terapie personalizzate. Questo determina una forte incertezza in merito al rischio-beneficio, la difficoltà della rilevazione dei dati nel lungo termine, nonché un problema di sostenibilità per il SSN.

Altro problema è il costo del percorso di ricerca e sperimentazione dello stesso, al quale si aggiunge il fatto che in Italia il sistema di DRG è vecchio e obsoleto e questo limita ulteriormente la possibilità di dimostrare il valore di una terapia innovativa in termini economici. Al riguardo l'Agenas ha un ruolo chiave per l'operatività e sostenibilità degli ATMP in tutte le Regioni e ha formulato delle linee guida per delineare i passi necessari nel rivedere il quadro normativo che regola le terapie avanzate in Italia. Tale aggiornamento è finalizzato a promuovere una pianificazione sanitaria sostenibile e a migliorare l'accesso dei pazienti a queste cure di fronte alle sfide attuali. In questo caso, più che parlare di *fast track* DRG, bisognerebbe immaginare una Rete di HUB o Centri specializzati nell'erogazione di terapie avanzate basata sulla rimborsabilità a percorso e sul finanziamento a funzione, entrambi aspetti di cui Agenas si occupa con un calcolo e un gruppo di lavoro.

¹⁶ D. Drago, B. Foss-Campbell, K. Wonnacott, D. Barret, A. Ndu, *Op. Cit.*

¹⁷ *Il ruolo chiave di AGE.NA.S. per la proposta di fast track nei DRG delle Terapie avanzate*, E. Tamburo De Bella, luglio 2023

Materiale formativo utilizzato nel Training

Il ruolo chiave di AGE.NA.S. per la proposta di fast track nei DRG delle Terapie avanzate, E. Tamburo De Bella, luglio 2023

La sfida delle Terapie Avanzate n un'ottica di accesso e sostenibilità, A. Cicchetti, luglio 2023

La sostenibilità economica degli ATMP per un equo accesso, M. Mazzucato, luglio 2023

Bibliografia

Drago D., Foss-Campbell B., Wonnacott K., Barret D., Ndu A., “*Global regulatory progress in delivering on the promise of gene therapies for unmet medical needs*”, Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, Vol. 21, 2021, pp. 524-529

Towse e Mauskopf, 2018

Alleva G., Cicchetti A., Gasparini P., Marè M., Anessi Pessina E., Sovani R., *La valutazione delle spese per le Terapie Avanzate*, Kos Editrice, giugno 2023

Sitografia

https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=6305#:~:text=Convivere%20con%20una%20malattia%20rara,mila%20le%20malattie%20rare%20conosciute.

https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/ricerca

<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/11/27/21G00189/sg>

<https://www.statoregioni.it/it/conferenza-stato-regioni/sedute-2023/seduta-del-24052023/atti/repertorio-atto-n-121csr/#:~:text=Accordo%2C%20ai%20sensi%20dell'articolo,rete%20nazionale%20delle%20malattie%20rare%E2%80%9D.>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050121000668#section-cited-by>

<https://altems.unicatt.it/altems-ricerca-talassemia-trasfusione-dipendenti-tdt-value-based-pricing-per-la-terapia-genica>

NOTE

NOTE