

**TERZO**

**REPORT ITALIANO**

**sulle ATMP**

## EXECUTIVE SUMMARY

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

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

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

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

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

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

#### *Accesso nazionale e regionale*

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

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

Ad oggi, i Centri prescrittori CAR-T selezionati sono 43, non tutti ancora qualificati, distribuiti in maniera eterogenea sul territorio italiano, in quanto al momento della redazione del presente rapporto sono 15 le Regioni che non hanno selezionato i Centri e il numero di Centri/Regione varia da 1 a 13.

### ***Il percorso delle CAR-T gestito dal SSN***

Le terapie CAR-T hanno richiesto una riorganizzazione dei Centri e necessitano dell'individuazione di nuovi strumenti per una corretta gestione, in termini di implementazione delle strutture, setting di procedure standard, formazione del personale, come richiesto per l'accreditamento JACIE e dalle stesse Aziende per la qualificazione del Centro. La creazione di un team multidisciplinare dedicato ha portato alla concretizzazione di modelli di coordinamento sistematici tra le varie figure coinvolte nella gestione del paziente in toto, quali farmacisti ospedalieri, ematologi, specialisti di terapia intensiva, neurologi, infettivologi, cardiologi e responsabili del Centro trasfusionale e del laboratorio di crioconservazione.

L'intero percorso del paziente trattato con le CAR-T esige una revisione delle attività sia dei medici sia dei farmacisti ospedalieri per la gestione delle risorse umane ed economiche. Nel caso del farmacista ospedaliero occorre un'adeguata definizione dei ruoli, degli spazi e dei meccanismi di coordinamento con i vari dipartimenti. I medici prescrittori, oltre ad affrontare la sfida di queste nuove terapie dal punto di vista clinico, devono gestire anche le attività di monitoraggio e rendicontazione. Emerge, infatti, un forte bisogno di implementazione del personale e di un programma di pianificazione delle risorse necessarie, basato su un dato reale circa il numero di pazienti eleggibili al trattamento.

### ***Survey dell'ATMP Forum: impatto organizzativo delle ATMP***

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

Cinque delle sei regioni rispondenti (Piemonte, Lombardia, Toscana, Lazio e Campania) hanno introdotto modelli organizzativi simili con la creazione di centri indipendenti (con team professionali però molto diversi) e gestione dei referral in caso di concentrazione dei casi in un unico Centro (Campania) e coordinamento regionale (Lombardia). In Emilia-Romagna è stato introdotto, invece, un modello Hub & Spoke.

La survey ha evidenziato problematiche di qualificazione dei Centri. Le principali complessità derivano dall'adeguamento alle norme richieste di *quality assurance*, dalla disponibilità di infrastrutture (es. catena di conservazione con azoto liquido) e dalla possibilità di creare un team multidisciplinare.

Sono emersi modelli diversi di gestione della mobilità dei pazienti: in Emilia-Romagna il farmaco per il paziente extra-regione viene acquistato dal Centro regionale, che poi chiede il rimborso alla ASL di provenienza del paziente; nella Regione Lazio il farmaco viene acquistato dalla Regione di provenienza del paziente; in Piemonte e Lombardia sono stati definiti e/o sono in fase di definizione accordi ad hoc con le Regioni di provenienza dei pazienti.

Non sono emerse particolari criticità legate all'applicazione del payment at result, se non per la compilazione dei registri, data la necessità di una formazione ad hoc e la mancanza di personale. Inoltre, è stata sollevata la necessità di un DRG che copra tutti i costi associati alla terapia CAR-T.

Diverse sono le poi le criticità di gestione delle CART-T per effetto di Covid-19. Nei 9 centri oggetto di un'analisi specifica a livello aziendale, due hanno sospeso i trattamenti durante l'emergenza, in quattro vi sono stati dei rallentamenti e solo in tre non si è assistito ad alcun rallentamento nell'accesso alle terapie.

### **ATMP, SCENARI FUTURI ED ESPERIENZE PASSATE**

Rispetto al precedente report il numero di ATMP in valutazione da parte del CAT è triplicato, ma delle 2 ATMP in valutazione nel 2019, solamente una ha ottenuto la MA, mentre per l'altra (ATIR101) il parere del CHMP è stato negativo. Questo caso di insuccesso, unito al ritiro dal mercato di Zalmoxis per motivi commerciali e al fallimento dello studio clinico per SAR422459, denota l'elevato rischio di fallimento che hanno le ATMP in tutte le fasi della loro vita.

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

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

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

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

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

### **PROPOSTE DELL'ATMP FORUM**

Le ATMP rappresentano un'opportunità di trattamento unico per i pazienti, ma per la complessità necessitano che il SSN si strutturi in modo adeguato per apportare i cambiamenti necessari ad adottare

in modo efficiente un nuovo modello organizzative e opzioni terapeutiche che sono destinate a cambiare la vita dei pazienti.

Le proposte dell'ATMP FORUM sono le seguenti:

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

## **KEY LEARNINGS: COSA CI HANNO INSEGNATO LE CAR-T**

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