



**TERMOMETRO  
PARLAMENTARE  
DELLE TERAPIE AVANZATE**



*L'accesso, sostenibile e uniforme su tutto il territorio nazionale, all'innovazione in sanità da parte di tutti i pazienti eleggibili alla stessa, è il pilastro sul quale abbiamo deciso di ricostituire, nel 2023, l'Intergruppo Innovazione Sostenibile in Sanità. Esso rappresenta un unicum nel panorama istituzionale, perché co-presieduto da 20 parlamentari provenienti da maggioranza e opposizione.*

*La salute dei cittadini è un tema che ci unisce al fine di migliorare la qualità di vita. L'obiettivo dell'intergruppo è quello di creare un'arena di confronto e di dibattito aperta a tutti gli stakeholders interessati, al fine di rendere il nostro Paese accogliente per le tecnologie sanitarie ad alto impatto terapeutico, che rappresentano un investimento per il SSN, rispondente ai bisogni dei pazienti.*

*Il tema dell'innovazione sostenibile in sanità è sempre più centrale: è evidente che, in un momento di efficienza e contenimento delle risorse, sia essenziale chiederci se le stiamo impiegando al meglio e, ancora di più, se sia possibile ricavare valore dalle risorse impiegate. Riteniamo che sia importante considerare la salute, non più come un costo, ma come un investimento per l'intero "sistema Paese", al fine di renderlo protagonista dell'Innovazione sanitaria, ricordandoci che tale innovazione genera valore per tutto l'ecosistema.*

*Tra i vari temi che questo Intergruppo sta affrontando, vi è quello delle Terapie Avanzate: una nuova frontiera della medicina, che richiede un cambio di paradigma in termini culturali, regolatori ed economici. Esse sono un esempio di alta ingegnerizzazione genetica, molecolare o tessutale, che, a fronte di un'unica somministrazione, sono in grado di curare la malattia o di modificarne significativamente il suo corso.*

*Possiamo quindi dire che le terapie avanzate sono un esempio evidente di cosa possa essere considerato un investimento in sanità, permettendo quindi al paziente di tornare a partecipare attivamente alla vita del paese, generando un risparmio sia nei costi diretti, sia in quelli indiretti.*

*La medicina personalizzata può rappresentare davvero una rivoluzione epocale per il SSN, ma è prima necessario adeguare le nostre norme a queste innovazioni per consentire al Paese di essere competitivo nella ricerca, nell'accesso e nella cura del paziente.*

*L'obiettivo di questo Intergruppo, è quello di porre la ragione e la conoscenza nel cuore delle decisioni politiche, per questo abbiamo deciso di sostenere un progetto di alto valore scientifico, come quello del Training Istituzionale, promosso da UNIAMO, sulla "Sfida delle Terapie Avanzate", volto a fare formazione e informazione ai parlamentari di Senato e Camera, con il supporto di prestigiosi esperti accademici e delle associazioni dei pazienti, unendo scienza, cittadini e politica per poter incidere insieme sul futuro della sanità italiana.*

*Senatore Francesco Zaffini e Senatore Daniele Manca  
Co-Presidenti Interguppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità*

# TABELLA DEI CONTENUTI

**PREFAZIONE**

**4**

**INTRODUZIONE**

**6**

**ATMP - ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS**

**8**

**SOSTENIBILITÀ ECONOMICA DEGLI ATMP**

**18**

**PATIENT JOURNEY: IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI**

**30**

# ÜNIAMO

Federazione Italiana Malattie Rare

Ospitato da:



Segreteria Organizzativa:



Con il contributo non condizionante di:



Fanno parte di #VITA:

Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences,  
Janssen, Novartis, Pfizer, PTC, Roche, Vertex

# **PREFAZIONE**

**Uniamo - Federazione Italiana Malattie Rare - in rappresentanza della comunità delle persone con malattia rara e ultrarara, opera da quasi 25 anni per la tutela e la difesa dei diritti delle persone che si trovano ad affrontare queste patologie.**

**In linea con la missione delle associazioni che rappresentiamo, ci siamo sentiti di giocare un ruolo attivo nell'ambito delle nuove terapie geniche e cellulari: fino al 2030, infatti, ci attendiamo terapie che, a livello globale, potrebbero giovare ad oltre 500.000 pazienti.**

**Si tratta di un'enorme rivoluzione innovativa, che porterebbe alla cura in modo definitivo o alla modifica significativa della storia clinica di persone con malattia rara o tumori rari.**

**Il Training Istituzionale sulla sfida delle Terapie Avanzate nasce proprio dalla volontà di non farsi cogliere impreparati e dotarsi degli strumenti necessari per affrontare questa sfida, garantendo ai pazienti l'accesso all'innovazione terapeutica.**

**Già nel corso della precedente legislatura, le associazioni dei pazienti, insieme ai principali stakeholders di riferimento, avevano contribuito attivamente ad alzare l'attenzione su questo tema, contribuendo, ad esempio, all'approvazione nel 2021 della tanto attesa legge 175 sulle malattie rare.**

**Con l'arrivo della nuova legislatura, è emersa l'esigenza di sensibilizzare e informare la nuova arena parlamentare sull'importanza di incentivare la ricerca e facilitare l'accesso a tali terapie. Il Training è stato sviluppato al fine di conoscere meglio il complesso processo di sviluppo delle terapie avanzate, che parte dalla ricerca nei laboratori, alla loro sostenibilità economica, fino ad arrivare al letto del paziente.**

**Incentivare la ricerca preservando l'eccellenza italiana, rendere il nostro Paese attrattivo per le sperimentazioni cliniche - che rappresentano una possibilità di accesso precoce per i pazienti - sondare nuovi modelli economici che si adeguino alle caratteristiche delle terapie avanzate, garantire la sostenibilità del Sistema sanitario nazionale e dei singoli sistemi regionali, risolvere le criticità organizzative che persistono sul territorio nazionale e ostacolano un efficace percorso di cura del paziente.**

**Per approfondire tutte queste questioni, nonché per esaminare la revisione del quadro regolatorio di riferimento, UNIAMO - in collaborazione con LS CUBE - con il supporto non condizionante di #VITA, ha promosso un programma di formazione istituzionale indirizzato ai parlamentari, i cui risultati sono affrontati e sintetizzati nel "Termometro parlamentare degli ATMP".**

**Nei prossimi anni assisteremo ad una crescente richiesta di queste terapie, sia per l'introduzione di nuove soluzioni che per l'estensione di quelle già approvate. Diventerà, quindi, cruciale essere preparati e iniziare immediatamente a lavorare su una strategia, che veda tutti gli attori coinvolti nel sistema salute, avere, insieme, un ruolo attivo, per elaborare soluzioni concrete e sostenibili a beneficio dei pazienti.**

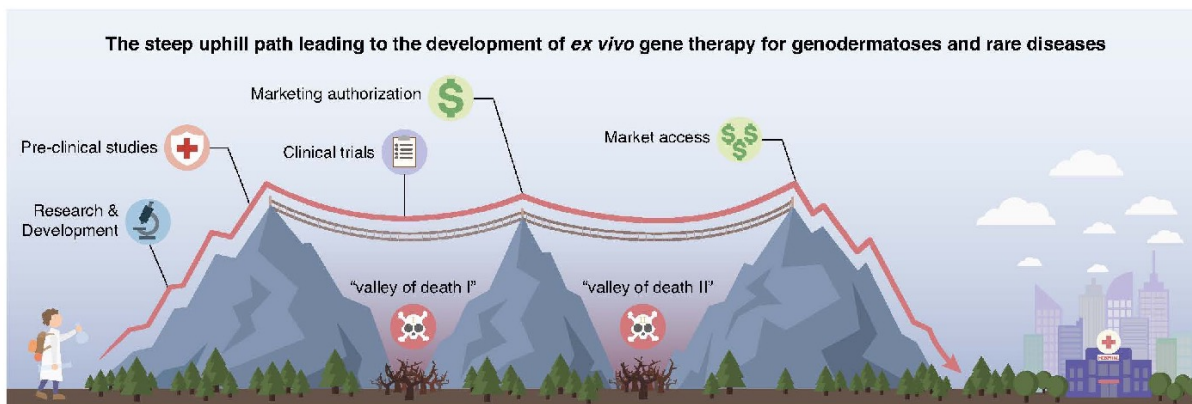
**Annalisa Scopinaro  
Presidente UNIAMO**

# INTRODUZIONE

Le terapie avanzate (“ATMP”: Advanced Therapy Medicinal Products) rappresentano una nuova e fondamentale opportunità per il trattamento e la prevenzione 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.

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 di un paziente.

I malati rari, in Italia, sono tra i **2 e i 3,5 milioni**, per la diagnosi si aspetta fino a 4 anni.



**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.



Oggi, e nel prossimo futuro, gli ATMP costituiranno la nuova frontiera per la cura di molte patologie rare (500.000 pazienti trattati con le terapie avanzate entro il 2030 - Growth & Resilience in Regenerative Medicine Annual Report 2020). Sono cure ad alto impatto innovativo, e altamente di precisione, che soddisfano un bisogno clinico insoddisfatto. Impattano sulla storia clinica delle persone con malattia rara, cambiando radicalmente il suo evolversi, con benefici in termini di salute ma anche con ripercussioni positive sui caregivers e sulla famiglia, oltre che sul sistema economico della sanità.

Rimangono però degli ostacoli nel percorso degli ATMP, dalla fase pre-clinica e clinica, a quella dell'accesso e sostenibilità, fino ad arrivare alle difficoltà che hanno queste terapie ad arrivare al paziente.

È dunque diventato necessario che l'Italia, attraverso una forte azione di sistema, sia messa nella condizione di garantire ai propri pazienti la disponibilità di queste terapie, intervenendo sulla cornice regolatoria perché queste possano essere sviluppate e prodotte nella massima sicurezza, con adeguati finanziamenti, con un'accessibilità uniforme, sostenibile e rapida.

**UNIAMO** ha inteso portare a conoscenza della nuova composizione parlamentare della Camera e del Senato la sfida delle Terapie Avanzate attraverso la realizzazione di tre incontri parlamentari, con prestigiosi esperti della materia, che si sono svolti nel corso del 2023, ospitati in Senato dall'Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità e i cui lavori sono stati sintetizzati nel presente elaborato per il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

**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 SSN, esplorando modelli innovativi di rimborsabilità

**Far conoscere** il percorso del paziente affetto da malattia rara e le sue principali criticità individuando percorsi diagnostici sempre più rapidi ed efficaci, per permettere una somministrazione tempestiva.

Dunque uno strumento tecnico-operativo, che si auspica possa essere utilizzato dai parlamentari coinvolti, a supporto dei lavori, per poter mettere a terra misure efficaci al fine di rendere l'Italia competitiva anche su questa nuova frontiera.

# 1

## RELATORI

**Prof.ssa Annamaria De Luca** - Professore Ordinario di Farmacologia presso il Dipartimento di Farmacia e Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

**Dott.ssa Stefania Bettinelli** - Presidente dell'associazione Le ali di Camilla APS

**Prof. Paolo Gasparini** - Rappresentante dei Clinici al Committee for Advanced Therapies (CAT) dell'EMA

**Dott.ssa Francesca Pasinelli** - DG Fondazione Telethon

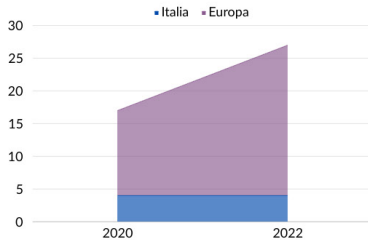
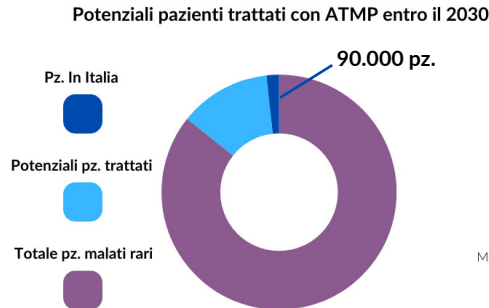
In presenza dei co-presidenti dell'Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità, **Sen. Francesco Zaffini** e **Sen. Daniele Manca**, e con la partecipazione di alcuni dei membri dell'Intergruppo e di rappresentanti del comparto industriale.

# ATMP: ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

## ATMP: ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

Si tratta di cure ad alto impatto innovativo che soddisfano un bisogno clinico insoddisfatto, curando o trasformando significativamente la storia clinica dei pazienti che non hanno alternative terapeutiche o per i quali le alternative terapeutiche sono continuative nel tempo, oltre ad essere altamente di precisione.

### KEYPOINTS PRIMA PARTE



Numero di ATMP in Europa e in Italia

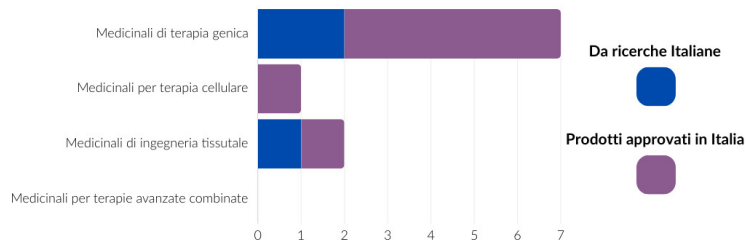
### VANTAGGI

- Azione diretta sulla causa della patologia
- Potenziale cura di patologie severe senza terapia
- Trattamenti potenzialmente "single shot"
- Potenziale efficacia di lunga durata
- Versatilità: metodi applicabili a più patologie
- Approcci di medicina personalizzata

### SVANTAGGI

- Studi pre-clinici non semplici
- Problemi immunologici non sempre prevedibili
- Efficacia, efficienza e tossicità nel lungo termine TBD
- Limiti dei vettori virali
- Effetti off-target
- Studi clinici con basso numero di pazienti
- Costi elevati

### Ricerca Italiana negli ATMP



## COSA SONO GLI ATMP?

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 (malattie genetiche, onco-ematologiche e quelle a lunga prognosi) o per ristabilire, correggere e 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 di un paziente.

I malati rari, in Italia, sono tra i 2 e i 3,5 milioni e per la diagnosi si aspetta fino a 4 anni.

Oggi e nel prossimo futuro gli ATMP costituiranno sempre più la nuova frontiera per la cura di molte patologie rare (si stima che oltre 500.000 pazienti saranno trattati con le terapie avanzate entro il 2030 - Growth & Resilience in Regenerative Medicine Annual Report 2020).

Si tratta di cure ad alto impatto innovativo che soddisfano un bisogno clinico insoddisfatto, curando o trasformando significativamente la storia clinica dei pazienti che non hanno alternative terapeutiche o per i quali le stesse sono continuative nel tempo.

Queste terapie cambiano radicalmente l'evolversi della malattia rara, con benefici sulla salute del paziente, dei caregivers, della famiglia, oltre che sul SSN in termini di risparmi diretti e indiretti.

Rimangono tuttavia ostacoli nell'intero percorso degli ATMP, che partono dalla fase pre-clinica a quella dell'accesso e sostenibilità, fino ad arrivare alle difficoltà che hanno queste terapie a raggiungere il paziente.

Si tratta di una “rivoluzione” basata sul continuo progresso scientifico, soprattutto nell'ambito della genetica. Gli ATMP beneficiano degli avanzamenti scientifici per rivoluzionare il trattamento delle malattie con un elevato bisogno medico, come le patologie rare e orfane, di cui fanno parte anche quelle oncologiche e per le quali, nel 5% dei casi, esiste una terapia.

Gli ATMP nascono dall'innovazione biotecnologica

e sono suddivisi nelle seguenti quattro grandi categorie di prodotti:

## 1. Prodotti medicinali di terapia genica

I prodotti medicinali di terapia genica sono rappresentati da geni ricombinanti usati come farmaci: il farmaco deve essere veicolato all'interno delle cellule malate del paziente attraverso uno specifico vettore (che può essere virale o non virale) con approccio *in vivo* o *ex vivo*. Il trasferimento di questo gene induce una modifica della cellula malata e può produrre una proteina prima mancante o inibire la produzione di una proteina aberrante. Ciò può contribuire al rallentamento o alla cura di malattie genetiche, tumori o malattie croniche.

L'approccio dipende dal tipo di terapia genica che si vuole fare: se per il paziente si prevede un trattamento *in vivo*, in questo caso il gene terapeutico deve essere somministrato direttamente al paziente e arriva nel tessuto di interesse tramite la circolazione sanguigna.

Nel caso del trattamento *ex vivo*, le cellule del paziente vengono coltivate in laboratorio, lavorate con il gene di interesse, nuovamente espanse e in seguito somministrate al paziente.

Tra le terapie geniche autorizzate dall'EMA, ad oggi ne sono state approvate 7 in Italia (incluse quelle con cellule CAR-T) per il trattamento di: ADA-SCID, distrofia retinica ereditaria, atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 1, leucodistrofia metacromatica, leucemia linfoblastica acuta a cellule B, linfoma follicolare diffuso a grandi cellule B, linfoma a cellule mantellanti.

Di queste 7, ben 2 sono frutto della ricerca italiana (studi Telethon).

## 2. Prodotti medicinali di terapia cellulare

Le terapie cellulari somatiche sono il caso in cui il farmaco è una cellula del paziente stesso o di un donatore, che deve essere modificata in maniera sostanziale, tanto da acquisire un'attività propria diversa dalla cellula di partenza. Questi prodotti sono usati per trattare, prevenire o diagnosticare una patologia attraverso un'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle stesse cellule o tessuti.

Ad oggi ne è stata approvata solo una in Italia per il trattamento delle fistole perianali complesse.

### 3. Prodotti di ingegneria tissutale

Si tratta di cellule o tessuti ingegnerizzati usati per rigenerare, riparare o sostituire tessuti umani malati o danneggiati.

Ad oggi, sono state approvate due terapie in Italia, rispettivamente per il trattamento del deficit di cellule staminali limbari e per i difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula.

Di queste, una è frutto della ricerca italiana.

### 4. ATMP Combinate

Si tratta di uno o più dispositivi medici e componenti cellulari (vitali e non) funzionali per la diagnosi, prevenzione, monitoraggio e miglioramento di patologie, riequilibrio di un danno o handicap o la modificazione dell'anatomia di un processo fisiologico e che non determina effetti nell'organismo, ma ne assiste la funzione.

Laddove esiste una manipolazione genetica esiste un grado di sovrapposizione tra i diversi approcci: terapia cellulare somatica (sCTMP), prodotto di ingegneria tissutale (TEP) e farmaco di terapia

genica (GTMP) possono essere tutti considerati come prodotti medicinali di terapia genica. Un esempio è la terapia con cellule CAR-T, con cui vengono create delle cellule "assassine". Questa consiste nell'armare i linfociti T, che svolgono un ruolo fondamentale nel processo immunitario per la distruzione di agenti difettivi. In particolare, i linfociti T vengono prelevati dal paziente, ingegnerizzati e inserito un gene che dà la possibilità di espressione di una proteina agli stessi linfociti per cui, una volta reinnestati, riconoscono in maniera specifica alcuni antigeni presenti solo nella cellula tumorale. È noto ormai che queste terapie sono efficaci anche nel lungo termine.

## LE PRINCIPALI DIFFERENZE TRA GLI ATMP E I FARMACI TRADIZIONALI

A differenza dei farmaci tradizionali gli ATMP sono costituiti da materiale genetico, cellule, tessuti o combinazioni tra loro, che sono per loro stessa natura assolutamente non distinguibili da quelli naturali del paziente trattato e non più evidenziabili (come nel caso di terapie geniche di alcuni organi come retina dell'occhio, coclea dell'orecchio, etc.)

Rimarrebbero evidenziabili solo dopo procedure altamente invasive, ad esempio

prelievo di midollo osseo o biopsie cutanee o muscolari, potenzialmente dannose per la vita stessa dei pazienti, oltre che decisamente costose. Si tratterebbe quindi di caratterizzare, mediante sequenziamento genomico o altre tecnologie “omiche” (trascrittomica, proteomica, metabolomica, etc.), singole cellule o tessuti in modo da distinguere quelle naturali del paziente da quelle trattate con gli ATMP.

Queste terapie comprendono anche “algoritmi” personalizzati, così come procedure ancora più specifiche e in molti casi individuali, come l’editing genomico, in cui la correzione del difetto genico è specifica di un singolo soggetto e avviene con una procedura biotecnologica assolutamente personale attraverso la “trasfezione” alle persone affette da specifiche patologie.

Sono inoltre “beni”, prodotti grazie alla ricerca scientifica, con la finalità di guarire patologie e con effetti duraturi sulla salute e il benessere delle persone.

I processi produttivi sono complessi, caratterizzati da una componente di ricerca rilevante. Sono costituiti da farmaci “vivi”, la cui sicurezza e qualità viene garantita da processi produttivi molto diversi da quelli utilizzati per i farmaci “classici”, che si

basano sulla sintesi chimica.

A titolo d’esempio gli ATMP non possono essere sterilizzati, in quanto tale processo equivarrebbe alla distruzione del prodotto stesso. È proprio questa natura innovativa che rende la loro produzione un settore molto complesso, che richiede siti produttivi di alta qualità in grado di lavorare seguendo alla lettera le norme GMP (Good Manufacturing Practice)

Il carattere distintivo è il fatto che, dopo la “trasfezione” nell’organismo, la successiva fase del processo produttivo è interna all’organismo ed è continuo nel corso del tempo. In questo modo gli ATMP mantengono la loro azione curativa determinando un miglioramento permanente o comunque molto prolungato nel tempo nello stato di salute.

I dati più recenti dimostrano la persistenza di effetti terapeutici per gli ATMP, i cui trial clinici e di conseguenza gli arruolamenti dei pazienti sono iniziati circa 20 anni fa.

## STUDI PRE-CLINICI E CLINICI: CRITICITÀ EMERSE

È stato evidenziato come vi siano alcuni problemi che tutt'ora rallentano il percorso regolatorio degli ATMP, tra questi rientrano sicuramente gli studi preclinici di efficacia, sicurezza e biodistribuzione che non sono semplici da realizzare. Anche lo sviluppo degli studi clinici, incluso il reclutamento e il follow up, risulta abbastanza complesso a causa del basso numero di pazienti o per le condizioni severe degli stessi.

Nonostante alcuni laboratori stiano cercando di ottimizzare nuovi modelli di studio preclinico e clinico per valutare l'efficacia e la sicurezza degli ATMP, la fase di studio preclinico rimane una fase molto complessa, in quanto sono richiesti laboratori molto costosi e importanti investimenti. Anche la parte clinica risulta essere piuttosto ostica, in quanto deve seguire le modalità previste dai dossier regolatori, imponendo laboratori di analisi specializzati, adeguati alla creazione di un dato che rispetti i criteri regolatori.

Da qui la necessità che i centri accademici siano dotati delle strutture e delle competenze necessarie in aree quali: il trasferimento tecnologico, lo sviluppo farmaceutico, la protezione della proprietà

intellettuale e gli affari regolatori.

È stata sottolineata anche la necessità di intervenire a livello regolatorio. In particolare, l'ostacolo risulta essere lo sviluppo di studi paralleli in Europa e negli Stati Uniti. Un tale sistema comporta tempi più lunghi per il raggiungimento dell'approvazione di un prodotto, ma anche un notevole aumento dei costi, che pesano sul prezzo finale del farmaco. È stata quindi proposta un'armonizzazione del processo regolatorio affinché si possa avviare un dialogo tra i vari attori che ne fanno parte: le industrie farmaceutiche, che spesso devono gestire costi di produzione molto alti, e il regolatore che dovrebbe cambiare il modo di valutare il prezzo.

In sintesi, di seguito le opportunità e criticità ancora irrisolte degli ATMP:

OPPORTUNITÀ	CRITICITÀ
<i>Azione diretta sulla causa della patologia</i>	<i>Studi pre-clinici di efficacia non semplici</i>
<i>Potenziale cura di patologie severe e prive di terapia</i>	<i>Problemi immunologici non sempre prevedibili</i>
<i>Trattamenti potenzialmente "single shot"</i>	<i>Efficacia, efficienza e tossicità nel lungo termine TBD</i>
<i>Potenziale efficacia di lunga durata</i>	<i>Limiti dei vettori virali</i>
<i>Versatilità: metodi applicabili a più patologie</i>	<i>Effetti off-target</i>
<i>Medicina personalizzata</i>	<i>Studi clinici con pochi pazienti</i>
	<i>Costi elevati</i>



Appare evidente che, il progresso delle conoscenze tenderà a superare le attuali barriere: verranno ottimizzati i modelli pre-clinici e clinici per studiare sicurezza ed efficacia, sviluppati nuovi metodi di correzione e manipolazione del DNA, integrate le analisi “Real World”, anche tramite l'applicazione di intelligenza artificiale.

Tutte le nuove soluzioni non troveranno terreno fertile se le Università e la rete degli IRCCS non si doteranno di infrastrutture e competenze necessarie, sia di technology transfer che di drug development, in cui andare a definire collaborazioni pubblico-privato in una logica win-win.

## SOSTENERE LA COMPETITIVITÀ ITALIANA NEL SETTORE DEGLI ATMP

È importante sostenere l'innovazione e l'eccellenza Italiana (che nel settore degli ATMP è considerata “pioniera”, visto che a fine 2020, su 17 terapie avanzate approvate dall'EMA, ben 4 terapie erano frutto della ricerca accademica italiana). Ora il sistema di ricerca italiano si è un po' arenato; sono necessari alcuni cambiamenti fondamentali che inducano il Paese a dotarsi di risorse e infrastrutture necessarie per restare al passo e non disperdere il know-how e la leadership acquisiti. Parallelamente gli Enti regolatori devono far di tutto per semplificare

le procedure, anche identificando un modello alternativo di sviluppo e commercializzazione di queste terapie. Per esempio, consentendo alle Università di completare il percorso di sviluppo fino alla commercializzazione, salvo poi coinvolgere in una fase successiva le aziende di settore.

Si dovrebbero inoltre coinvolgere finanziatori istituzionali (es. CdP, Fondazioni Bancarie, Fondi ad Impatto, BEI, etc.) che accettino ritorni più contenuti su l'investimento fatto.

Un'attenzione particolare bisognerà darla ai sistemi di rimborso che tengano in equilibrio le giuste aspettative delle aziende, ma anche dei pazienti che in quella terapia intravedono l'unica speranza di cura, andando a ripensare i sistemi sanitari e i quadri regolatori sulla base di politiche sanitarie e fiscali orientate a lungo termine.

Molti Paesi si stanno muovendo con azioni concrete per sostenere l'innovazione.

Il Regno Unito con il progetto Catapult Cell&Gene Therapy copre molteplici aspetti: dall'industrializzazione alla produzione, dall'ambito regolatorio fino all'accesso al mercato, con l'obiettivo finale di trasformare la capacità di innovazione del Regno Unito nell'area delle Terapie Avanzate.

# LE SFIDE DA AFFRONTARE

## RICERCA

Investire in facility di supporto alla ricerca pre-clinica secondo standard “regolatori” (es. laboratori certificati GLP).

Abilitare le accademie a completare il percorso di sviluppo fino alla commercializzazione, rispettando gli standard previsti dalle agenzie regolatorie per questo tipo di farmacie finanziare con fondi adeguati studi pre-clinici regolatori e studi clinici su terapie geniche sviluppate dall'accademia.

## FINANZIAMENTO

Qualora, come nel caso delle malattie ultra-rare, non fosse possibile attivare l'interesse dell'industria o dei venture capital, charities e associazioni di pazienti, si devono incaricare direttamente dello sviluppo e della distribuzione delle terapie. Vanno coinvolti i finanziatori istituzionali (es. CdP, Fondazioni Bancarie, Fondi ad Impatto, BEI, etc.) che accettino ritorni sull'investimento più contenuti rispetto ai «classici» finanziatori del mondo farmaceutico (es. Venture Capital). Le terapie geniche sono un'eccellenza del paese per cui un investimento in questo settore da parte del pubblico o di investitori istituzionali contribuisce alla competitività del sistema in un settore altamente innovativo.

Occorre finanziare con fondi adeguati studi pre-clinici regolatori e studi clinici su terapie geniche sviluppate dall'accademia.

Vanno create facility GMP accademiche, finanziate con fondi pubblici o anche privati, laddove possibile, che possano offrire prodotti di grado industriale.

È necessario investire nei processi di ricerca ai fini della semplificazione, la standardizzazione e l'automazione della produzione, con l'obiettivo di ridurre i costi.

## **PRODUZIONE**

I modelli innovativi di rimborso da parte dei sistemi sanitari devono essere promossi e adottati in modo più diffuso.

Si deve costituire un Fondo Europeo centralizzato per l'acquisto di terapie avanzate per malattie ultra-rare, onde permettere un'unica negoziazione del prezzo.

Si devono rendere più snelle e trasparenti le procedure per permettere ai cittadini europei di accedere a una terapia avanzata somministrata solo in un altro paese dell'unione.

L'Hospital Exemption deve restare un'eccezione per garantire l'accesso alle terapie per malattie ultra-rare.

## **APPROCCI REGOLATORI ACCESSO E HTA**

---

**FINE PRIMA PARTE**

# 2

## PARTECIPANTI

**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.

**LA SOSTENIBILITÀ ECONOMICA SUGLI ATMP**

## SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

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 una più lunga finestra temporale. Tali caratteristiche le differenziano in modo significativo dai farmaci tradizionali.

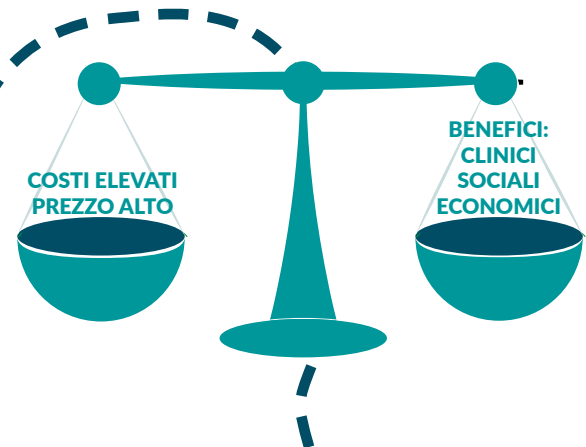
### KEYPOINTS SECONDA PARTE

Entro il 2030 potrebbero essere lanciate fino a 60 nuove terapie geniche e cellulari ("ATMP") a favore di oltre 500mila pazienti

#### CRITICITÀ DEL CONTESTO REGOLATORIO ATTUALE

Valutazione e valorizzazione economica  
Sostenibilità economica per l'SSN  
Selezione e identificazione dei centri prescrittori  
Equo accesso regionale uniforme su territorio

Bisogna evitare il rischio che molte delle potenziali innovazioni non raggiungano mai il mercato a causa della non sostenibilità da parte del SSN privando di fatto i pazienti dei potenziali benefici



#### COME RENDERE SOSTENIBILE L'UTILIZZO DEGLI ATMP

Utilizzare nuovi modelli di analisi economica  
Incrementare il concetto di "payment at result"  
Immaginare pagamenti dilazionati  
Considerare gli ATMP come investimento

## IL FRAMEWORK NORMATIVO E REGOLATORIO

20

L'attuale assetto regolatorio rappresenta una delle principali barriere all'accesso delle terapie avanzate. I produttori di ATMP stanno già affrontando nuovi e affascinanti sfide (per es. identificando nuovi bersagli genetici e molecolari); affinché tali innovazioni siano realmente e prontamente accessibili al letto del malato vanno modificati i modelli di ricerca clinica, gli aspetti organizzativi/strutturali delle officine di produzione fino ai modelli di valutazione e di rimborso.

Troppe leggi, sia a livello Europeo ma soprattutto nazionale, risultano frammentate e complesse, confondendo spesso i potenziali investitori che trovano in altri Paesi contesti più favorevoli e premianti.

È evidente e scontato che le Agenzie, per poter approvare l'immissione in commercio di un determinato prodotto, devono valutarne la sicurezza, l'efficacia e la qualità.

Ma nel caso degli ATMP si avrà 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 solo per mancanza di strumenti normativi e regolatori adatti.

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

## UNA SFIDA SOSTANZIALE PER I DECISORI PUBBLICI

Decisori pubblici oggi:

- collaborano con i policymakers, ricercatori e autorità regolatorie
- acquistano farmaci, tecnologie e servizi
- riorganizzano gli ospedali e le cliniche
- forniscono gratuitamente le terapie ai cittadini

Sappiamo per certo che, nel caso degli ATMP, oltre ai costi della ricerca si hanno spese significative per la produzione farmaceutica. Le terapie cellulari come le CAR-T, per esempio, 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 a 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.

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.

Vanno quindi trovati gli “strumenti” più appropriati. Molti esperti suggeriscono di adottare di default per gli ATMP l'autorizzazione condizionata seguita da un piano congiunto di Health Technology Assessment (HTA)<sup>1</sup>.

L'estensione della rolling review (iniziata in piena pandemia Covid e applicata ai vaccini) consente di valutare progressivamente gli esiti delle ricerche. La generazione di successivi dati “real world” sarebbe il normale completamento delle informazioni, anche ai fini di valutazioni di HTA.

Questo 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<sup>2</sup>.

Dunque, avere pochi dati a disposizione, come nel caso degli ATMP, ma chiari, sicuri e che consentono di misurare e pianificare le evidenze da generare nel tempo, darebbe più garanzie e sicurezze della corretta allocazione delle risorse, consentendo

---

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> Estratto dall'intervento di G. Rasi nel 2° training istituzionale in Senato del 18 luglio 2023.

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 solo dopo 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.

Sta quindi al legislatore costruire la più adeguata dimensione regolatoria pronta ad accogliere questa enorme e rivoluzionaria novità e renderla disponibile alle persone affette da malattie rare.

## LA VALUTAZIONE DELLA SPESA PER GLI ATMP

### Cosa è mancato?

I sistemi di HTA europei non sembrano ancora pronti e hanno difficoltà nel dimensionare 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-efficacia<sup>3</sup>.

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 e potrebbero addirittura essere curative attraverso una singola somministrazione.

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.

---

<sup>3</sup> Estratto dall'intervento di A. Cicchetti nel 2° Training Istituzionale in Senato del 18 luglio 2023.



## L'ADATTAMENTO DEI MODELLI DI HTA

A livello internazionale, si inizia ad avvertire la necessità di identificare modelli di valutazione in grado di evidenziare il reale valore degli ATMP e 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

Le sfide per le agenzie di HTA a livello internazionale, riguardano in particolare 4 aspetti: la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, la valutazione dell'impatto economico, la valutazione delle trasformazioni organizzative richieste dall'introduzione di nuove terapie e la gestione delle implicazioni etiche.

## VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA E DELL'EFFICACIA

A differenza di molti farmaci (che "curano") le terapie geniche e cellulari si caratterizzano per essere potenzialmente "curative", un aspetto che influisce sulla misurazione della loro efficacia. Sarà quindi necessario identificare degli end-points clinici in grado di convalidare il potenziale curativo, con conseguenze sulla progettazione degli studi clinici.

Da parte dell'industria, si è portati a richiedere l'approvazione delle terapie avanzate con studi che sono solo parzialmente in grado di cogliere il reale valore della tecnologia, utilizzando end-points surrogati o intermedi.

Questo implica, per gli organismi regolatori, la necessità di considerare una potenziale "incertezza" alla base delle reali prove di efficacia delle terapie.

Peraltro, queste terapie riguardano popolazioni numericamente limitate, rientrando quindi nella definizione di farmaci orfani o ultra-orfani e questo genera 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.

## IMPATTO ECONOMICO

L'adozione di modelli di pagamento, basati sul valore (value-based), suggerirebbe un prezzo di rimborso estremamente oneroso per ogni paziente trattato. Questo ha condotto le agenzie di valutazione, e quindi i decisori, a non ritenere possibile basare le procedure di prezzo e rimborso 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

## IMPATTO ORGANIZZATIVO

Gli ATMP presuppongono generalmente una trasfezione (*in vivo* o *ex vivo*) di cellule umane, necessitando procedure cliniche che coinvolgono centri ospedalieri con specifici requisiti infrastrutturali, tecnologici e organizzativi. È evidente che le implicazioni organizzative 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 con conseguenti implicazioni legali significative. A tal proposito le agenzie di HTA sono oggi poco attrezzate per valutare questo tipo di impatti e per questo dovranno dotarsi di nuove specializzazioni.

## IMPATTO ETICO

Gli ATMP pongono dilemmi etici che devono essere affrontati nella valutazione per il prezzo e il rimborso. 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 evidente.

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 di sostenere decisioni complesse che saranno chiamati ad assumere nei prossimi anni.

## L'INNOVAZIONE DEGLI SCHEMI DI PAGAMENTO E FINANZIAMENTO

26

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 questo, è quello dilazionato nel tempo e condizionato agli esiti ("Annuity Payment Model *at result*").

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).

Ciò 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 SSN<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Ibidem

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 il 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<sup>5</sup>.

## L’ACCESSO REGIONALE AGLI ATMP: LA RETE PER LE MALATTIE RARE

Si stima che in Italia oltre 2 milioni di persone soffra di una malattia rara, mentre sono circa 325.000 i pazienti censiti al 2018 dal Registro nazionale malattie rare che raccoglie solo le segnalazioni di quelle incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)<sup>6</sup>.

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 rare<sup>7</sup>.

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”<sup>8</sup>, 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 nazionale<sup>9</sup>, che si articola appunto in reti regionali e interregionali, deve essere poi stabilito attraverso un accordo Stato-Regioni che individua anche i

<sup>5</sup> Estratto dall’intervento di A. Cicchetti nel 2° training istituzionale in Senato del 18 luglio 2023

<sup>6</sup> <https://www.salute.gov.it>

<sup>7</sup> [https://www.malattierare.gov.it/centri\\_cura/ricerca](https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/ricerca)

<sup>8</sup> <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/>

<sup>9</sup> <https://www.statoregioni.it>

compiti e le funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei 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 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.

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 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

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 valutazione<sup>10</sup>.

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; 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.

<sup>10</sup> Il ruolo chiave di AGE.NA.S. per la proposta di fast track nei DRG delle Terapie avanzate, E. Tamburo De Bella, luglio 2023

# 3

## HANNO PARTECIPATO ALLE INTERVISTE

**Lisa Noja** - Consigliere Regionale in Lombardia, già membro della Camera dei deputati

**Davide Petruzzelli** - Pres. La Lampada di Aladino Onlus, membro Esecutivo Nazionale F.A.V.O. Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato Oncologia

**Valentina Fasano** - Pres. AIALD Onlus - Associazione italiana Adrenoleucodistrofia/Adrenomieloneuropatia

**Angelo Loris Brunetta** - Pres. Associaz. Ligure Talassemici OdV

**PATIENT JOURNEY: IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI**



## IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE

Conoscere e delimitare le fasi del percorso di un paziente può aiutare i regolatori a sviluppare una conoscenza più approfondita dell'esperienza dello stesso, per individuare aree di miglioramento, andando a risolvere sfide logistiche, informative, finanziarie ed emotive, spesso trascurate.

### KEYPOINTS TERZA PARTE

		Sintesi delle richieste
SMA	<p><b>Atrofia Muscolare Spinale</b> Debolezza muscolare diffusa e progressiva, causata da un difetto genetico Frequenza: 1 su 10.000 neonati</p>	<p>Inserimento nello screening neonatale in tutte le regioni Garantire accesso rapido e uniforme alle terapie innovative Garantire la presa in carico di un team multidisciplinare per i pazienti adulti, con un focus sugli aspetti riabilitativi</p>
TUMORI DEL SANGUE	<p><b>3 GRUPPI: LEUCEMIE - LINFOMI - MIELOMI</b> Proliferazione incontrollata di particolari cellule del sangue Frequenze Variabili a seconda del sottotipo di tumore</p>	<p>Presa in carico dei bisogni socio-sanitari, con un approccio olistico del paziente in tutto il suo percorso di cura Monitoraggio attività dei centri per l'utilizzo delle CAR-T Ottimizzazione delle attività mediche, riducendo la burocrazia Integrazione ospedale-territorio per ottenere benefici nella vita del paziente</p>
BETA-TALASSEMIA	<p><b>Anemia mediterranea o anemia di Cooley</b> Dovuta a un difetto genetico, causa distruzione precoce dei globuli rossi Si stimano circa 7.000 persone affette, in Italia</p>	<p>Promuovere la donazione e aumentare le risorse umane per il funzionamento del sistema "sangue" Risolvere il problema della scarsità dei medici Accesso rapido e uniforme alle terapie innovative</p>
ALD	<p><b>Adrenoleucodistrofia con tre fenotipi principali:</b> Forma cerebrale infantile (X-CALD), Adrenomieloneuropatia (AMN), S. di Addison Frequenza: 1 su 20.000 persone</p>	<p>Inserimento nello screening neonatale in tutte le regioni Miglioramento dell'assistenza domiciliare del paziente, dalla diagnosi al fine vita Estendere l'eleggibilità del trapianto di midollo agli adulti anche in Italia Valutare l'applicazione delle terapie geniche</p>

Conoscere il percorso di cura di un paziente è un fondamentale strumento per comprendere l'esperienza complessa e sfaccettata dei pazienti quando cercano e ricevono diagnosi, trattamenti e assistenza. Delimitare le fasi del percorso di un paziente può aiutare i regolatori a sviluppare una conoscenza più approfondita dell'esperienza del paziente e a individuare aree di miglioramento, andando a risolvere sfide logistiche, informative, finanziarie ed emotive, spesso trascurate. Quando i pazienti non possono accedere alle cure necessarie in modo tempestivo ed efficiente, oltre a porre importanti problemi etici e morali, il costo per il sistema sanitario è molto maggiore di quanto suggerirebbero le stime dei costi medici diretti.

Questo è ancora più vero quando parliamo di malati rari, ossia quei migliaia di pazienti oggi senza possibilità di cura, che nei prossimi anni potrebbero trovare una risposta al loro bisogno di salute, anche grazie alle terapie avanzate.

A chiusura del ciclo del Training Istituzionale sulle Sfide degli ATMP, abbiamo ascoltato alcuni pazienti e rappresentanti di associazioni dei pazienti, al fine di dare evidenza ad alcune difficoltà che i malati rari affrontano, dal momento della diagnosi della malattia fino all'accesso alla cura, ove disponibile.

In particolare, si analizzeranno le criticità che sono emerse con maggiore evidenza per un accesso tempestivo da parte dei malati rari alle cure innovative, inclusi gli ATMP, riassumibili come segue:

**Barriere normative o regolatorie:** accade che i pazienti non possano accedere alle terapie avanzate in commercio o perché non hanno accesso alla diagnosi precoce, oppure perché persistono barriere regolatorie che da una parte restringono la platea dei pazienti e dall'altra ne limitano la rimborsabilità.

**Barriere organizzative:** le terapie geniche e CAR-T in commercio in Italia sono spesso difficilmente accessibili per problemi legati alla distribuzione non omogenea dei centri specializzati per la loro somministrazione sul territorio nazionale, con un conseguente problema di mobilità sanitaria e una non adeguata informazione sulla innovazione terapeutica disponibile.

## LA SMA

L'atrofia muscolare spinale ("SMA") è una malattia rara che investe le funzionalità della persona in tutto e per tutto: procura una debolezza muscolare diffusa e progressiva, impattando sui movimenti degli arti inferiori, superiori e anche del collo, portando addirittura all'insufficienza respiratoria.

Si tratta di una patologia neuromuscolare causata da un difetto genetico, colpisce circa 1 neonato ogni 10.000 e costituisce la più comune causa genetica di morte infantile. Ne esistono tre forme, di cui la forma I è la più grave e interessa circa la metà dei pazienti<sup>11</sup>. In questo caso, i bambini mostrano segni della malattia già alla nascita o nei primi mesi; si tratta di segni gravi e progressivi di insufficienza respiratoria.

## ARRIVARE ALLA DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico si basa su segni clinici molto caratteristici, confermati prima da esami neurologici, per poi avere una diagnosi certa con un esame genetico (si tratta di un semplice esame del sangue) con la conseguente presa in carico da parte di centri specializzati del Servizio Sanitario Nazionale.

Oggi esiste la possibilità di una diagnosi rapidissima, anche prima della comparsa dei sintomi, mediante l'utilizzo di piccole goccioline di sangue, attraverso lo screening neonatale esteso (SNE). Con la legge n. 167 del 19 agosto 2016, recante "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"<sup>12</sup>, è stato inserito lo SNE per le malattie metaboliche ereditarie nei livelli essenziali di assistenza (LEA). Successivamente, l'articolo 1, comma 544, della legge n. 145 del 30 dicembre 2018 (legge di bilancio 2019)<sup>13</sup>, ha stabilito l'estensione dello screening neonatale alle malattie neuromuscolari genetiche, alle immunodeficienze congenite severe e alle malattie da accumulo lisosomiale.

Al fine di dare piena attuazione a quanto previsto dall'articolo 4, commi 1 e 2-bis, della citata legge n. 167 del 2016, con decreto Ministeriale del 17 settembre 2020, è stato istituito presso il Ministero della salute, il Gruppo di Lavoro Screening Neonatale Esteso – SNE<sup>14</sup>, il cui compito è quello di sottoporre a revisione periodica la lista delle patologie da ricercare attraverso lo screening neonatale, in relazione all'evoluzione, nel tempo,

<sup>11</sup> <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/atrofia-muscolare-spinale>

<sup>12</sup> <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/08/31/16G00180/sg>

<sup>14</sup> <https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente>

<sup>13</sup> <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/12/31/18G00172/sg>

delle evidenze scientifiche in campo diagnostico-terapeutico per le malattie genetiche ereditarie.

Il Gruppo di Lavoro ha identificato una prima lista di malattie candidabili all'aggiornamento, tra cui anche la SMA. In considerazione della raccomandazione di estensione dello screening neonatale alla SMA formulata dal Gruppo di Lavoro, è stato recentemente predisposto il Protocollo operativo per la presa in carico dei neonati positivi allo screening per tale malattia. Attualmente, è in corso l'iter istituzionale finalizzato all'approvazione dei predetti protocolli, ma, nelle more e in linea con l'autonomia delle regioni in ambito di sanità, i territori si sono organizzati negli ultimi anni per l'inclusione della SMA nello SNE attraverso progetti pilota regionali (ad oggi in Italia sono solo 8 le regioni che effettuano lo screening per la SMA).

Il risultato è che oggi abbiamo la possibilità di una diagnosi rapidissima, che è possibile fare prima della comparsa dei sintomi, ma non è disponibile su tutto il territorio nazionale, perché normativamente questa patologia non è inserita nel panel nazionale dello SNE. Sono ormai quattro anni che l'associazione dei pazienti combatte perché venga inserita questa patologia nel panel dello SNE, eliminando questa totale iniquità territoriale con

regioni dove bambini devono aspettare di avere i primi sintomi per essere diagnosticati.

Questa è un'importante criticità, perché a questi bambini viene preclusa l'opportunità di accedere a terapie rivoluzionarie, che trasformano in modo significativo la storia clinica dei pazienti, ma che richiedono una diagnosi precoce della malattia.

## LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

La fase di presa in carico di un paziente affetto da SMA può essere complicata, poichè i centri specializzati non sono presenti in tutte le regioni. Si tratta di una malattia che richiede prima di tutto la competenza neurologica, che genera debolezza muscolare, impattando anche su tante altre funzionalità. Per questo motivo il paziente affetto da SMA necessita di essere preso in carico da un'equipe multidisciplinare composta da neurologo, pneumologo e fisiatra.

*“Inoltre, tutta la parte riabilitativa del paziente deve essere presa in carico da una medicina territoriale che, purtroppo, non è ben organizzata in modo uniforme su tutto il territorio nazionale, con molte regioni che vertono in grandissima sofferenza”.*  
(commento dell'intervistato)

I centri specializzati hanno un percorso di follow-up costante con i pazienti: infatti, una persona malata di SMA viene seguita per tutta la sua vita, quindi parlare di “presa in carico costante” è più corretto rispetto a “follow-up” quando si parla di questa malattia cronica.

## LE TERAPIE ATTUALMENTE DISPONIBILI

Negli ultimi anni, grazie alla ricerca, si è ottenuta una migliore conoscenza dei meccanismi alla base della malattia e si è assistito all'avvio di numerosi studi per valutare possibili terapie, intervenendo a diversi livelli.

Chi oggi nasce affetto dalla SMA ha delle opportunità terapeutiche che fino a pochi anni fa non esistevano.

La più innovativa di tutte è la terapia genica, che mira a correggere il difetto genetico. Le evidenze, che si hanno sui bambini a cui è stata somministrata, sono di uno sviluppo nella norma: nei casi migliori i bambini camminano e hanno uno sviluppo come quello dei loro coetanei.

Esistono anche altre terapie innovative – dato che la terapia genica non è somministrabile sempre - e anch'esse, quando vengono somministrate

precocemente in età pediatrica, danno dei risultati eccezionali, con dei livelli di sviluppo motorio che sono quasi comparabili a quelli della normalità.

*“Oggi si è aperta una strada per i nuovi nati che hanno questa malattia, che era totalmente impensabile fino a pochi anni fa. È forse la malattia rara neuromuscolare che ha fatto un po' da apripista per le terapie avanzate e per le terapie innovative. È chiaro che il fatto che il bambino non sviluppi una grave disabilità o comunque abbia tappe di sviluppo molto simili a quelle normali cambia la vita del bambino, che ha la prospettiva di camminare e fare movimenti fino a poco tempo fa impensabili. Voglio ricordare che la forma più grave di SMA, fino a poco tempo fa, poteva portare anche alla morte del bambino. Cosa che oggi può essere evitata. Da qui si capisce la rivoluzione”.*  
(commento dell'intervistato)

## TUMORI DEL SANGUE

Esistono decine di sottotipi diversi di neoplasie ematologiche, appartenenti a tre grandi macro-gruppi<sup>15</sup>:

**Leucemie:** sono tumori del sangue causati dalla proliferazione incontrollata di cellule staminali, che invadono rapidamente non solo il sangue, ma anche linfonodi, milza e fegato, così da dare origine alla malattia. Secondo i dati epidemiologici raccolti nella pubblicazione “I numeri del cancro 2022”, in Italia vengono diagnosticati in totale, ogni anno, circa 9600 nuovi casi di leucemia, con una percentuale di sopravvivenza dei pazienti del 48% a 5 anni dalla diagnosi.

**Linfomi:** sono tumori causati dalla proliferazione incontrollata dei linfociti (un tipo di globulo bianco), che permette loro di invadere e accumularsi nei linfonodi o in altri organi, generando così il Linfoma. I linfomi si suddividono in due grandi gruppi: **il Linfoma di Hodgkin e il Linfoma non Hodgkin**. Dai dati rilevati, in Italia, sono diagnosticati circa 2150 nuovi casi l'anno di Linfoma di Hodgkin. Dalle ricerche è emerso un miglioramento significativo

del tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti, che supera l'80%. Le indagini sul Linfoma non Hodgkin, invece, evidenziano oltre 14.000 nuovi casi ogni anno e un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 70%.

**Mielomi:** sono tumori caratterizzati dall'alterazione di cellule del sistema immunitario, dette plasmacellule, che le porta a replicarsi in modo incontrollato, generando cloni di sé stesse e producendo numerose copie dello stesso anticorpo. In Italia, dai dati SIE, sono stati diagnosticati oltre 5000 nuovi casi ogni anno. La patologia colpisce maggiormente la fascia di età più avanzata. Dalle rilevazioni, emerge un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 42%.

## ARRIVARE ALLA DIAGNOSI

*“La diagnosi dei tumori del sangue è una diagnosi relativamente rapida. L'ematologia oncologica in Italia funziona molto bene e il nostro sistema è in grado di dare delle risposte, in termini di diagnosi, decisamente buone.*

*Tuttavia, allo stato attuale, non esiste un percorso di diagnosi precoce come per altre tipologie di malattie o di tumore”.*

*(commento dell'intervistato)*

<sup>15</sup> <https://www.ail.it/ail-eventi-e-news/ail-blog/news-dal-mondo-ail/tumori-del-sangue-ecco-perche-e-importante-sostenere-la-ricerca>

Il percorso per arrivare alla diagnosi è un percorso abbastanza fluido nel nostro sistema, che riesce a offrire ancora delle ottime risposte. È un percorso che può nascere da una sintomatologia, o da altri tipi di indagini strumentali, che vengono occasionalmente fatte dai cittadini. Da lì inizia un percorso che, tendenzialmente, porta alla presa in carico del paziente da parte del centro di riferimento, con un reparto di ematologia oncologica.

## LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Trattandosi di vari tipi di tumori molto eterogenei fra di loro, non esiste uno standard per tutti, ogni patologia ha il suo andamento e percorso di cure.

*“Indubbiamente i pazienti di oggi non sono più di quelli di 30 anni fa. Sono spesso portati ad effettuare un ragionamento, mettendo sulla bilancia la durata della vita con la qualità della vita, con spesso una maggiore disponibilità a vivere un po' di meno, ma meglio. Ragionamenti inimmaginabili fino a qualche anno fa, quando se si fosse parlato di cancro sarebbe stato solo in termini di vita o di morte. E in questa complessa alchimia, il bisogno primario per il paziente, è quello di avere un percorso di presa in carico che non può, e non deve, rimanere imbrigliato tra i due grandi silos del sociale e del sanitario. Un paziente affetto*

*da tumore del sangue li attraversa quotidianamente entrambi, saltellando dall'uno all'altro. Il percorso di cura di questo paziente non può prescindere da un approccio socio-sanitario”.*

*(commento dell'Intervistato)*

La presa in carico del paziente, affetto da tumore del sangue, deve essere una presa in carico dei bisogni medico-sanitari nel suo insieme, integrata nei nuovi assetti sanitari-territoriali (che stanno prendendo luce grazie al PNRR e al DM 77), dentro cui potranno trovare dignità di collocazione anche tutti gli aspetti, come quelli socio-sanitari, che riguardano l'intero percorso del paziente.

Nel caso specifico del follow-up nei tumori del sangue, ad esempio, dobbiamo distinguere tra quello che interviene quando il paziente è in cura o in prossimità della cura e il follow-up di lungo periodo, finalizzato a monitorare gli effetti collaterali a distanza dai trattamenti somministrati ed eventuali riprese di malattia. Mentre il primo è evidentemente un follow-up strettamente ospedaliero, da fare nel reparto dove si è in cura, il secondo richiede il supporto del territorio (eg. medicina di base, case della comunità), perché consiste prevalentemente in una serie di esami e approfondimenti che il paziente è tenuto a fare periodicamente nell'ambito di uno specifico

protocollo di cura. Un'efficiente gestione territoriale di tutta questa seconda parte del follow-up garantirebbe una maggiore qualità di vita delle persone, liberando le strutture a vantaggio degli acuti.

*“Si tratta di una presa in carico olistica, o comunque della persona, e di tutti i suoi bisogni. Un modello di presa in carico come quello appena descritto rappresenterebbe la vera guarigione della persona. Tuttavia, il paziente di oggi, grazie anche al facile accesso alle fonti di informazioni alternative (come internet e i social), arriva dal medico con un livello di “empowerment” molto alto, partecipando in modo attivo al percorso di cura.*

*Tutto questo è positivo sicuramente, ma pone il medico nella condizione di dover costruire un rapporto informativo e comunicativo con il paziente molto più stretto e quotidiano rispetto al passato, soprattutto per quanto riguarda tutta l'innovazione che è arrivata e che sta arrivando e che sempre più richiederà al medico tempo per spiegare alle persone come si collocano nel loro percorso di cura in quel momento, in quale fase della malattia si trovano e che cosa si possono aspettare dall'innovazione presente e in arrivo”.*  
(commento dell'intervistato)

Persiste però una criticità di fondo dovuta all'altissimo carico d'incombenze amministrative, non mediche, che stanno iniziando a minare la qualità dell'informazione e la condivisione dei percorsi con i pazienti da parte dei medici.

Una recente indagine, condotta da ISHEO (Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes) e La Lampada di Aladino ETS, dimostra come, in Italia, i medici ematologi dedichino il 47% del loro lavoro alle attività burocratico-amministrative e solo il rimanente 53% a quelle mediche<sup>16</sup>. Questo si traduce in una riduzione di tempo prezioso a scapito del paziente e dell'aggiornamento scientifico del clinico.

Un'ultima criticità da rilevare nell'ambito del percorso di cura di un paziente affetto da tumore del sangue è la migrazione sanitaria che, a volte, diventa anche transregionale, soprattutto nel caso di farmaci innovativi, quali le terapie avanzate, dove i centri specializzati sono pochi e concentrati in poche regioni.

---

<sup>16</sup><https://www.gimema.it/burocrazia-tempo-medici-indagine-isheo-la-lampada-di-aladino/>



## LE TERAPIE ATTUALMENTE DISPONIBILI

Oggi il 70% delle persone colpite da tumori del sangue guarisce oppure ottiene una remissione completa. Quindici anni fa questa percentuale non superava il 30%<sup>17</sup>.

Pensiamo per esempio alla terapia genica CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell therapies), che si basa sull'ingegnerizzazione genetica dei linfociti T in maniera tale da potenziarli per combattere i tumori e con la quale sono stati ottenuti risultati importanti nel mieloma multiplo, nei linfomi e nella leucemia linfoblastica ricaduta e refrattaria. Le CAR-T, oggi, rappresentano un'opzione terapeutica per alcune patologie oncoematologiche e solo in alcuni casi, in quei pazienti nei quali le precedenti strategie terapeutiche standard (chemioterapia e trapianto di cellule staminali emopoietiche) hanno fallito. Attraverso una sola somministrazione, le CAR-T permettono di ottenere la remissione completa, anche in fasi molto avanzate della malattia.

Inoltre, sulla base dei dati disponibili, le risposte ottenute sono durature, dal momento che la

maggior parte dei pazienti, che è riuscita a ottenere la remissione, era ancora viva e libera da malattia a un anno dall'infusione di CAR-T<sup>18</sup>. Con un recente studio è stato altresì dimostrato che i pazienti, che hanno avuto una ricaduta dopo la terapia con CAR-T, hanno comunque una possibilità del 30% di sopravvivenza a due anni<sup>19</sup>. La sfida sarà dunque quella di riuscire a individuare in anticipo la quota di pazienti che con maggiore probabilità risponderà alla terapia con le CAR-T, in un'ottica di sempre maggiore personalizzazione delle cure oncologiche.

Tra le opzioni terapeutiche oggi disponibili abbiamo anche l'immunoterapia, considerata l'ultima frontiera della lotta al cancro, che lo affronta "armando" il sistema immunitario del paziente, in maniera tale da riconoscere le cellule tumorali e annientarle. Una delle strategie di immunoterapia, utilizzate oggi, si basa sull'impiego di anticorpi per disinnescare i freni del sistema immunitario e aumentare così la capacità dei linfociti di fronteggiare i tumori.

Oltre all'immunoterapia, oggi abbiamo a disposizione altri trattamenti molto efficaci, come

<sup>17</sup> <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca>

<sup>18</sup> <https://www.ail.it/informati-sulla-malattia/approfondimenti-scientifici/>

<sup>19</sup> <https://www.panoramasanita.it/2023/10/16/car-t-verso-una-terapia-sempre-piu-personalizzata-per-i-tumori-del-sangue/>

gli anticorpi monoclonali bispecifici, che colpiscono le cellule tumorali con estrema precisione, paragonabile a un laser.

40

Oggi i centri italiani che possono erogare le CAR-T sono 35, e quasi ogni regione ne ha almeno uno. Nonostante ciò, il numero di trattamenti non è salito, mentre è aumentata la quota di pazienti che esce dal programma d'intervento. Questo è accaduto perché con il proliferare dei centri è aumentata anche la diversità dei criteri con cui si stabilisce quali siano i pazienti adatti al trattamento (nonostante esistano indicazioni di AIFA, ogni struttura ha margine di autonomia). Sarebbero, dunque, necessari algoritmi di decisione condivisi a livello nazionale e programmi a lungo termine per i pazienti<sup>20</sup>.

## BETA-TALASSEMIA

L'anemia mediterranea, anche nota come beta-talassemia *major* o anemia di Cooley, è una malattia del sangue ereditaria molto grave causata da un difetto genetico. La mutazione genetica causa una distruzione precoce dei globuli rossi, una minore presenza di emoglobina e quindi una scarsa ossigenazione di tessuti, organi e muscoli che porta stanchezza e scarsa crescita. Chi soffre di beta-talassemia necessita per la "sopravvivenza" di trasfusioni di sangue periodiche. La beta-talassemia è una malattia ereditaria, diffusa soprattutto nelle aree che si affacciano sul bacino del Mediterraneo, tra cui le aree del Nord Africa e del Medio Oriente. In Italia la maggior incidenza si riscontra in Sardegna.

Per quanto riguarda l'incidenza di questa patologia in Italia, non esiste ancora un registro dei pazienti accurato in grado di fornire tali dati. Gli ultimi dati credibili sono di diversi anni fa e parlano in Italia di circa 2 milioni e mezzo di portatori sani di queste patologie. Ciò significa che, ovviamente con differenze regionali, laddove la presenza dei portatori è maggiore è più facile che ci sia un'incidenza più alta. Viceversa, nelle regioni con minore presenza di portatori l'incidenza sarà più

---

<sup>20</sup> <https://www.focus.it/scienza/salute/la-lotta-al-cancro-con-la-terapia-genica-car-t-le-ultime-novita-della-ricerca>

bassa. La stima attuale è di circa 7.000 persone affette da beta-talassemia in Italia, residenti per lo più in alcune Regioni del Sud (Sicilia, Sardegna, Puglia) e del Nord (Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna). Di queste, si stima che il 73% sia affetto da beta talassemia major, o talassemia trasfusione-dipendente (TDT). Cifre che pongono il nostro Paese fra quelli con la più alta incidenza di pazienti talassemici nel mondo<sup>21</sup>.

L'impatto clinico della beta-talassemia major o TDT sulla vita quotidiana del paziente è importante, dal momento che i pazienti devono sottoporsi periodicamente a trasfusioni di sangue (ogni 2 o 4 settimane a seconda del paziente) e a una terapia di elezione, cosiddetta "terapia ferrochelante", per rimuovere il ferro in eccesso dovuto alle trasfusioni di sangue, da effettuarsi a domicilio. In aggiunta, a seconda dell'età del paziente e delle complicanze associate a queste terapie, possono associarsi ulteriori terapie. Un recente studio ha mostrato come i tassi di mortalità dei pazienti con TDT rimangano ancora elevati rispetto alla media della popolazione. Sottolineando anche come le complicanze più frequenti nei pazienti

siano endocrine (19,2%), epatiche (14,5%), tumori maligni (13,1%), complicanze cardiopolmonari (12,1%) e muscoloscheletriche (10,3%)<sup>22</sup>.

Dal punto di vista sociale, bisogna dividere la popolazione talassemica tra quelli nati dopo gli anni '90, che hanno potuto beneficiare di uno standard di cura ottimale, messo a punto grazie agli avanzamenti tecnologici e alle scoperte scientifiche nel corso degli anni, e hanno quindi potuto contare su un regime trasfusionale ottimale, sulla somministrazione tempestiva di terapie e quindi hanno avuto un impatto, un'integrazione sociale, un'integrazione scolastica paragonabile a quella delle persone che non vivono questo tipo di problema. Ben diverso è stato l'impatto sociale per le persone nate negli anni '60 o '70, quando lo standard di cura ancora non era ottimale, non c'erano gli avanzamenti tecnologici disponibili oggi e quindi questi pazienti hanno avuto una difficile integrazione non solo nel contesto sociale, ma anche una bassa scolarizzazione, perché fare le trasfusioni negli anni sessanta, significava essere ricoverati per lungo tempo in ospedale, con tutte le conseguenze che questa necessità comportava.

<sup>21</sup> <https://www.microcitemicidicapitanata.it/it/wp-content/uploads/2018/06/PDTA-TALASSEMIA-DEFINITIVO.pdf>

<sup>22</sup> <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2023-06-06/beta-talassemia-centri-cura-italiani-sono-eccellenza-ma-poco-personale-e-risorse-inadeguate-131914.php?uuid=AEiGh1aD>

Quindi perdita della scuola, perdita del gruppo degli amici, distanziamento sociale, tutte problematiche che sono connesse a una difficile realtà come questa.

Anche se per quelli nati dopo gli anni '70 la qualità della vita è molto migliorata, per non parlare di quelli nati dopo il 2000 (i ventenni di oggi) che conducono una vita quasi normale, essere talassemico vuole comunque dire doversi trasfondere ogni 3-4 settimane e adattare le proprie attività lavorative e sociali ai livelli di energia, con un evidente impatto sulla qualità della vita.

## ARRIVARE ALLA DIAGNOSI

La diagnosi si effettua sulla base dell'osservazione clinica ed è confermata da analisi biochimiche sulla quantità e il tipo di catene globiniche presenti nel sangue (esame emocromocitometrico ed elettroforesi dell'emoglobina), accompagnate poi dalla conferma molecolare, mediante l'analisi genetica.

Nonostante in Italia siano stati raggiunti livelli molto alti di prevenzione per impedire la nascita di nuovi bambini malati di talassemia major, capita ancora che la malattia sia accertata (diagnosticata) durante la gravidanza o subito dopo la nascita nel

neonato. Nel corso della gravidanza una coppia "a rischio" può effettuare degli accertamenti (diagnosi) mediante test molecolari per scoprire se il bambino nascerà malato o sano. Mentre nel neonato la malattia può essere scoperta tramite l'analisi del sangue fetale contenuto nel cordone ombelicale, oppure, attraverso un piccolo prelievo di sangue dal tallone del piede. La condizione di portatore sano di talassemia, o microcitemia, si accerta (diagnosi) mediante uno specifico esame del sangue da eseguire presso un centro specializzato<sup>23</sup>.

## LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Il percorso terapeutico per i pazienti affetti da beta-talassemia è rimasto invariato negli anni: le trasfusioni di sangue periodiche, ogni due o quattro settimane a seconda delle necessità di ogni singolo paziente e la somministrazione di una serie di terapie per controllare o contrastare le complicanze. Questo percorso terapeutico non è risolutivo, nel senso che dà delle risposte efficienti per controllare la malattia ma non la guarisce.

Uno studio recente, condotto dalla Fondazione Istud, sulla percezione che i pazienti hanno della

<sup>23</sup> <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/t/talassemia#diagnosi>

loro qualità di vita, ha evidenziato come circa il 75% dei pazienti si ritiene soddisfatto. Il percorso terapeutico disponibile, sopra descritto, garantisce al paziente di condurre una vita pressoché normale. Ovviamente l'aspirazione di ogni paziente è quella di guarire dalla propria patologia.

Una criticità da segnalare è la carenza di sangue. In Italia siamo sotto la soglia dell'autosufficienza. A questo si supplisce con importazioni o lavorazioni all'estero; ma in caso di aumentato fabbisogno il rischio è che, come successo in epoca Covid, vengano date priorità di accesso alle cure a seconda della gravità della patologia, lasciando alcuni pazienti "scoperti" o con terapie sostitutive non altrettanto efficaci, che peggiorano lo stato di salute e la qualità di vita.

Pertanto, interventi per promuovere la donazione e per aumentare le risorse umane per il funzionamento del sistema "sangue" sono fondamentali, perché è dalla disponibilità o meno della terapia trasfusionale salvavita che dipende la qualità della vita del paziente.

Oltre al problema della carenza di sangue, secondo una ricerca IQVIA, i centri di cura italiani sono un'eccellenza, ma, talvolta, la scarsità del personale mette a rischio l'assistenza. Il 18% dei centri

dispone, infatti, di 1 solo medico e i centri più grandi hanno in carico il 70% dei pazienti. Inoltre, ogni centro medio-grande ha in carico quasi 10 volte il numero di pazienti rispetto ai centri medio-piccoli (115 vs 12,6 pazienti), con solo 1 medico in più nell'organico (4 vs 3 medici).

Infine, la gestione di un paziente beta-talassemico impone il coinvolgimento di diversi specialisti. La stessa ricerca IQVIA sottolinea come i centri siano un punto di riferimento fondamentale per i pazienti per la gestione della malattia. Infatti, per una cura adeguata di questa patologia è necessaria la cooperazione e il lavoro di squadra da parte di diverse professionalità sanitarie, tra cui il cardiologo, l'endocrinologo, l'epatologo, il ginecologo e lo psicologo.

Da un punto di vista socio-assistenziale, i pazienti malati di beta-talassemia necessitano di continuo sostegno da parte dei "caregiver", che si devono occupare degli accompagnamenti in ospedale, delle visite, dell'osservanza di determinati stili di vita, di adottare precauzioni per non incorrere in aggravamenti indesiderati della patologia. Questi pazienti godono quindi di alcuni diritti aggiuntivi, quali l'invalidità civile (percentuale che va dal 90% al 100% con accompagnamento, attribuita sulla

base della diagnosi e delle condizioni di salute) che è riconosciuta anche per i minorenni, e la Legge 104.

## LE TERAPIE ATTUALMENTE DISPONIBILI

L'unica terapia curativa in maniera risolutiva della beta-talassemia oggi disponibile in Italia è il trapianto di midollo osseo. Si tratta di una procedura estremamente complessa e invasiva, che richiede la disponibilità di un donatore di midollo, pienamente compatibile con il paziente. È una terapia somministrata solo a pazienti molto giovani (bambini di 8 anni fino ai 14) ad alto rischio.

Negli Stati Uniti è disponibile un'altra terapia risolutiva, che potenzialmente potrebbe sostituire il trapianto del midollo osseo: la terapia genica. In Europa era stata approvata dalla Commissione Europea del Farmaco nel 2019, ma l'azienda produttrice, qualche anno dopo la commercializzazione, l'ha ritirata dal mercato europeo per ragioni economiche.

*“In studio vi è un'altra terapia molto promettente di gene-editing, che consentirà, se arriverà al successo della sperimentazione e quindi all'approvazione da parte della Commissione Europea del Farmaco, di curare questa malattia in maniera risolutiva. Questa*

*terapia di gene-editing consiste nel prelievo delle cellule malate del paziente, nella loro elaborazione in laboratorio e nella re-infusione, quindi senza nessun rischio di incompatibilità tra donatore e il ricevente, come esiste invece nel trapianto di midollo. Questa terapia avrà un maggior profilo di sicurezza rispetto al trapianto di midollo e, nel medio periodo, potrebbe essere una soluzione terapeutica che fornisca una risposta definitiva ai giovani pazienti affetti da beta-talassemia. Una prospettiva di guarigione significa un impatto straordinario sulla vita dei pazienti e delle loro famiglie”.*

*(commento dell'intervistato)*

## ADRENOLEUCODISTROFIA

L'adrenoleucodistrofia ("ALD") è una grave malattia metabolica rara (incidenza stimata 1:20.000) che colpisce principalmente il sistema nervoso e le ghiandole surrenali. Interessa sia l'età pediatrica che adulta e ha tre fenotipi principali:

**1. Forma cerebrale infantile (X-CALD)**, il cui esordio varia dai 3 ai 12 anni, caratterizzata da sintomi neurologici severi e progressivamente ingravescenti, fino allo stato vegetativo, se non riconosciuta e trattata tempestivamente;

**2. l'Adrenomieloneuropatia (AMN)**, il cui esordio è in età adulta (si manifesta tra i 20 e i 30 anni) con la comparsa di paraparesi (rigidità e debolezza delle gambe), disturbi degli apparati genitale e urinario e disturbi neurologici;

**3. Sindrome di Addison isolata (insufficienza corticosurrenalica)**, che può essere il segno d'esordio, prima della comparsa dei sintomi neurologici, o può rimanere l'unico sintomo dell'ALD e può comparire nell'infanzia o in età adulta<sup>24</sup>.

Nell'ALD, le manifestazioni neurologiche, comprendono: iperattività, labilità emotiva, alterazione della vista e dell'udito, astenia, atassia, convulsioni. La progressione verso uno stato vegetativo avviene, generalmente, in 1-4 anni e il decesso, in un arco di tempo variabile da circa 1 a 11 anni.

L'insufficienza surrenalica è presente nell'85% dei casi e più spesso segue l'interessamento neurologico. La Tomografia Computerizzata (CT) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) evidenziano lesioni della sostanza bianca a livello cerebrale.

L'adrenoleucodistrofia legata all'X ha un'incidenza stimata in 1 caso ogni 20.000 persone (sia maschi che femmine), non conosce barriere razziali, etniche o geografiche e interessa il 70% degli uomini ed il 20% delle donne. La variabilità clinica della malattia è molto elevata, anche all'interno della stessa famiglia: è probabile che, oltre a mutazioni genetiche, anche fattori epigenetici, ambientali e casuali possono influenzare lo sviluppo e il decorso della malattia<sup>25</sup>.

<sup>24</sup> <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/adrenoleucodistrofia/>

<sup>25</sup> <https://www.associazioneilu.org/adrenoleucodistrofia/>

## ARRIVARE ALLA DIAGNOSI

La diagnosi si basa sull'osservazione clinica e viene, in genere, sostenuta da esami strumentali (risonanza magnetica) e di laboratorio (misurazione dei livelli di acidi grassi a catena lunga nel sangue). Molto spesso, però, la diagnosi di adrenoleucodistrofia legata all'X avviene tardivamente rispetto all'esordio della sintomatologia e questo influenza le possibilità terapeutiche<sup>26</sup>. È disponibile l'analisi genetica, che viene in genere utilizzata per la diagnosi prenatale<sup>27</sup>.

La diagnosi precoce dell'adrenoleucodistrofia è praticamente impossibile, tranne nel caso in cui ci siano già stati casi di mutazione del gene ABCD1 in famiglia. Solo con una diagnosi molto precoce si può procedere con l'unica cura oggi disponibile per la forma celebrale: il trapianto di cellule staminali midollari<sup>28</sup>. Per questo motivo è essenziale lo screening neonatale introdotto con la legge 167/2016, che ha disposto l'inserimento dello screening neonatale esteso (SNE) per le malattie metaboliche ereditarie nei livelli essenziali di assistenza. Il Gruppo di Lavoro-SNE del Ministero

della Salute ha dato parere positivo all'inserimento anche per l'adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD)<sup>29</sup>.

Per questa patologia lo screening oggi è attivo solo in Lombardia dal primo settembre 2021, grazie a un progetto pilota: qui, nel primo anno e mezzo di attività, 5 pazienti (tre maschi e due femmine) sono risultati positivi al test. Anche la Toscana (Ospedale Meyer di Firenze) sta valutando l'avvio di un progetto pilota<sup>26</sup>.

## LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Le manifestazioni cliniche di questa patologia sono molto variabili, così come l'impatto per il paziente e le famiglie.

Una fetta della popolazione affetta da adrenoleucodistrofia, rappresentata principalmente da uomini, sviluppa problemi endocrinologici che devono essere presi in carico attraverso una terapia farmacologica e uno stile di vita adeguati. *“Ma la parte che più soffre la patologia è quella che sviluppa la forma cerebrale degenerativa progressiva demielinizante, che conduce i pazienti a uno stato vegetativo e l'assistenza domiciliare di questi pazienti*

<sup>26</sup> <https://www.nostrofiglio.it/bambino/salute/adrenoleucodistrofia-legata-all-x-come-si-manifesta-nei-bambini>

<sup>27</sup> <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/adrenoleucodistrofia/>

<sup>28</sup> <https://www.leuconnect.com/it-IT/Cms/Post/10019>

<sup>29</sup> <https://aic.camera.it/aic/scheda.html?numero=5-00477&ramo=C&leg=19>



*è un vero abisso. La rete è carente, non riesce a dare supporto alle famiglie e ai pazienti, sia nel processo assistenziale che nel lungo percorso del fine vita. È una patologia che non porta alla morte, ma a una serie di problematiche e disabilità continue, che richiedono un'assistenza h24 di professionisti, assistenza spesso non garantita”.*

*(commento dell'intervistato)*

In caso di diagnosi neonatale è indispensabile che i bambini vengano inseriti in un percorso di monitoraggio presso centri di riferimento altamente specializzati e che vengano valutati sia dal punto di vista clinico, che con esami di risonanza magnetica semestrali per cogliere l'eventuale sviluppo di iniziale danno cerebrale.

## LE TERAPIE ATTUALMENTE DISPONIBILI

Le opzioni terapeutiche per l'adrenoleucodistrofia sono molto limitate. Esiste una terapia dietetica per ridurre il livello di acidi grassi a catena lunga e lunghissima, ma al momento non sono disponibili trattamenti farmacologici. Per il trattamento di questa patologia oggi è possibile intervenire solo con un trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore compatibile. Il problema è che questo

tipo di trattamento, che riesce a bloccare la malattia nella fase in cui si trova, viene riservato solo ai casi in cui si può fare una diagnosi molto precoce, in fase pre-sintomatica (in questo caso i bambini trattati non sviluppano la forma cerebrale e possono condurre una vita normale). Quando sono presenti i segni clinici significa che la malattia è già in una fase troppo avanzata per poter fare il trapianto di staminali e si può solo intervenire con una terapia sintomatica di supporto.

Le maggiori speranze, al momento, sono riposte nella terapia genica, come alternativa al trapianto di staminali<sup>26</sup>. Nel luglio 2021 la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di una terapia genica “one shot” per il trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD) precoce in pazienti di età inferiore ai 18 anni, con una mutazione nel gene ABCD1 e per i quali non è disponibile un donatore di cellule staminali ematopoietiche compatibile. Tuttavia, nell'ottobre dello stesso anno, l'azienda produttrice ha deciso di ritirare l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco nell'Unione Europea.

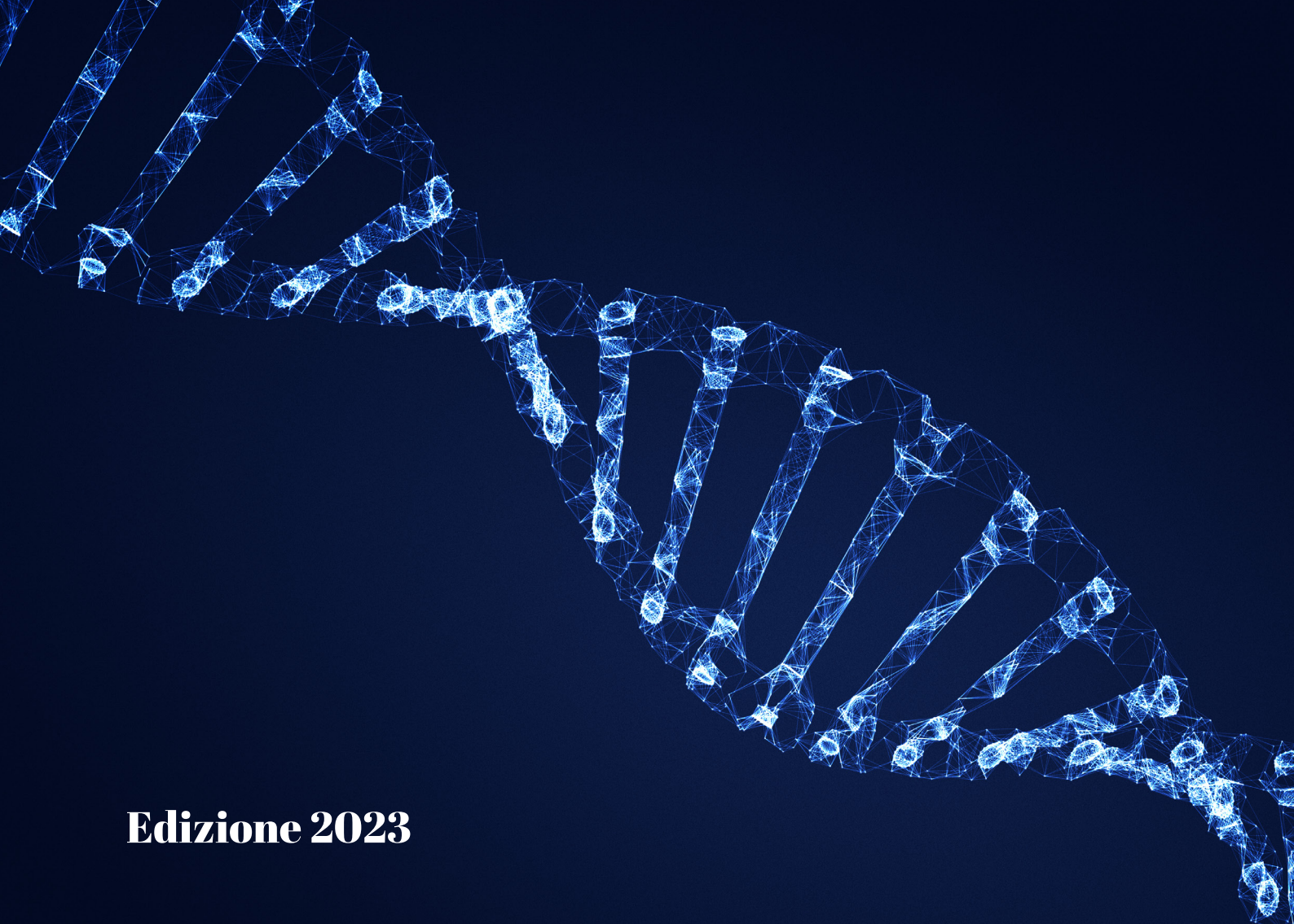
Pertanto, oggi, questa opzione terapeutica non è disponibile per i pazienti italiani, mentre lo è per i cittadini statunitensi.



Impaginazione e grafica a cura di:  
**View Science Consulting**

Report e stesura a cura di:  
**LS CUBE**

Edizione e stampa: Novembre 2023



**Edizione 2023**