



IN COLLABORAZIONE CON



Centro per la Ricerca Economica
Applicata in Sanità

PROPOSTA DI MISURE
PER LA DETERMINAZIONE DEL VALORE
DELLE TERAPIE AVANZATE IN ITALIA
UNO STUDIO BASATO SUL METODO DELPHI

Il presente documento, pubblicato nel mese di Febbraio 2022, non ha alcun valore legale. I contenuti sono di proprietà di Rarelab S.r.l. e non possono essere riprodotti in alcun modo se non previa autorizzazione scritta di Rarelab S.r.l. e citazione della fonte.

©Rarelab S.r.l.



OSSERVATORIO TERAPIE AVANZATE

OTA

Osservatorio Terapie Avanzate (OTA) è una testata giornalistica, edita da Rarelab Srl, e un Think Tank focalizzati sulle "Terapie Avanzate", termine che indica quelle terapie innovative basate sulla terapia genica, terapia cellulare ed ingegneria tissutale che stanno rivoluzionando la biomedicina. Le terapie avanzate sono considerate a tutti gli effetti farmaci ma funzionano in maniera ben diversa dai farmaci "tradizionali": si basano sull'utilizzo di DNA, cellule o tessuti - spesso modificati geneticamente - in grado di agire, generalmente con un'unica somministrazione, direttamente sulla causa della malattia e non solo sui sintomi.

Le prospettive aperte da queste nuove terapie sono straordinarie e possono essere applicate a molte malattie genetiche, patologie degenerative e tumori, offrendo nuove possibilità anche là dove fino a ieri non c'era alcuna prospettiva di cura. Una nuova frontiera della medicina che necessita di continua ricerca scientifica, di una comprensione approfondita delle potenzialità e dei limiti di questi nuovi farmaci, e di nuove sfide sul fronte delle modalità di produzione, di regolamentazione e di accesso alle cure. Comprensione che deve formarsi non solo nella comunità scientifica, ma anche nelle istituzioni, nei pazienti e nei cittadini in generale, che mai come ora sono chiamati ad una partecipazione consapevole alle cure.

La mission di Osservatorio Terapie Avanzate si basa su tre principali obiettivi:

- diffondere informazioni corrette e aggiornate sulle terapie avanzate con un linguaggio chiaro e semplice, sia attraverso il sito web che con pubblicazioni editoriali o eventi dedicati al grande pubblico;
- essere una piattaforma di dialogo che si propone come ponte autorevole tra il mondo della ricerca e i principali stakeholder, per favorire uno sviluppo della cultura delle terapie avanzate in Italia;
- rappresentare un luogo permanente di discussione tecnica sulle terapie avanzate al quale partecipino ricercatori, industria, istituzioni pubbliche, rappresentanti dei pazienti e cittadini.

Osservatorio Terapie Avanzate, grazie anche al suo Comitato Scientifico di eccellenza, è un autorevole punto di riferimento in Italia per tutti gli stakeholder impegnati nel campo delle terapie avanzate.



IL DOCUMENTO DI CONSENSUS

Questo documento di consensus dal titolo “Proposta di misure per la determinazione del valore delle Terapie Avanzate in Italia. Uno studio basato sul metodo Delphi” è stato realizzato da OTA in collaborazione con C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata alla Sanità).

La consensus si è avvalsa del contributo di un panel di esperti, composto da rappresentanti di categorie con diverse competenze e prospettive. L'attività ha previsto un incontro iniziale volto a discutere le criticità principali relative alla determinazione del valore delle terapie avanzate.

Dalle considerazioni emerse in questo primo incontro, i ricercatori di C.R.E.A. Sanità hanno elaborato un questionario sulla base della metodologia Delphi, che è stato condiviso, rivisto e approvato dal panel. Successivamente la survey è stata somministrata ai membri del panel con la metodologia CAPI (Computer Assisted Personal Interview) e compilata dagli stessi in due round.

I risultati del Delphi sono stati discussi durante un ultimo meeting e confluiti in un documento alla cui stesura hanno contribuito tutti i componenti del panel.

Panel di esperti

Alessandro Aiuti, *Vicedirettore Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) e Direttore U.O. Immunoematologia Pediatrica presso IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, Professore ordinario in Pediatria all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano*

Andrea Biondi, *Direttore Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, European Reference Network (ERN) PaedCan, EuroBloodNet, MetabERN, Fondazione MBBM – Ospedale San Gerardo di Monza*

Arturo Cavaliere, *Presidente Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO)*

Gilberto Corbellini, *Professore ordinario di storia della medicina e bioetica, Dipartimento di Medicina Molecolare della Sapienza Università di Roma*

Michele De Luca, *Professore ordinario di Medicina Rigenerativa e Direttore del Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari” dell'Università di Modena e Reggio Emilia*

Michela Gabaldo, *Responsabile della gestione dei Progetti Traslazionali e degli Affari Regolatori, Fondazione Telethon*

Claudio Jommi, *Professor of Practice di Health Policy, SDA Bocconi School of Management di Milano*

Maria Luisa Nalli, *Membro del Board di Assobiotec ed EuropaBio, Professore in Biotecnologie Avanzate presso l'Università di Pavia*

Anita Pallara, *Presidente Famiglie SMA*

Luca Pani, *Professore ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica presso l'Università di Modena e Reggio Emilia, Direttore Generale Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (2011-16)*

Marcello Pani, *Segretario Nazionale Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO)*

Davide Petruzzelli, *Presidente "La Lampada di Aladino Onlus - Oltre il cancro"*

Giulio Pompilio, *Direttore Scientifico e Responsabile dell'Unità di Biologia Vascolare e Medicina Rigenerativa presso il Centro Cardiologico Monzino, già Delegato Alternato italiano presso il Comitato EMA per le Terapie Avanzate (CAT)*

Pierluigi Russo, *Direttore Uffici Registri di Monitoraggio e Valutazioni Economiche, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*

Federico Spandonaro, *Presidente del comitato scientifico del Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (C.R.E.A. Sanità), Università San Raffaele Roma*

Gianluca Trifirò, *Professore ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona*

Le pubblicazioni di OTA – articoli, infografiche, ebook, consensus e ogni altro tipo di documento – sono tutte rese disponibili sul sito www.osservatorioterapieavanzate.it.

L'Osservatorio si finanzia attraverso un contributo annuale ed incondizionato del maggior numero possibile di aziende impegnate nella ricerca e nello sviluppo di terapie avanzate. L'estrema «parcellizzazione» dei finanziatori è massima garanzia di indipendenza e terzietà rispetto ai finanziatori stessi e nei confronti delle istituzioni.

Il presente documento è stato realizzato grazie al contributo non condizionante di:



SOMMARIO

Introduzione e obiettivi	6
Materiali e metodi	10
<i>Il metodo Delphi</i>	10
<i>Il processo di consenso</i>	11
<i>Analisi dei dati</i>	11
<i>Risultati</i>	11
<i>Criticità in ordine al profilo di tollerabilità e/o di sicurezza delle TA</i>	14
<i>Incertezza in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari delle TA</i>	16
<i>Incertezza in ordine al profilo di costo-efficacia della TA</i>	16
<i>Misure a fronte di un profilo di costo-efficacia della TA che supera le soglie di normale accettabilità</i>	17
<i>Misure a fronte di un impatto finanziario rilevante della TA</i>	18
<i>Sintesi delle evidenze prodotte dal processo di consenso</i>	20
Riflessioni finali	21
<i>Problemi metodologici nella valutazione delle TA</i>	21
<i>Accordi contrattuali</i>	21
<i>La gestione dei budget regionali</i>	22
<i>La gestione locale delle TA</i>	22
<i>L'integrazione socio-sanitaria</i>	22
<i>Politica industriale</i>	23
<i>Dialogo internazionale</i>	23
Sintesi e proposte strategiche	24
Riferimenti bibliografici	27
Materiale supplementare	29



INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Il progresso scientifico e le nuove tecnologie hanno recentemente generato le condizioni per una crescente introduzione nella pratica clinica di terapie avanzate (TA), basate su tecnologie cellulari o molecolari.

Le TA vengono generalmente classificate in terapie geniche, medicinali di terapia cellulare somatica e terapie basate sull'ingegneria tissutale. Inoltre, sono spesso definite "terapie avanzate combinate" le terapie che coinvolgono l'utilizzo di più dispositivi medici (EMA, 2020). La complessità delle TA non si esaurisce però con questa classificazione, dal momento che ogni terapia innovativa presenta specificità in termini di target, rarità della patologia e metodologie di somministrazione (i.e. *in vivo* vs. *ex vivo*) (OTA, 2021).

Si tratta di terapie molto diverse tra loro per meccanismo d'azione e popolazione target, ma accomunate dalle tecnologie su cui si basano e, in molti casi, da alti costi: questi ultimi presumibilmente sono necessari per il loro sviluppo (benché ad oggi non siano disponibili stime pubbliche specifiche in questo ambito), per rientrare dei fallimenti su altri programmi, per la produzione e per gli elevati controlli di qualità, per la registrazione e per sostenere il mantenimento del farmaco sul mercato.

Inoltre, molte TA offrono rilevanti opportunità di trattamento per malattie rare, spesso carenti di opportunità terapeutiche, agendo non solo sulle manifestazioni sintomatiche della malattia o migliorando la qualità di vita, ma anche sui meccanismi eziopatogenetici che sono alla base della malattia stessa.

Le TA, a fronte di un indubbio potenziale innovativo in termini di erogazione dei servizi sanitari, necessitano di misure altrettanto innovative in termini di gestione e determinazione del prezzo e della rimborsabilità.

Una delle principali criticità, in ambito regolatorio, è l'adattamento alle specificità delle TA dei modelli di valutazione normalmente utilizzati.

La prima sfida è sicuramente la determinazione del valore terapeutico, un concetto complesso che può essere definito in termini di valore clinico (efficacia e sicurezza), valore farmacologico (meccanismo d'azione), valore per il paziente (qualità della vita, accettabilità), valore economico (utilità) e valore commerciale.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per esempio, indica molteplici fattori utilizzabili nella determinazione del valore, tra cui i Quality-Adjusted Life Years (QALYs) guadagnati, i risparmi sui costi, il miglioramento dell'aderenza, l'equità e lo spill-over scientifico (**Figura 1**) (AIFA, 2020).

Figura 1: Dimensioni del valore secondo AIFA (AIFA, 2020)



Alla multidimensionalità intrinseca del concetto di valore terapeutico, si aggiungono poi le difficoltà derivanti dalla produzione di solide evidenze sperimentali. Come anticipato, spesso le TA sono rivolte a malattie rare o ultra-rare; in futuro, però, è atteso l'arrivo anche di TA per malattie non rare, con una più numerosa popolazione target (Ronco *et al.*, 2021). Anche in questo caso sarebbero comunque destinate a sottogruppi di pazienti molto selezionati (per esempio: stratificazione dei pazienti in base a specifiche mutazioni genetiche), replicando di fatto le condizioni date dallo sviluppo di un medicinale per una malattia rara.

In conseguenza di ciò, le TA sono per lo più supportate da studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti, con tempi di follow-up più brevi (generalmente attribuibili alla gravità della condizione dei pazienti), rispetto a prodotti farmaceutici tradizionali (ten Ham, Klungel, Leufkens, & Frederix, 2020).

Pertanto, nella maggior parte dei casi, i trial delle TA sono studi single-arm, o studi non randomizzati, basati su end-point surrogati, protocolli integrati e disegni adattivi (Drummond *et al.*, 2019).

Una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato come i trial clinici per la sperimentazione di terapie geniche coinvolgano per il 47,2% dei casi meno di 20 pazienti, e ricorrano spesso a scelte metodologiche che impattano sull'omogeneità del campione, al fine di aumentare il numero di pazienti (per esempio: il 20% degli studi in esame considera contemporaneamente bambini e adulti) (Hanna, Rémuzat, Auquier, & Toumi, 2016).

Le difficoltà nel disegno di studi clinici adeguati, e la successiva insufficiente evidenza scientifica, rischiano, in ultima istanza, di “ridurre” il riconoscimento del valore delle TA. Per quanto le TA approvate abbiano rappresentato ad oggi soprattutto opportunità terapeutiche per malattie rare e ultra-rare, come sopra specificato, un recente studio ha riportato che il 54% degli studi clinici in essere su TA (nuove o per l'estensione di indicazione) ha come target patologie non rare (Ronco, Dilecce, Lanati, Canonico, & Jommi, 2021).

I limiti metodologici richiamati, di fatto, si concretizzano in maggiori complessità nella valutazione dell'efficacia di TA, della loro sicurezza, della durata della risposta alla terapia, ed anche della corretta quantificazione dei costi futuri, soprattutto di quelli evitati o conseguenti alle terapie, essendo le terapie stesse tipicamente one-shot (con un'unica somministrazione). Tali difficoltà si riverberano in una generalizzata complessità delle valutazioni condotte ai fini dell'autorizzazione all'accesso al mercato e al rimborso da parte dei servizi sanitari pubblici, o attraverso i sistemi assicurativi.

Per le terapie geniche sono spesso mancanti comparatori utilizzabili e quindi l'evidenza disponibile si limita a studi senza controllo. Tali studi sono ritenuti accettabili se ricorrono varie condizioni: senza pretesa di esaustività, se la popolazione è omogenea, i fattori confondenti sono noti, la gestione dei pazienti standardizzata, gli endpoint oggettivi e robusti, gli effetti quantitativamente rilevanti.

Questo implica che per le TA (problema, peraltro, comune anche ad alcune terapie convenzionali per le quali non è possibile condurre appropriati studi controllati), si presti la massima attenzione a:

1. creare condizioni affinché nei confronti storici le coorti siano tali da permettere confronti affidabili, anche mediante l'utilizzo di tecniche quali il propensity score;
2. studiare l'eterogeneità della popolazione studiata;
3. comprendere i fattori confondenti esistenti;
4. usare una metodologia statistica “appropriata” alle specificità del caso;
5. valutare la “generalizzabilità” dei dati clinici disponibili;
6. validare gli endpoint surrogati di cui si dispone;
7. usare metodi appropriati per stimare gli effetti di lungo periodo (Drummond *et al.*, 2019; Fonseca, Amaral, Pinto, & Cotrim, 2019; ten Ham *et al.*, 2020).

Altro approccio è stato quello di fissare come obiettivo primario degli studi autorizzativi gli esiti surrogati di malattia, soprattutto nei casi in cui c'è una forte correlazione eziopatogenetica, con gli esiti finali della malattia stessa. Inoltre, per evitare un'eccessiva focalizzazione degli studi solo sugli obiettivi rilevanti nella prospettiva del medico, è stata proposta una maggiore integrazione negli studi dei Patient Reported Outcome (PRO) (Angelis, Lange, & Kanavos, 2018). Per analizzare la persistenza della risposta, è stato poi suggerito l'utilizzo di estrapolazioni dei benefici terapeutici a lungo termine (Drummond *et al.*, 2019).

Un altro aspetto fortemente critico ai fini dell'accesso al mercato, è quello determinato dall'elevato prezzo che caratterizza gran parte delle TA: sia per il fatto che sono terapie one-shot, sia in considerazione degli ulteriori costi collegati al trattamento (ospedalizzazione in strutture ad alta specializzazione e complessità, procedure di preparazione e trattamento ad alto costo, specifiche esigenze di follow-up del trattamento, *etc.*) (Carr & Bradshaw, 2016; Hettle *et al.*, 2017).

Per limitare l'impatto finanziario sui bilanci sanitari, ed anche per diminuire l'incertezza che i payer devono affrontare nel processo di definizione della rimborsabilità, sono stati proposti, a livello internazionale, diversi strumenti per agevolare l'accessibilità alle TA (Mertsching & Walles, 2009). Misure che però non sempre risultano omogeneamente implementate nella gestione dell'accesso di tali terapie (Ronco, 2021).

La Decision Support Unity (DSU) del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha associato a queste linee strategiche (Klemp, Frønsdal, & Facey, 2011) il termine di Managed Entry Agreement (MEA). In base ad indicatori, proposti dal NICE e da altri gruppi di ricerca (Jørgensen & Kefalas, 2017; Wenzl & Chapman, 2019), i MEA possono essere classificati in:

1. accordi basati sul costo – mirati a ridurre l'incertezza finanziaria a seguito dell'introduzione di una TA tramite sconti sul prezzo e tetti di prodotto;
2. accordi basati sul volume – che riducono il prezzo in funzione della quantità di pazienti trattati;
3. accordi basati sugli esiti – che legano il pagamento ai risultati clinici (esempio: risk-sharing e payment-by-results, comprese le sue due varianti date dal success-fee e dal payment-at-results).

Alla luce di quanto premesso, lo studio condotto si è proposto di valutare il consenso ottenibile su misure specifiche volte a guidare, in modo sistematico, la valutazione del valore delle TA. A tal fine sono stati predisposti degli statement sottoposti ad un panel di esperti, utilizzando il metodo Delphi.



MATERIALI E METODI

Il metodo Delphi

Il metodo Delphi si basa su una serie iterativa di round in cui un gruppo di stakeholder dichiara la propria adesione a proposizioni pre-determinate. I partecipanti sono chiamati, in altri termini, a indicare in che misura si ritengono in accordo o disaccordo su una serie di statement (Trevelyan & Robinson, 2015).

Il panel partecipante al Delphi è stato definito mediante convenience sampling (Jager, Putnick, & Bornstein, 2017) con la finalità di coinvolgere stakeholder con differenti competenze e diverse aree di interesse nell'ambito delle TA.

Il panel di esperti e ricercatori coinvolti risulta composto da rappresentanti di categorie con diverse competenze e prospettive: ricercatori/sperimentatori, pazienti, industria medica, regolatori e policy-maker a livello nazionale e regionale, clinici e docenti universitari. La categoria dei ricercatori/sperimentatori è il gruppo maggiormente rappresentato (46,2%), seguito dalla categoria dei pazienti (15,4%). Le altre cinque classi sono ugualmente rappresentate nel gruppo (7,7%).

Il panel si è riunito per discutere le criticità principali meritevoli di approfondimento. Dalle indicazioni del panel sono stati successivamente sviluppati i 26 statement quantitativi, confluiti in un documento/questionario somministrato a tutto il panel.

I partecipanti hanno potuto esprimere il loro grado di consenso rispetto ai singoli statement, indicando un punteggio da 1 a 9.

L'assegnazione di un punteggio basso ("convenzionalmente" da 1 a 3) è stata assunta come una forte "non condivisione" dello statement; simmetricamente un punteggio da 7 a 9 è stato assunto come una forte condivisione.

I 26 statement elaborati sono raggruppati in cinque principali aree tematiche:

1. criticità in ordine al profilo di tollerabilità e/o di sicurezza della TA;
2. incertezza in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari della TA;
3. incertezza in ordine al profilo di costo-efficacia della TA;
4. difficoltà di misura del profilo di costo-efficacia della TA;
5. definizione di misure utili a fronteggiare l'impatto finanziario della TA.

Il questionario è stato altresì integrato da una lista di elementi di criticità, chiedendo ai partecipanti di ordinarli in funzione della loro rilevanza/strategicità, per una TA e per una terapia “tradizionale”, rispetto alle possibilità di accesso al mercato e al mantenimento in commercio di una nuova terapia avanzata.

Il processo di consenso

Il questionario è stato informatizzato utilizzando la piattaforma QualtrixXM e somministrato via web. A seguito del primo round, le preferenze espresse dal panel sui 26 statement sono state raccolte e i risultati preliminari aggregati.

Gli statement su cui è stato raggiunto un accettabile livello di consenso (che può significare sia una “condivisione” che una “non condivisione”), con una soglia fissata a priori del 55%, non sono stati riproposti nel secondo round di compilazione. Il valore soglia proposto in questo studio rientra nell’intervallo di valori soglia (50% - 97%) riscontrati nella letteratura per la determinazione del consenso (Diamond *et al.*, 2014).

I restanti, dopo una discussione, sono stati ridefiniti e riproposti, per essere poi oggetto di una definitiva valutazione.

Analisi dei dati

Dopo i due round, il panel di esperti si è riunito, per validare e commentare i risultati, con una particolare attenzione agli statement sui quali non è stato possibile raggiungere un consenso accettabile.

A seguito di tali analisi, i risultati sono stati ulteriormente stratificati, suddividendo i partecipanti in due gruppi, con l’obiettivo di evidenziare eventuali omogeneità tra le posizioni di esperti con simili competenze e background. Il primo gruppo è composto da ricercatori e sperimentatori (R&S), mentre il secondo gruppo comprende i rappresentanti dei pazienti, regolatori e policy-maker a livello regionale e nazionale (payer/pazienti).

Risultati

Il tasso di risposta, sia al primo che al secondo round del questionario Delphi, è stato dell’80% (13 rispondenti su 16 partecipanti per il primo round e 14 rispondenti su 16 partecipanti per il secondo round).

Su un totale di 26 statement, 13 sono stati oggetto di consenso (in positivo o in negativo), avendo superato il valore soglia del 55% (fino a un valore di 85,6% per uno statement). A seguire, si riporta l’esito dell’ordinamento degli elementi di criticità, e quindi le conclusioni del processo di consenso, per singola area tematica, unendo i risultati del primo e secondo round.

Ai membri del panel sono stati proposti 20 elementi relativi alla possibilità di accesso al mercato di una nuova terapia avanzata (TA) o di una nuova terapia ordinaria (TO), (**Tabella 1**) chiedendo di esprimere la loro posizione

rispetto alla loro rilevanza e strategicità. Data la variabilità riscontrata, per la presentazione dei risultati si è adottata una statistica robusta; i risultati sono presentati come valori mediani delle risposte del panel, e ordinati secondo il risultante ranking. È inoltre indicata la differenza in termini di numero di posizioni tra TA e TO per ciascun elemento.

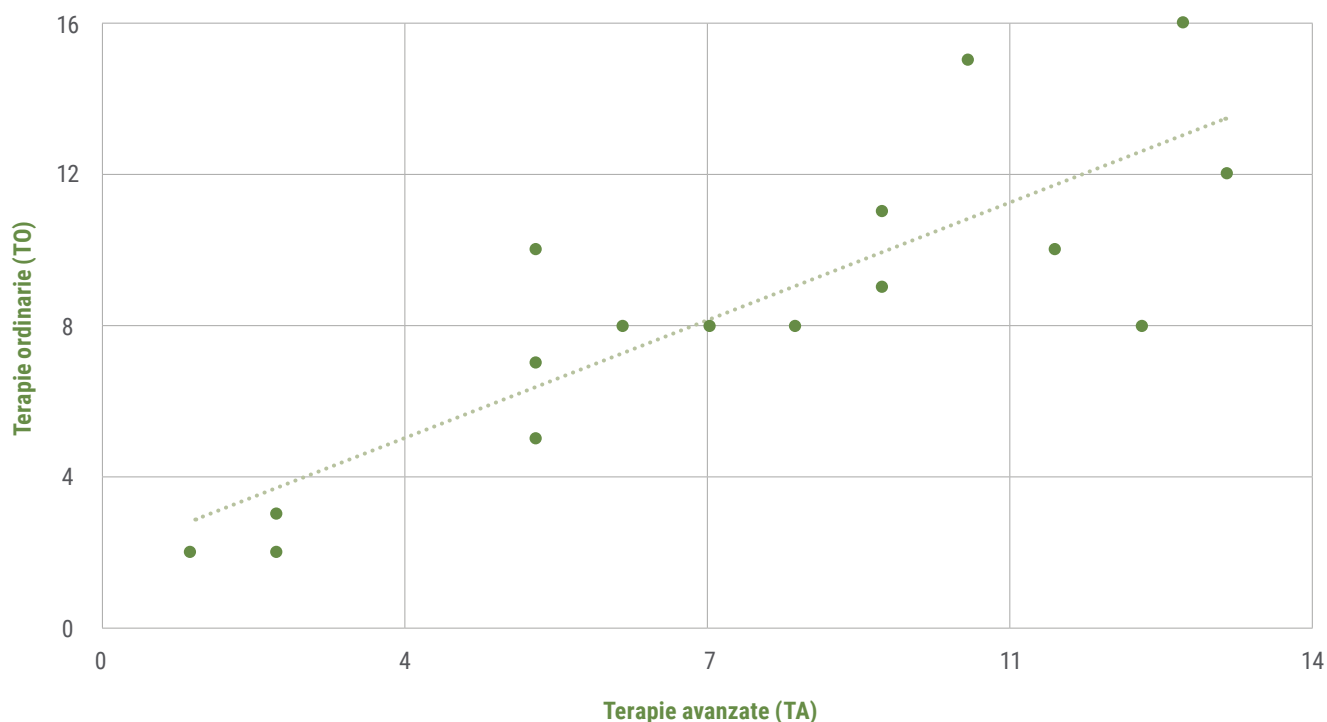
Tabella 1: Elementi di rilevanza/strategicità nell'accesso al mercato e al mantenimento in commercio di terapie avanzate (TA) e ordinarie (TO), ordinati dal numero 1 (maggiore priorità) al 20 (minore priorità)

ELEMENTO	TA (posizionamento mediano)	TO (posizionamento mediano)	Differenza
Evidenze di efficacia	1	2	1
Evidenze di sicurezza	2	2	0
Evidenze costo-efficacia	2	3	1
Tempistica dell'autorizzazione (EMA)	5	5	0
Prezzo della terapia	5	7	2
Incertezza dei risultati di rischio-beneficio nel medio-lungo termine	5	10	5
Limitazioni della rimborsabilità rispetto all'indicazione autorizzata	6	8	2
Generazione di evidenze post-autorizzazione	6	8	2
Dimensione del finanziamento complessivo disponibile	7	8	1
Tempistica del processo di rimborso (AIFA)	7	8	1
Processi regolatori post-autorizzazione (real world evidence, etc.)	7	8	1
Impatto finanziario sui servizi sanitari	8	8	0
Implicazioni etiche	9	11	2
Accesso e distribuzione della terapia sul territorio	9	9	0
Margini di profittabilità	9	11	2
Complessità di contrattualizzazione con le strutture sanitarie	10	15	5
Identificazione dei nuovi target terapeutici	11	10	-1
Processo di sperimentazione del medicinale	12	8	-4
Quota di finanziamento pubblico della ricerca	13	16	3
Implicazioni equitative	13	12	-1

TA= terapia avanzata, TO = terapia ordinaria

È stato, infine, calcolato un indice di correlazione tra il ranking di priorità espresso per le TA e per le TO, che è risultato significativo e pari a 0,843 (**Figura 2**).

Figura 2: Indice di correlazione tra i ranking espressi per le terapie avanzate (TA) e per le terapie ordinarie (TO)



Malgrado la complessità di procedere all'ordinamento di un numero elevato di item, si possono apprezzare alcune regolarità. In particolare, le evidenze di efficacia, sicurezza, e costo-efficacia sono state considerate come le dimensioni prioritarie sia per quanto riguarda le TA che le TO, con le evidenze di efficacia considerate, all'unanimità dal panel, la "prima priorità".

Tra le altre priorità, sono stata considerate quelle delle tempistiche di autorizzazione (EMA), del livello di prezzo della terapia e dell'incertezza dei risultati di rischio-beneficio.

Gli elementi che riguardano il processo di rimborsabilità, in termini di tempistiche ed impatto finanziario sui servizi sanitari, e gli aspetti regolatori post-autorizzazione sono stati invece definiti elementi di media priorità, ottenendo un punteggio mediano tra il 7 e l'8 (in una scala da 1 a 20) per entrambe le categorie terapeutiche. La quota di finanziamento pubblico della ricerca è una dimensione considerata secondaria per entrambe le categorie (TA e TO); le implicazioni equitative sono state considerate l'elemento di minor importanza per le TA. Per entrambe le categorie, il margine di profittabilità non è stato ritenuto un elemento critico (posizione 9 per le TA, posizione 11 per le TO). Il risultato è probabilmente ascrivibile alla composizione del panel, in cui la categoria di ricercatori/sperimentatori è stata maggiormente rappresentata rispetto ad altre categorie.

In particolare, l'incertezza dei risultati di rischio-beneficio nel medio-lungo termine è stata ritenuta un elemento critico nell'ambito delle TA, ottenendo un punteggio mediano di 5, mentre ha un posizionamento mediano al 10 posto nel setting delle TO: si conferma quindi la centralità del tema dell'incertezza che caratterizza gli studi clinici svolti per le TA.

Per quanto concerne la condivisione degli statement, i risultati sono riportati a seguire, suddivisi in base alle 5 principali aree tematiche.

Criticità in ordine al profilo di tollerabilità e/o di sicurezza della TA

Gli studi clinici volti a dimostrare i benefici delle TA sono frequentemente condizionati da limiti metodologici e difficoltà di produrre dati di evidenza a lungo termine sulle caratteristiche del farmaco esaminato. Ciò comporta una difficoltà nel determinare l'effettivo profilo di tollerabilità e/o sicurezza della terapia, le quali sono, nel caso delle TA, spesso determinate nel contesto di studi con popolazioni di pazienti poco numerose e con follow-up limitati.

L'opportunità terapeutica offerta dalle TA, a volte caratterizzata dal loro posizionamento in contesti di elevato unmet need, implica l'attesa di decisioni prese in tempi ridotti rispetto a quelli delle terapie convenzionali/standard, che spesso sono incompatibili con la completa maturazione di solide evidenze scientifiche. È pertanto fondamentale delineare linee di azione che considerino il rischio che comporta l'approvazione di un farmaco che potrebbe provocare eventi avversi non sufficientemente tracciati negli studi clinici. Come detto, i limiti metodologici e temporali degli studi possono collidere con gli standard di sicurezza della prassi farmaceutica consolidata su farmaci tradizionali, necessitando dunque di un compromesso che garantisca tanto un accesso tempestivo alla terapia, quanto la considerazione delle implicazioni etiche quali, senza pretesa di esaustività, il mettere a disposizione dei pazienti farmaci la cui sicurezza (eventi avversi) può non essere stata ancora sufficientemente validata.

I risultati del questionario per questa area tematica sono riportati nella **Tabella 2**. Gli esperti hanno trovato un consenso sulla necessità di predisporre un adeguato risk-management plan (il 76,9% dei rispondenti ha espresso una adesione "alta" allo statement) e di richiedere una generazione di evidenza in un setting real-world (adesione "alta" al 61,5%). In questo senso, il panel si allinea alle direttive proposte dalla Food and Drug Administration (FDA) nel "21st Century Cures Act", secondo cui la real-world evidence (RWE), sotto forma di dati di osservazione o registri di popolazione, rappresenta una fonte adatta a supportare decisioni regolatorie nell'ambito delle terapie innovative (Carr & Bradshaw, 2016; Qiu, Hanna, Dabbous, Borislav, & Toumi, 2020). La letteratura ha anche confermato l'importanza dell'uso dei dati real-world nel setting delle TA nel contesto europeo (Jørgensen & Kefalas, 2017).

Tabella 2: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 1. La terapia avanzata presenta criticità in ordine al profilo di tollerabilità e/o di sicurezza, come ad esempio quella rispetto all'evidenza a lungo termine

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	35,7	50,0	14,3
Si gestisce il rischio chiedendo la predisposizione di un adeguato risk-management plan	0,0	23,1	76,9
Si integra nella valutazione della consapevolezza (adeguatamente informata) dei rischi da parte dei pazienti	28,6	35,7	35,7
Si richiede una generazione di evidenza nel setting real-world	7,7	30,8	61,5

 Consenso

La posizione del panel risulta invece “frammentata” rispetto all’ipotesi di mutuare per le TA i criteri già usati per qualsiasi altro medicinale senza, quindi, alcuna differenziazione. Come anche diverso è stato il posizionamento rispetto alla necessità di affrontare il tema generando consapevolezza dei pazienti sui rischi legati alla terapia e integrando nella valutazione il loro “parere informato”.

I risultati non variano considerando le risposte stratificate nei due gruppi considerati (R&S versus *payer*/pazienti): l’eterogeneità dei pareri risulta quindi indipendente dalle competenze e aree di interesse dei partecipanti.

Incertezza in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari della TA

La seconda area tematica affrontata riguarda le criticità che si presentano nella valutazione dell’efficacia delle TA, in relazione agli esiti sanitari. A causa delle limitazioni metodologiche degli studi clinici per le TA, stabilire il beneficio terapeutico e raccogliere prove sufficienti sugli esiti di salute risulta particolarmente difficoltoso.

Gli statement e le relative risposte dei partecipanti sono riportati nella **Tabella 3**. Il panel di esperti ha trovato un consenso sulla utilità di richiedere evidenze sulla efficacia effettiva nella pratica clinica reale, per quanto concerne i pazienti eleggibili al rimborso (64,3% dei rispondenti). Il consenso è stato abbastanza elevato anche sul fatto che l’introduzione dei benefici in termini di qualità della vita non possono sostituirsi a una ragionevole certezza sull’efficacia e, in particolare, sugli esiti sanitari più rilevanti quali la sopravvivenza (“adesione bassa” per il 57,1% dei rispondenti).

A seguito della stratificazione dei risultati in base alla categoria professionale dei membri del panel (ovvero: *payer*/pazienti, R&S), è emerso come il gruppo di R&S abbia raggiunto un consenso per la quasi totalità degli statement dell’area tematica 2. I membri del panel appartenenti al gruppo R&S sono però risultati in disaccordo sull’ipotesi di adottare i criteri usati per qualsiasi altro medicinale, senza distinzione specifica (“adesione bassa” per il 28,6% dei rispondenti, media per il 28,6% e alta per il 42,9%).

Tabella 3: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 2. La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari, come ad esempio quella rispetto alle evidenze di medio e lungo termine

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	42,9	28,6	28,6
Si limita l’accesso ai sottogruppi di pazienti per i quali esiste evidenza di un maggior beneficio terapeutico	0,0	50,0	50,0
Si integra nella valutazione l’evidenza disponibile in termini di patient reported outcome (PRO- benefici percepiti dai pazienti) ivi compresi QOL	50,0	28,6	21,4
Si integrano nella valutazione i benefici in termini di qualità della vita	57,1	14,3	28,6
Si richiede evidenza dell’efficacia effettiva nella pratica clinica reale (sui pazienti eleggibili al rimborso)	7,1	28,6	64,3

 Consenso

Incertezze in ordine al profilo di costo-efficacia della TA

L'incertezza in ordine al profilo di costo-efficacia (ICER) costituisce un altro elemento chiave nella valutazione delle TA. La necessità di valutare le TA pur in presenza di soli dati preliminari su end-point surrogati (o ottenuti a fronte di un disegno sperimentale non particolarmente solido), data anche la presenza di importanti clinical unmet need, ha comunque portato al tentativo di colmare alcuni gap informativi attraverso l'impiego di modelli farmaco-economici. Tuttavia, questo approccio ha solo in parte risolto i problemi connessi alla definizione del profilo di costo-efficacia di una TA, soprattutto nei casi in cui le assunzioni nella estrapolazione dei benefici e i rischi a lungo termine, risultano particolarmente incerte.

I risultati del questionario per quest'area tematica sono riportati nella **Tabella 4**. I modelli di accesso basati sul risultato (nelle loro varie declinazioni) sono stati considerati dal panel un valido strumento per affrontare le incertezze della costo-efficacia delle TA ("adesione alta" espressa dall'84,6% dei rispondenti).

Questi modelli di accesso sono ritenuti non soltanto utili a gestire l'incertezza sulla sicurezza ed efficacia a lungo termine, ma anche utili a minimizzare l'impatto economico che deriva dall'incertezza del profilo di costo-efficacia.

Il panel è, infine, risultato concorde (il 57,1% dei rispondenti ha espresso una "adesione alta") nell'incorporare la gravità della patologia nelle valutazioni, utilizzandolo come driver di giustificazione del prezzo, sottolineando dunque la rilevanza di questo elemento nel processo di determinazione del valore e del prezzo della terapia.

Tabella 4: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 3. La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di costo-efficacia, ivi compresa quella rispetto alle evidenze di medio e lungo termine

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si ricorre a modelli di accesso basati sul risultato (payment-by-results, success-fee, risk-sharing, etc.)	0,0	15,4	84,6
Si incorpora nelle valutazioni anche il valore indotto della ricerca sottostante lo sviluppo della TA	50,0	35,7	14,3
Si incorporano nella valutazione anche i costi indiretti e diretti non sanitari	14,3	50,0	35,7
Si incorpora nelle valutazioni la gravità della patologia come driver di giustificazione del prezzo	14,3	28,6	57,1
Si confronta il prezzo della TA con quello delle altre terapie avanzate	14,3	57,1	28,6

 Consenso

Misure a fronte di un profilo di costo-efficacia della TA che supera le soglie di normale accettabilità

I costi elevati dovuti allo sviluppo della tecnologia, e dei successivi controlli richiesti dagli enti regolatori sul prodotto finito, possono generare la richiesta di prezzi molto elevati. Di conseguenza, questi medicinali si associano ad un costo per una unità di efficacia che è ben superiore alle soglie convenzionali che individuano una opzione costo-efficace. È pur vero che l'ICER elaborato risulta spesso sovrastimato in quanto non si tiene conto dei MEA con cui le TA sono ammesse al rimborso.

I risultati della consensus sui cinque statement di quest'area tematica sono riportati nella **Tabella 5**.

La maggioranza del panel (71,4%) ha espresso una "adesione alta" nei confronti dello statement che propone che il regolatore richieda alle aziende una riduzione del prezzo tale da rendere il valore di costo-efficacia della TA conforme alle aspettative in termini di costo-opportunità dello specifico mercato. Inoltre, l'85,6% del panel ha espresso una "adesione bassa" (quindi una non condivisione) riguardo alla ipotesi che un prezzo ritenuto molto elevato sia condizione di non rimborsabilità delle TA. Ciò è la ovvia conseguenza del fatto che le TA, riguardando condizioni gravi con rilevanti clinical unmet need, rendono difficile sul piano etico la decisione di rifiuto della rimborsabilità.

Le opinioni non sono invece concordi sull'ipotesi di definire una soglia di costo-efficacia *ad hoc* in funzione della gravità della patologia; analogamente sulla ipotesi di giustificare l'accettazione di un prezzo elevato sulla base di esigenze di sostenibilità commerciale o di un potenziale beneficio futuro derivante dal possibile sviluppo di nuove opportunità terapeutiche.

Tabella 5: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 4. Nel caso di una TA con un profilo costo-efficacia che supera i livelli di accettabilità usualmente adottati dalle agenzie regolatorie

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si accetta una soglia di accettabilità <i>ad hoc</i> , in funzione della gravità della patologia	14,3	35,7	50,0
Si richiede una riduzione di prezzo che la renda costo-efficace	0,0	28,6	71,4
Non si rimborsa	85,7	14,3	0,0
Si rimborsa solo se il prezzo è giustificato da ragioni di sostenibilità commerciale (possibilità del produttore di rimanere sul mercato)	50,0	35,7	14,3
Si incorpora nelle valutazioni il valore di opzione, ovvero il beneficio legato alla possibilità che generi in futuro nuove opportunità per i pazienti	35,7	42,9	21,4

 Consenso

Misure a fronte di un impatto finanziario rilevante della TA

Il panel ha condiviso che, sebbene l'impatto sul budget complessivo delle TA sia inferiore ad altri ambiti terapeutici (ad es. immunoterapia oncologica), per effetto di una minore ampiezza della popolazione target, la presenza di alti prezzi proposti per queste terapie rappresenta una criticità in termini di approvvigionamento del farmaco, e di impatto sui bilanci relativi ai costi che le strutture sanitarie devono sostenere per la gestione delle TA. Per affrontare le criticità finanziarie generate dalle terapie ad alto costo, tra cui le TA, l'Inghilterra ha introdotto nel 2017 un "budget impact test", che fissa una soglia di costi annuali aggregati a livello di £20 milioni (NICE, 2017): soglia propedeutica ad attivare un'ulteriore negoziazione di sconti confidenziali sul prezzo.

In Italia AIFA con il lancio sul mercato dei due farmaci innovativi, Kymriah® e Yescarta®, (Jørgensen, Hanna, & Kefalas, 2020; Ronco *et al.*, 2021), è ricorso alla negoziazione di pagamenti graduali basati sui risultati, l'utilizzo di un modello di gestione finanziaria basato sull'esito del trattamento era stato già applicato in precedenza ad altre TA come nel caso del medicinale Strimvelis® (AIFA, 2016).

Nello specifico la strategia di gestione finanziaria basata sugli esiti del trattamento permette un'ottimizzazione del profilo di costo-efficacia della TA, ma anche una gestione più flessibile dell'impatto finanziario per il SSN nel tempo. Nel caso, in qualche modo paradigmatico, di Kymriah®, vengono effettuati al momento del primo trattamento, dopo sei mesi e dopo dodici mesi, supponendo un costante beneficio terapeutico per il paziente (Jørgensen *et al.*, 2020).

Nella serie di statement riportati nella **Tabella 6** si affrontano le implicazioni di una TA con un impatto finanziario rilevante e le possibili soluzioni proponibili a livello nazionale.

Il panel ha raggiunto un consenso per quanto riguarda l'impossibilità di escludere l'impatto finanziario dalle valutazioni di rimborsabilità (il 76,9% dei partecipanti ha indicato una "adesione bassa" rispetto all'esclusione). Coerentemente, il panel ritiene invece necessaria l'inclusione di una analisi completa degli impatti finanziari di breve e lungo termine (71,4%), che nelle analisi di budget impact, secondo le linee guida AIFA, dovrebbe attestarsi almeno a 2 anni. In aggiunta, può essere considerato un orizzonte temporale più ampio in modo da catturare l'impatto complessivo del Prodotto sul SSN, comprensivo dei costi sanitari evitabili a fronte di un miglioramento degli outcome sanitari.

Il panel ha inoltre convenuto sull'utilità di prevedere pagamenti diluiti nel tempo ("adesione alta" al 64,3%) e anche sulla necessità di una valutazione dell'impatto di spesa che integri il risultato di costo-efficacia ("adesione alta" al 61,5%), peraltro coerentemente con la letteratura internazionale (Jørgensen & Kefalas, 2017; Picecchi, Bertram, Brücher, & Bauer, 2020).

Il panel è risultato, infine, concorde nella contrarietà di prevedere un rimborso delle terapie giustificandone l'impatto finanziario sulla base della necessità del produttore di mantenere in commercio il farmaco (adesione bassa per il 57,1%).

L'opinione dei rispondenti è risultata, invece, frammentata sulla opportunità di una valutazione della congruità del prezzo proposto con i costi di produzione: sebbene più dell'80% dei rispondenti siano divisi tra adesione

“media” e “alta”; la maggioranza del panel (71,4%) ha, analogamente, espresso una adesione “media” all’idea di una inclusione nella valutazione di congruità del prezzo proposto, di un confronto con quello di altre TA accomunate da simili caratteristiche di produzione.

Considerando le risposte del gruppo di payer/pazienti (**Tabella Supplementare 2**), il consenso è ottenuto per tre statement su sette, mentre le risposte del gruppo R&S sono in linea con i risultati del gruppo completo (**Tabella Supplementare 1**). L’area tematica 2, riguardante le incertezze in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari, ha presentato la maggiore divergenza di opinioni tra i due gruppi di rispondenti. Il gruppo R&S ha infatti raggiunto un consenso su quattro dei cinque statement, respingendo l’ipotesi di integrare nella valutazione della TA i benefici in termini di qualità di vita e l’evidenza disponibile in termini di PRO (“bassa adesione” espressa rispettivamente dal 71,4% e 85,7% dei rispondenti). Accettando, inoltre, l’ipotesi di integrare la valutazione con dati di real-world evidence (“adesione alta” al 71,4%) e di limitare l’accesso alla terapia ai sottogruppi di pazienti per i quali esiste evidenza di un maggior beneficio terapeutico (“adesione alta” al 57,1%). In contrapposizione al generale allineamento del gruppo R&S, il gruppo di payer/pazienti non ha, invece, raggiunto il consenso in nessuno degli statement appartenenti a questa area tematica.

Tabella 6: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), area tematica 5. Misure a fronte di un impatto finanziario rilevante della TA

STATEMENT	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
L’impatto generato non entra nella valutazione di rimborsabilità	76,9	23,1	0,0
Si richiede una analisi completa degli impatti finanziari di breve e lungo termine	14,3	14,3	71,4
Si valuta la congruità del prezzo proposto con i costi di produzione	14,3	42,9	42,9
Si valuta la congruità del prezzo con quello di terapie avanzate sviluppate con la medesima tecnica di produzione	7,1	71,4	21,4
Si richiede un pagamento diluito nel tempo	14,3	21,4	64,3
Si declina la valutazione dell’impatto di spesa in funzione del risultato costo-efficacia	7,7	30,8	61,5
Si rimborsa se l’impatto è giustificato dalla possibilità del produttore di tenere in commercio il farmaco	57,1	21,4	21,4

 Consenso

Sintesi delle evidenze prodotte dal processo di consenso

I risultati del Delphi sono stati integrati successivamente con i commenti emersi dal dibattito svoltosi nell'ambito di un meeting che ha riunito il panel e i ricercatori che hanno supportato lo studio.

Si è ritenuto che la difficoltà nel raggiungere un consenso su alcuni statement costituisca di per sé un risultato significativo, riflettendo la complessità e l'eterogeneità delle TA, di cui fanno parte terapie con diversi meccanismi di azione, tempistiche d'efficacia e target. Questa eterogeneità determina problematiche diverse al momento della valutazione del valore, che è pertanto difficile declinare con riferimento all'interesse della classe delle TA: ad esempio, la determinazione del valore terapeutico di una TA può essere diversa nel caso di una malattia rara e ancor di più nel caso di una malattia ultra-rara; analogamente per alcuni farmaci, la complessità nella valutazione può essere determinata dalla difficoltà di elaborare estrapolazioni a lungo termine dei benefici terapeutici.

Va notato che anche la composizione del panel, con esperti provenienti da almeno sei categorie diverse di stakeholder, da una parte ha garantito un ampio confronto di opinioni ma dall'altra ha contribuito alla frammentazione dei pareri. Si sono, infatti, confrontate persone coinvolte in diversi aspetti e fasi del processo di produzione ed erogazione delle cure, con competenze e aree di interesse distinti: dal processo di ricerca e sviluppo (ricercatori e sperimentatori), al processo di produzione e marketing delle terapie (i.e. industria medica), fino all'erogazione e all'esperienza dei pazienti (associazioni e pazienti). Ci sembra un elemento degno di interesse che segnali come sia opportuno promuovere ulteriori occasioni di confronto fra i diversi stakeholder della filiera.

Il maggior numero di statement su cui è stato raggiunto un consenso appartiene alle aree tematiche che fanno riferimento ai costi, focalizzandosi dunque su una prospettiva a medio termine. Questo può essere ascritto al fatto che la valutazione degli esiti sanitari risente in modo maggiore dell'incertezza e delle conseguenti assunzioni necessarie nella valutazione di tali terapie.

La carenza di elementi oggettivi, necessari per la valutazione, di certo costituisce l'ostacolo primario al raggiungimento di un ampio consenso sul tema della rimborsabilità. In particolare, la mancanza di dati sulla durata della risposta alla terapia ostacola lo sviluppo di modelli di valutazione economica robusti per orizzonti temporali di medio e lungo periodo. In quest'ambito, lo sviluppo di registri di monitoraggio potrebbe offrire una evidenza aggiuntiva rilevante e potrebbe divenire un valido benchmark a livello internazionale.

Durante la discussione, da parte di alcuni esperti è emersa la considerazione che l'alto prezzo proposto per le TA deriva probabilmente anche dal rischio di fallimento del processo di ricerca e sviluppo, oltre che dalla difficoltà di mantenere il farmaco sul mercato. Sebbene sia ritenuto che queste considerazioni non possano di per sé essere fattori condizionanti le valutazioni.

Altro elemento significativo, emerso durante la discussione, è l'implicazione clinica, e di conseguenza anche di valutazione economica, derivante dai problemi dei trattamenti in sequenza: una possibile inefficacia di una TA somministrata in prima linea (tanto più se di tipo genetico), che potrebbe essere fattore di preclusione per l'accesso ad altri futuri trattamenti, è un elemento che deve essere affrontata nei suoi aspetti valutativi e regolatori, ma anche in quelli etici.



RIFLESSIONI FINALI

A conclusione dello studio, è stato promosso un meeting che ha riunito il panel, i ricercatori che hanno sviluppato la ricerca da un punto di vista metodologico e un ampio numero di stakeholder ed esperti del settore.

Il meeting si è articolato in due tavole rotonde, durante le quali sono stati affrontati gli aspetti clinici, economici e organizzativi delle TA in Italia. A seguire, si dà conto delle principali tematiche discusse.

Problemi metodologici nella valutazione delle TA

Appurata l'importanza dell'accesso alle nuove opportunità terapeutiche offerte dalle TA, non ci si può esimere dal valutare le implicazioni sulla sostenibilità finanziaria della Sanità derivanti dall'alto costo associato alle TA.

Pur essendo condivisibile la scelta di dare priorità al valore della terapia, questo può entrare in conflitto con la sostenibilità globale del sistema, in quanto la logica del value-based pricing implica che il progresso scientifico, ovvero la disponibilità di numero sempre maggiore di opportunità terapeutiche, comporta un incremento della spesa, determinando una sfida per la sostenibilità. Soprattutto a fronte di una economia nazionale (e globale) che appare stagnante ormai da anni, seppur in ripresa nel 2021 dopo la recessione causata dalla pandemia. Trascurare questo aspetto espone al rischio di minare l'accesso alle terapie in futuro.

La maggioranza dei partecipanti al dibattito ritiene necessario dare priorità al value-for-money della terapia, allineandosi con la posizione di altre agenzie, in primis il NICE (NICE, 2014), affrontando però le criticità finanziarie emergenti tramite una strategia contrattuale adeguata. Si mira a non voler rinunciare al farmaco in questione, gestendo la sfida della sostenibilità ex-post (ad esempio prevedendo pagamenti diluiti nel tempo, tetti di spesa definiti per i singoli prodotti, *etc.*). Il riferimento è principalmente alle TA ad alto costo unitario, ma tenderà ad allargarsi a quelle che, in futuro, coinvolgeranno popolazioni più ampie di pazienti, come nel caso di alcune patologie oncologiche.

Accordi contrattuali

A fronte della considerazione che la variabilità della costo-efficacia - che caratterizza le TA - è realtà anche per le TO, è emerso dalla discussione come gli strumenti per affrontare l'incertezza nelle stime vadano ricercati in accordi contrattuali in tema di scontistica, cost-sharing, risk-sharing, previsione di produzione post-marketing di dati (e se possibile di evidenze) real-world.

Gli strumenti, citati senza pretesa di esaustività, si sono già dimostrati efficaci nella gestione di incertezze negli esiti risolvibili in tempi medio-brevi (2-3 anni). In futuro andrà approfondito il tema della loro capacità di gestire i problemi di incertezza che si protraggono nel lungo periodo, eventualmente valutandone un adeguamento.

La gestione dei budget regionali

La discussione ha evidenziato come la velocità dell'innovazione farmaceutica ponga alcune criticità di gestione, legate alla sostenibilità regionale e, in particolare, all'uso comune di sviluppare i budget annuali partendo dallo storico dell'anno precedente. Il fatto che alcune TA vengano approvate in tempi rapidi, senza adeguata programmazione, vanifica il processo di programmazione regionale, nella misura in cui il conseguente impatto finanziario può essere rilevante e far cambiare significativamente la spesa anche all'interno di uno stesso anno.

La gestione locale delle TA

Oltre alla necessità di una maggior chiarezza preliminare nel rapporto tra aziende ed enti regolatori, onde evitare allungamenti nei tempi di accesso dei pazienti alle terapie, è stata evidenziata la necessità di considerare l'impatto delle TA sui singoli Centri erogatori. Le aziende sanitarie non sempre ricevono un supporto adeguato per la gestione delle TA, e si trovano a dover affrontare criticità di vario genere: clausole di risk-sharing, costi associati all'erogazione della terapia, gestione dei pazienti fuori specifica *etc.*

I Centri erogatori devono, quindi, sviluppare una preparazione adeguata e poter formulare una strategia organizzativa tempestiva di presa in carico dei pazienti.

L'integrazione socio-sanitaria

Nella discussione si è evidenziato il cambiamento generato dalle TA nell'ottica di una maggiore attenzione a fornire un'assistenza sanitaria olistica ai pazienti e ai loro caregiver: attitudine che richiede il superamento dei silos della sanità e del sociale. È, inoltre, necessario che nella valutazione del valore delle TA venga preso in considerazione il contesto che circonda il paziente. Ad esempio, in termini di impatto delle terapie sui caregiver, considerando i costi correlati alla necessità per numerosi pazienti di allontanarsi dal proprio domicilio per raggiungere i Centri di riferimento per l'erogazione delle terapie.

Politica industriale

La discussione ha evidenziato una generale preoccupazione riguardo al rischio di perdite di opportunità di innovazione in Europa, con un generale fallimento del mercato delle TA.

Sebbene la maggioranza concordi che le politiche industriali non debbano giocare un ruolo nel processo di prezzo e rimborso, essendo altri gli strumenti finalizzati a stimolare gli investimenti *ex-ante* nella ricerca e

a determinarne le scelte di localizzazione, si è ritenuto che l'interazione preliminare tra aziende produttrici ed enti regolatori giocherebbe un ruolo cruciale per la governance del settore farmaceutico, consentendo un framework di negoziazione più coerente e riproducibile, e mantenendo comunque una adeguata flessibilità dei processi.

Ad esempio, promuovendo la diffusione di indicazioni precoci e più trasparenti sulle categorie di prezzo a cui il farmaco può ambire al termine del processo di negoziazione, nonché sui criteri usati per la determinazione degli accordi contrattuali. Si ritiene auspicabile anche una maggior trasparenza sulle informazioni richieste dagli enti regolatori in termini di costo-efficacia e budget impact, utile a minimizzare i rischi di allungamenti nel processo di negoziazione del prezzo.

Simmetricamente, sarebbe opportuna una maggiore trasparenza sui tempi e costi di ricerca, sviluppo e produzione delle innovazioni. Anche la considerazione delle caratteristiche specifiche delle aziende, in termini di possibilità di distribuire il rischio associato al singolo prodotto sulla propria pipeline, può informare sui margini di negoziazione, evitando rischi di abbandono per ragioni di remuneratività.

La discussione ha ribadito che data la gravità delle patologie trattate e/o l'assenza di alternative terapeutiche, vada evitato il rischio di una predita di interesse delle aziende nell'investire nella ricerca e sviluppo di terapie nell'ambito delle malattie rare e delle TA, e di lancio delle stesse in Europa. In ogni caso, data l'eterogeneità che caratterizza queste ultime, è necessario che incentivi e regole di ingaggio siano formulati secondo criteri "personalizzati".

Dialogo internazionale

Da ultimo è stata dibattuta l'esigenza di definire i livelli a cui debba essere condotta la discussione sulla determinazione del valore delle TA. Nei tavoli di confronto precoce tra enti regolatori e aziende a livello europeo, il tema della sostenibilità non è ancora stato affrontato. Si ritiene che sia necessario un maggiore coordinamento internazionale, al fine di stabilire strategie comuni per garantire un accesso sostenibile alle TA.



SINTESI E PROPOSTE STRATEGICHE

La discussione sviluppatasi all'interno del panel a seguito della presentazione dei risultati del lavoro, si è concentrata sulle principali criticità per l'accesso al mercato delle TA. Ricercando soluzioni, o perlomeno indicazioni, per un loro possibile superamento, che verranno sintetizzate nel seguito.

Il panel ha ritenuto che dall'analisi della letteratura emerge come gli strumenti di valutazione attualmente utilizzati per le TO siano estensibili anche alle TA. Questa posizione si allinea con quella espressa dalle principali agenzie di HTA mondiali, in primis il NICE.

Il panel ritiene, altresì, che l'adozione di una logica di pricing basata su un approccio value-based non sia rinunciabile. Si nota, inoltre, che in Italia, rispetto al panorama internazionale, la gravità della patologia (nel combinato disposto con l'esistenza di unmet need) ha un peso maggiore nella valutazione del valore terapeutico aggiunto.

Il vero problema valutativo, criticità già sollevata a livello internazionale (Rothwell *et al.*, 2017), rimane l'incertezza degli esiti sanitari, soprattutto per quanto riguarda gli esiti a lungo termine delle terapie.

Esiste anche una criticità legata alla sostenibilità che, se presente comunque nel dibattito internazionale, assume una particolare rilevanza in Italia dato il doppio ruolo dell'AIFA, che è congiuntamente responsabile della definizione del valore delle terapie e dell'equilibrio finanziario del settore farmaceutico, condizionato da tetti di spesa prefissati a livello centrale.

A fronte dell'attesa dell'arrivo sul mercato di un numero elevato di terapie avanzate, innovative ma anche con prezzi elevati, il panel ha evidenziato la necessità di trovare un bilanciamento fra l'esigenza di garantire equo accesso a tutta la popolazione in presenza di risorse limitate, e accesso all'innovazione basato sul valore dimostrato.

A tal fine è necessario definire un framework per la negoziazione capace di temperare la necessaria flessibilità, ma anche un approccio strutturato che dia indicazioni a priori sulle modalità nazionali di valutazione.

A fronte delle criticità descritte, sono state elaborate le seguenti strategie/proposte di soluzione:

1. la promozione di un tavolo permanente fra agenzia regolatoria e aziende, che potrebbe contribuire a fornire elementi utili per sviluppare una metodologia valutativa condivisa a supporto del processo di negoziazione del prezzo e rimborsabilità del farmaco. Il progressivo consolidamento delle logiche valutative avrebbe la potenzialità di evitare inutili allungamenti dei tempi di negoziazione, e conseguenti incrementi dei costi sociali.
2. in particolare, onde evitare che la negoziazione parta da aspettative troppo distanti e quindi di complessa mediazione, con conseguente prolungamento del processo decisionale, appare opportuno aiutare le aziende

ad orientarsi in una fase precoce del processo di negoziazione. A tal fine potrebbe essere opportuno, oltre a iniziative di interazione pre-sottomissione del dossier sulle principali incertezze sulle evidenze disponibili, valutare se si possa promuovere una maggiore trasparenza del rapporto esistente fra “livello” del valore terapeutico e disponibilità a pagare. Proponendo, per esempio, un’associazione a priori fra “livelli” di valore e possibili riconoscimenti in termini di prezzo.

3. analogamente, sarebbe auspicabile che a livello nazionale fosse promossa una conferenza annuale per approfondire quale “evidenza” viene associata ai risultati dei modelli statistici ed economici proposti in letteratura per la gestione dell’impatto dell’incertezza sui risultati delle valutazioni.
4. come per il rapporto fra valore terapeutico aggiunto e rimborsabilità, potrebbe essere opportuno fornire a priori indicazioni del rapporto fra livelli di incertezza delle stime e impatto sulla disponibilità a pagare.
5. infine, sarebbe opportuno istituire un tavolo misto (pubblico-privato) per promuovere un confronto sulla implementazione di opzioni contrattuali (a livello nazionale) tese a diluire nel medio-lungo periodo il pagamento dei trattamenti nel tempo, ove siano ritenute utili ai fini della sostenibilità finanziaria del servizio sanitario.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

AIFA. (2016). Strimvelis: autorizzazione e rimborsabilità per la terapia genica per il trattamento di bambini con ADA-SCID. Retrieved from <https://www.aifa.gov.it/-/strimvelis-autorizzazione-e-rimborsabilita-per-la-terapia-genica-per-il-trattamento-di-bambini-con-ada-scid>

AIFA. (2020). Valutazioni Economiche. Retrieved from <https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>

Angelis, A., Lange, A., & Kanavos, P. (2018). Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur J Health Econ*, 19(1), 123-152. doi:10.1007/s10198-017-0871-0

Carr, D. R., & Bradshaw, S. E. (2016). Gene therapies: the challenge of super-high-cost treatments and how to pay for them. *Regen Med*, 11(4), 381-393. doi:10.2217/rme-2016-0010

Diamond, I. R., Grant, R. C., Feldman, B. M., Pencharz, P. B., Ling, S. C., Moore, A. M., & Wales, P. W. (2014). Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*, 67(4), 401-409. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.12.002

Drummond, M. F., Neumann, P. J., Sullivan, S. D., Fricke, F. U., Tunis, S., Dabbous, O., & Toumi, M. (2019). Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health*, 22(6), 661-668. doi:10.1016/j.jval.2019.03.012

EMA. (2020). Advanced therapy medicinal products: Overview. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>

Fonseca, D. A., Amaral, I., Pinto, A. C., & Cotrim, M. D. (2019). Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. *Drug Discov Today*, 24(3), 867-872. doi:10.1016/j.drudis.2019.01.005

Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2016). Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *Journal of Market Access & Health Policy*, 4(1), 31036. doi:10.3402/jmahp.v4.31036

Hettle, R., Corbett, M., Hinde, S., Hodgson, R., Jones-Diette, J., Woolacott, N., & Palmer, S. (2017). The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess*, 21(7), 1-204. doi:10.3310/hta21070

- Jager, J., Putnick, D. L., & Bornstein, M. H. (2017). II. MORE THAN JUST CONVENIENT: THE SCIENTIFIC MERITS OF HOMOGENEOUS CONVENIENCE SAMPLES. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 82(2), 13-30. doi:10.1111/mono.12296
- Jørgensen, J., Hanna, E., & Kefalas, P. (2020). Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy*, 8(1), 1715536. doi:10.1080/20016689.2020.1715536
- Jørgensen, J., & Kefalas, P. (2017). Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *J Mark Access Health Policy*, 5(1), 1355203. doi:10.1080/20016689.2017.1355203
- Klemp, M., Frønsdal, K. B., & Facey, K. (2011). What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care*, 27(1), 77-83. doi:10.1017/s0266462310001297
- Mertsching, H., & Walles, T. (2009). Europe's advanced therapy medicinal products: chances and challenges. *Expert review of medical devices*, 6(2), 109-110. doi:10.1586/17434440.6.2.109
- NICE. (2017). *Technology Appraisal and Highly Specialised Technologies Programmes - Procedure for varying the funding requirement to take account of net budget impact*. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/TA-HST-procedure-varying-the-funding-direction.pdf>
- OTA. (2021). *Terapie avanzate: terapia genica, editing genomico, terapia cellulare, immunoterapia*. Retrieved from <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/terapie-avanzate>
- Picocchi, D., Bertram, K., Brücher, D., & Bauer, M. (2020). Towards novel reimbursement models for expensive advanced therapy medicinal products (ATMPs). *Swiss Med Wkly*, 150, w20355. doi:10.4414/smw.2020.20355
- Qiu, T., Hanna, E., Dabbous, M., Borislav, B., & Toumi, M. (2020). Regenerative medicine regulatory policies: A systematic review and international comparison. *Health Policy*, 124(7), 701-713. doi:10.1016/j.healthpol.2020.05.004
- Ronco, V., Dilecce, M., Lanati, E., Canonico, P. L., & Jommi, C. (2021). Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? *J Pharm Policy Pract*, 14(1), 30. doi:10.1186/s40545-021-00311-0
- ten Ham, R. M. T., Klungel, O. H., Leufkens, H. G. M., & Frederix, G. W. J. (2020). A Review of Methodological Considerations for Economic Evaluations of Gene Therapies and Their Application in Literature. *Value in Health*, 23(9), 1268-1280. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.1833>
- Trevelyan, E., & Robinson, N. (2015). Delphi methodology in health research: How to do it? *European Journal of Integrative Medicine*, 7, 423-428. doi:10.1016/j.eujim.2015.07.002
- Wenzl, M., & Chapman, S. (2019). Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states. doi:<https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella Supplementare 1: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), risposte del gruppo di partecipanti provenienti dalla categoria ricerca e sperimentazione (R&S). Statement delle cinque aree tematiche e relative percentuali di adesione.

Area tematica 1: La terapia avanzata presenta criticità in ordine al profilo di tollerabilità e/o di sicurezza, come ad esempio quella rispetto all'evidenza a lungo termine:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	42,9	42,9	14,3
Si gestisce il rischio chiedendo la predisposizione di un adeguato risk management plan	0,0	14,3	85,7
Si integra nella valutazione della consapevolezza (adeguatamente informata) dei rischi da parte dei pazienti	28,6	28,6	42,9
Si richiede una generazione di evidenza nel setting real-world	0,0	28,6	71,4
Area tematica 2: La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari, come ad esempio quella rispetto alle evidenze di medio/lungo termine:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	28,6	28,6	42,9
Si limita l'accesso ai sottogruppi di pazienti per i quali esiste evidenza di un maggior beneficio terapeutico	0,0	42,9	57,1
Si integra nella valutazione l'evidenza disponibile in termini di patient reported outcome (PRO- benefici percepiti dai pazienti) ivi compresi QOL	71,4	28,6	0,0
Si integrano nella valutazione i benefici in termini di qualità della vita	85,7	0,0	14,3
Si richiede evidenza dell'efficacia effettiva nella pratica clinica reale (sui pazienti eleggibili al rimborso)	0,0	28,6	71,4
Area tematica 3: La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di costo-efficacia, ivi compresa quella rispetto alle evidenze di medio e lungo termine:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si ricorre a modelli di accesso basati sul risultato (payment-at-results, success-fee, risk-sharing, etc.)	0,0	14,3	85,7
Si incorpora nelle valutazioni anche il valore indotto della ricerca sottostante lo sviluppo della TA	71,4	28,6	0,0
Si incorporano nella valutazione anche i costi indiretti e diretti non sanitari	28,6	42,9	28,6
Si incorpora nelle valutazioni la gravità della patologia come driver di giustificazione del prezzo	14,3	14,3	71,4
Si confronta il prezzo della TA con quello delle altre terapie avanzate	28,6	57,1	14,3

Area tematica 4: Nel caso di una TA con un profilo costo-efficacia che supera i livelli di accettabilità usualmente adottati dalle agenzie regolatorie:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si accetta una soglia di accettabilità <i>ad hoc</i> , in funzione della gravità della patologia	14,3	42,9	42,9
Si richiede una riduzione di prezzo che la renda costo-efficace	0,0	0,0	100,0
Non si rimborsa	85,7	14,3	0,0
Si rimborsa solo se il prezzo è giustificato da ragioni di sostenibilità commerciale (possibilità del produttore di rimanere sul mercato)	57,1	28,6	14,3
Si incorpora nelle valutazioni il valore di opzione, ovvero il beneficio legato alla possibilità che generi in futuro nuove opportunità per i pazienti	42,9	42,9	14,3
Area tematica 5: Nel caso in cui una TA implichi un impatto finanziario rilevante:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
L'impatto generato non entra nella valutazione di rimborsabilità	71,4	28,6	0,0
Si richiede una analisi completa degli impatti finanziari di breve e lungo termine	28,6	0,0	71,4
Si valuta la congruità del prezzo proposto con i costi di produzione	28,6	28,6	42,9
Si valuta la congruità del prezzo con quello di terapie avanzate sviluppate con la medesima tecnica di produzione	14,3	71,4	14,3
Si richiede un pagamento diluito nel tempo	0,0	14,3	85,7
Si declina la valutazione dell'impatto di spesa in funzione del risultato costo-efficacia	14,3	28,6	57,1
Si rimborsa se l'impatto è giustificato dalla possibilità del produttore di tenere in commercio il farmaco	85,7	0,0	14,3

Consenso
 Consenso specifico per il sotto-gruppo
 Mancato consenso specifico per il sotto-gruppo

Tabella Supplementare 2: Consenso sul valore delle terapie avanzate (TA), risposte del gruppo di partecipanti provenienti dalla categoria payer/regolatori e pazienti. Statement delle cinque aree tematiche e relative percentuali di adesione.

Area tematica 1: La terapia avanzata presenta criticità in ordine al profilo di tollerabilità e/o di sicurezza, come ad esempio quella rispetto all'evidenza a lungo termine:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	33,3	50,0	16,7
Si gestisce il rischio chiedendo la predisposizione di un adeguato risk management plan	0,0	40,0	60,0
Si integra nella valutazione della consapevolezza (adeguatamente informata) dei rischi da parte dei pazienti	33,3	33,3	33,3
Si richiede una generazione di evidenza nel setting real-world	20,0	40,0	40,0
Area tematica 2: La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di efficacia su esiti sanitari, come ad esempio quella rispetto alle evidenze di medio/lungo termine:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Ci si attiene ai criteri utilizzati per qualsiasi altro medicinale, senza alcuna differenziazione	50,0	33,3	16,7
Si limita l'accesso ai sottogruppi di pazienti per i quali esiste evidenza di un maggior beneficio terapeutico	0,0	66,7	33,3
Si integra nella valutazione l'evidenza disponibile in termini di patient reported outcome (PRO- benefici percepiti dai pazienti) ivi compresi QOL	33,3	33,3	33,3
Si integrano nella valutazione i benefici in termini di qualità della vita	33,3	33,3	33,3
Si richiede evidenza dell'efficacia effettiva nella pratica clinica reale (sui pazienti eleggibili al rimborso)	16,7	33,3	50,0
Area tematica 3: La terapia avanzata presenta incertezze in ordine al profilo di costo-efficacia, ivi compresa quella rispetto alle evidenze di medio e lungo termine:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si ricorre a modelli di accesso basati sul risultato (payment-at-results, success-fee, risk-sharing, etc.)	0,0	20,0	80,0
Si incorpora nelle valutazioni anche il valore indotto della ricerca sottostante lo sviluppo della TA	33,3	50,0	16,7
Si incorporano nella valutazione anche i costi indiretti e diretti non sanitari	0,0	66,7	33,3
Si incorpora nelle valutazioni la gravità della patologia come driver di giustificazione del prezzo	16,7	50,0	33,3
Si confronta il prezzo della TA con quello delle altre terapie avanzate	0,0	50,0	50,0
Area tematica 4: Nel caso di una TA con un profilo costo-efficacia che supera i livelli di accettabilità usualmente adottati dalle agenzie regolatorie:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
Si accetta una soglia di accettabilità <i>ad hoc</i> , in funzione della gravità della patologia	16,7	33,3	50,0
Si richiede una riduzione di prezzo che la renda costo-efficace	0,0	66,7	33,3
Non si rimborsa	83,3	16,7	0,0
Si rimborsa solo se il prezzo è giustificato da ragioni di sostenibilità commerciale (possibilità del produttore di rimanere sul mercato)	50,0	50,0	0,0
Si incorpora nelle valutazioni il valore di opzione, ovvero il beneficio legato alla possibilità che generi in futuro nuove opportunità per i pazienti	33,3	50,0	16,7

Area tematica 5: Nel caso in cui una TA implichi un impatto finanziario rilevante:	Adesione bassa (%)	Adesione media (%)	Adesione alta (%)
L'impatto generato non entra nella valutazione di rimborsabilità	80,0	20,0	0,0
Si richiede una analisi completa degli impatti finanziari di breve e lungo termine	0,0	33,3	66,7
Si valuta la congruità del prezzo proposto con i costi di produzione	0,0	66,7	33,3
Si valuta la congruità del prezzo con quello di terapie avanzate sviluppate con la medesima tecnica di produzione	0,0	83,3	16,7
Si richiede un pagamento diluito nel tempo	33,3	33,3	33,3
Si declina la valutazione dell'impatto di spesa in funzione del risultato costo-efficacia	0,0	40,0	60,0
Si rimborsa se l'impatto è giustificato dalla possibilità del produttore di tenere in commercio il farmaco	33,3	50,0	16,7

 Consenso
  Consenso specifico per il sotto-gruppo
  Mancato consenso specifico per il sotto-gruppo





Osservatorio Terapie Avanzate (OTA) è una testata giornalistica, edita da Rarelab Srl, e un Think Tank focalizzati sulle Terapie Avanzate, termine che indica quelle terapie innovative basate su terapia genica, terapia cellulare ed ingegneria tissutale che stanno rivoluzionando la biomedicina.

Le terapie avanzate sono considerate a tutti gli effetti farmaci ma funzionano in maniera ben diversa dai farmaci tradizionali: si basano sull'utilizzo di DNA, cellule o tessuti - spesso manipolati geneticamente - in grado di agire, generalmente con un'unica somministrazione, direttamente sulla causa della malattia e non solo sui sintomi.

Grazie anche al suo Comitato Scientifico di eccellenza, OTA è un autorevole punto di riferimento in Italia per tutti gli stakeholder impegnati nel campo delle terapie avanzate.



WWW.OSSERVATORIOTERAPIEAVANZATE.IT