

## Dall'Horizon Scanning al nuovo Regolamento HTA: analisi dei comparatori

Autori: Sveva Sanzone<sup>1</sup>, Valeria Viola<sup>2</sup>, Ginevra Mastroianni<sup>2</sup>  
1 - Biogen Italia s.r.l., 2 - Pharma Value

### Background

Nel panorama legislativo le nuove norme impongono una elevata attenzione all'accesso dei farmaci nel prossimo futuro. Dal 1° gennaio 2025 diventerà operativo il nuovo regolamento HTA: è un processo multidisciplinare per la valutazione delle tecnologie sanitarie quali farmaci, dispositivi medici, e app mediche. L'Unione Europea riconosce quindi l'importanza dell'HTA e si pone come obiettivo quello di formulare valutazioni condivise, evitando differenze e duplicazioni; è previsto infatti un dossier unico realizzato dallo sviluppatore (azienda farmaceutica) che avrà come output il Joint Clinical Assessment (JCA). I primi medicinali che saranno valutati a partire dal 2025 sono le terapie avanzate e i farmaci oncologici. L'ambito di valutazione del JCA comprende tutti i parametri pertinenti per la valutazione in termini di: popolazione di pazienti, intervento, comparatore e outcome (PICO). In particolare, la scelta del comparatore è argomento di discussione. Infatti, anche la Standard of Care o farmaci con uso off label potrebbero essere considerati nel JCA, se proposti da uno degli stati membri. In Italia, infatti, il DM Criteri negoziali del 2019 permette la comparazione con farmaci in 648/96 o con strategie terapeutiche consolidate.

### Farmaci inseriti nella lista PRIME

|  | PRINCIPIO ATTIVO  | INDICAZIONE TERAPEUTICA   | TIPOLOGIA        | DATA DI AMMISSIONE |
|--|---|---|------------------|--------------------|
| Dermatologia                                     | proteina di fusione della regione costante dell'immunoglobulina umana G1 con il dominio di legame del recettore dell'ectodisplina A1 umana (EDI200)                               | trattamento della displasia ectodermica ipoditrica legata all'X.  | Biologico        | 12/10/2017         |
| Endocrinologia-ginecologia-fertilità-metabolismo | deossicitidina (dc) deossimidina  | trattamento della carenza di timidina chinasi 2p  | Chimico          | 28/06/2018         |
|  | iptacopan idrocloride (LNPO23)  | trattamento di mucopolisaccaridiosi di tipo II (MPS II).  | Chimico          | 17/09/2020         |
|  | Cellule autologhe staminali e progenitrici ematopoietiche CD34+ geneticamente modificate con il vettore lentivirale (LVA) che codifica il gene dell'alfa-L-siduronidasi (OTL-203) | mucopolisaccaridiosi di tipo I (MPS-I).   | Terapia avanzata | 17/09/2020         |
|  | pabinafusp alfa (R-141)   | trattamento di mucopolisaccaridiosi di tipo II (MPS II).  | Biologico        | 14/10/2021         |
|  | rebisulfone etisparovone (ABO-102)  | trattamento di mucopolisaccaridiosi di tipo IIIA, MPS IIIA (Sindrome di San Filippo A).   | Terapia avanzata | 12/12/2019         |
| Gastroenterologia-epatologia                     | teglizumab  | trattamento per ritardare o prevenire il diabete di tipo 1 nei pazienti a rischio.  | Biologico        | 17/10/2019         |
|  | DNL310  | trattamento di mucopolisaccaridiosi di tipo II (MPS II).  | Biologico        | 19/05/2022         |
|  | pariglasene breccaparovone (DTX401)   | trattamento della malattia da accumulo di glicogeno di tipo 1A (malattia di von Gierke).  | Terapia avanzata | 15/09/2022         |
|  | VX-880  | Treatment of type 1 diabetes (T1D) mellitus with impaired hypoglycemia awareness and severe hypoglycemia  | Terapia avanzata | 30/03/2023         |
|  | efrusifermin  | cleistopatie non alcoliche.   | Biologico        | 15/10/2020         |
| Ematologia-Emostasiologia                        | selatelpar (MBX-8025)   | trattamento della colangite biliare primaria.   | Chimico          | 13/10/2016         |
|  | tidanacogene elapanovone (PF-06838435/ SPK-9001)  | trattamento dell'emofilia B.  | Terapia avanzata | 23/02/2017         |
|  | mozafanogene autotemcel (RP-1102)   | Trattamento dell'anemia di Fanconi di Tipo A.   | Terapia avanzata | 12/12/2019         |
|  | Cellule autologhe CD34+ geneticamente modificate con un vettore lentivirale codificante per il gene della beta-globina umana (OTL-300)  | trattamento della beta-talassemia trasfusione dipendente.   | Terapia avanzata | 20/09/2018         |
|  | verbrinacogene seteparovone (FL1180a)   | trattamento dell'emofilia B.  | Terapia avanzata | 28/02/2019         |
| Immunologia-reumatologia-trapianto               | pebotocogene camparovone (BAY2599023)   | trattamento dell'emofilia A.  | Terapia avanzata | 17/10/2019         |
|  | danicopan   | Trattamento dell'emoglobinuria parossistica notturna, che non risponde adeguatamente ad un C5-inibitore.  | Chimico          | 14/11/2019         |
|  | homedimastat (IMG-7289)   | trattamento della mielofibrosi.   | Chimico          | 23/07/2020         |
|  | exagamglogene autotemcel (CTX001)   | trattamento dell'anemia falciforme.   | Terapia avanzata | 17/09/2020         |
|  | exagamglogene autotemcel (CTX001)   | trattamento della beta-talassemia trasfusione-dipendente.   | Terapia avanzata | 22/04/2021         |
| Malattie cardiovascolari                         | glicenziumab  | Trattamento dell'ictus ischemico acuto.   | Biologico        | 21/07/2022         |
|  | ApToII  | Trattamento dell'ictus ischemico acuto.   | Chimico          | 26/01/2023         |
|  | MB-107  | Trattamento dell'immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X (XSCID) nei neonati appena diagnosticati.   | Terapia avanzata | 22/07/2021         |
|  | PF-06823859   | trattamento della dermatomiosite.   | Biologico        | 15/10/2020         |
|  | marnetragene autotemcel (RP-L201)   | Trattamento del deficit di adenosina deaminasi tipo I.  | Terapia avanzata | 25/03/2021         |
| Malattie infettive                               | bentracimab (PB2452)  | Iniezione degli effetti antiplasminici di ricagator in pazienti con sanguinamento maggiore o potenzialmente fatale non controllato o che richiedono un intervento chirurgico urgente o una procedura invasiva.                              | Biologico        | 30/01/2020         |
|  | sotatercept - ACE-011   | trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH).  | Biologico        | 30/04/2020         |
|  | nangibotide (LR12)  | trattamento dello shock settico.  | Chimico          | 09/11/2017         |
|  | lonafarnib  | trattamento dell'infezione da epatite D.  | Chimico          | 13/12/2018         |
|  | Chikungunya Virus Vaccino di partecelle simili al virus/drossido di alluminio (PX00317)   | immunizzazione attiva per prevenire le malattie causate dall'infezione da virus chikungunya in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.  | Biologico        | 19/09/2019         |
| Neurologia                                       | posileuce (ALVR-105)  | trattamento di infezioni gravi da virus BK, citomegalovirus, herpes virus umano-6, virus di Epstein Barr e/o adenovirus in ricettori HSCT allogeneici.  | Terapia avanzata | 30/01/2020         |
|  | vaccino GBS-NN/NN2  | prevenzione della malattia invasiva da streptococco di gruppo B nei neonati mediante immunizzazione attiva delle donne in gravidanza.   | Immunologico     | 15/09/2022         |
|  | apitegromab   | trattamento dell'atrofia muscolare spinale.   | Biologico        | 25/03/2021         |
|  | nomlabofusp (CTI-1601)  | Trattamento dell'infiammazione di Friedreich.   | Biologico        | 20/05/2021         |
|  | tomisenin (RO7234292)   | trattamento della malattia di Huntington (HTT).   | Chimico          | 26/07/2018         |
| Oncologia  | sesiclerogene cosparovone (AT-GTX-501)  | rallentamento della progressione della malattia nei pazienti pediatrici con la variante tardiva infantile della lipofusinosi ceroidale neuronale 6 (NLNCL6).  | Terapia avanzata | 17/09/2020         |
|  | FBX-101   | trattamento della malattia di Krabbe/leucodistrofia a cellule gluboidi.   | Terapia avanzata | 15/12/2022         |
|  | nicardipine   | trattamento dell'emorragia subaracnoidea non traumatica in pazienti sottoposti a intervento chirurgico.   | Chimico          | 13/10/2022         |
|  | tasadenovire (adenovirus di sierotipo 5 che incorpora una delezione parziale di E1A e un dominio legante integrina, DNx-2401)   | trattamento del glioblastoma ricorrente in pazienti per i quali non è possibile o consigliabile una resezione totale (lorda o per coloro che rifiutano un ulteriore intervento chirurgico).   | Terapia avanzata | 21/07/2016         |
|  | ARI-0001  | Trattamento di pazienti di età superiore a 25 anni con leucemia linfoblastica acuta ricidivante/refrattaria.  | Terapia avanzata | 16/12/2021         |
| Oncologia  | letetresgene autoleucel (NY-ESO-1/259T)   | trattamento di pazienti alleli positivi HLA-A * 0201, HLA-A * 0205 o HLA-A * 0206 con sarcoma sinoviale non operabile o metastatico che hanno ricevuto una precedente chemioterapia e il cui tumore esprime l'antigene del tumore NY-ESO-1. | Terapia avanzata | 21/07/2016         |
|  | asunercept  | trattamento del glioblastoma.   | Biologico        | 18/05/2017         |
|  | zamtocabtagene autoleucel (MB-CART2019.1)   | trattamento di pazienti con linfoma diffuso a cellule B di grandi dimensioni diffuso ricidivante e refrattario (DLBCL) dopo trattamento di prima linea e non idonei al trapianto di cellule staminali autologhe.                            | Terapia avanzata | 17/10/2019         |
|  | ringineimb (CT053)  | trattamento di pazienti con mieloma multiplo ricidivante e/o refrattario (MM), i cui regimi precedenti includevano un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38.                            | Terapia avanzata | 19/09/2019         |
|  | CT041 (cellule CAR-CLDN18.2T)   | trattamento di pazienti con carcinoma gastrico avanzato che hanno fallito almeno 2 precedenti linee di terapia sistemica  | Terapia avanzata | 11/11/2021         |
| Oncologia  | afamitresgene autoleucel (ADP- A2M4)  | trattamento di pazienti positivi per HLA-A * 02 con sarcoma sinoviale inoperabile o metastatico che hanno ricevuto una precedente chemioterapia e di cui il tumore esprime l'antigene tumorale MAGE-A4.                                     | Terapia avanzata | 23/07/2020         |
|  | cellule T autologhe geneticamente modificate dirette da CD30 (CD30-CAR-T)   | trattamento del linfoma di Hodgkin classico.  | Terapia avanzata | 17/09/2020         |
|  | magnolimb   | sindromi mielodisplastiche.   | Biologico        | 15/10/2020         |
|  | ECT-001-CB  | trapianto urgente di cellule staminali ematopoietiche allogeiche.   | Terapia avanzata | 15/10/2020         |
|  | obecabtagene autoleucel - AUTO1   | trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B ricidivante o refrattaria.   | Terapia avanzata | 25/03/2021         |
| Oncologia  | lucatumab   | trattamento di pazienti con sindrome di Sézary che hanno ricevuto almeno due precedenti terapie sistemiche.   | Biologico        | 12/11/2020         |
|  | BNT211  | trattamento dei tumori testicolari delle cellule germinali.   | Terapia avanzata | 23/06/2022         |
|  | AMB-02X   | trattamento del tumore testicolare a cellule giganti.   | Biologico        | 15/12/2022         |
|  | mRNA-4157_V940  | trattamento del Melanoma  | Terapia avanzata | 30/03/2023         |
|  | entacogene turiparovone (AV218-hCARp.hCNG83)  | trattamento dell'acrometopia associata a difetti nel CNG83.   | Terapia avanzata | 22/02/2018         |
| Oftalmologia                                     | sepoarsen (QR-110)  | trattamento dell'amaurosi congenita di Leber.   | Chimico          | 25/07/2019         |
|  | vettore virale adenovirus- associato del sierotipo 5 contenente il gene umano RPRG  | trattamento della retina pigmentosa legata all'X.   | Terapia avanzata | 27/02/2020         |
|  | ixoberogene soroparvone (ADVM-022)  | trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età.   | Terapia avanzata | 23/06/2022         |
|  | brenscocib  | trattamento delle bronchiectasie da fibrosi non cistica.  | Chimico          | 12/11/2020         |
|  | inaxaplin (VX-147)  | trattamento della malattia renale cronica mediata dall'apolipoproteina L1 proteinurica (APOL1) in pazienti con 2 mutazioni genetiche APOL1 (G1/G1, G1/G2 o G2/G2).  | Chimico          | 19/05/2022         |
| Vaccini  | mycobacterium tuberculosis (MTBVAC)   | immunizzazione attiva contro la malattia da tubercolosi nei neonati (obiettivo primario) e adolescenti e adulti (obiettivo secondario).   | Immunologico     | 28/06/2018         |
|  | vaccino MV-CHK  | prevenzione della febbre di Chikungunya.  | Immunologico     | 31/05/2018         |
|  | vaccino inattivato purificato dal virus Zika (FAK-426)  | immunizzazione attiva per la prevenzione delle malattie causate dal virus Zika.   | Immunologico     | 28/03/2019         |
|  | VLA1553   | profilassi della malattia da virus di Chikungunya.  | Immunologico     | 15/10/2020         |
|  | VAC18193  | immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia delle basse vie respiratorie causata da RSV negli adulti.   | Biologico        | 12/11/2020         |
| Altro  | Vaccino polisaccaridico coniugato 6-valente per Streptococco di gruppo B (GBS6)   | prevenzione della malattia invasiva da streptococco di gruppo B neonatale mediante immunizzazione materna durante la gravidanza.  | Immunologico     | 22/04/2022         |
|  | MVA-BN-RSV  | immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia delle basse vie respiratorie causata da RSV negli adulti con età >60 anni.  | Immunologico     | 23/06/2022         |
|  | setrusumab (anticorpo monoclonale lambda IgG2 umanizzato ricombinante contro la sclerosina umana, BPS804)   | trattamento dell'osteogenesi imperfetta di tipo I, III e IV   | Biologico        | 09/11/2017         |
|  | BCX9250   | trattamento del fibrosi displasica ossificante progressiva.   | Chimico          | 22/04/2022         |
|  | resanirigene biliparvone (AT132)  | trattamento della miopatia miotubulare legata al cromosoma X.   | Terapia avanzata | 13/05/2018         |
| GNT0003  | trattamento della miopatia miotubulare legata al cromosoma X.   | Terapia avanzata  | 26/01/2023       |                    |

### Obiettivo

Partendo dalla lista dei medicinali inseriti nel programma PRIME, in base all'indicazione terapeutica identificata, abbiamo individuato per quali farmaci il competitor potrebbe essere rilevato nell'ambito della lista 648/96.

### Materiali e Metodi

Dall'attività di Horizon Scanning pubblicata dall'AIFA in data 04/04/2023, è stata analizzata la lista dei medicinali che hanno avuto accesso al programma PRIME di EMA, ma per cui non è ancora stata depositata domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. È stata esaminata anche la lista aggiornata al 31.3.2023, pubblicata in seguito sul sito istituzionale dell'EMA, dei farmaci inclusi nel programma PRIME. Questi farmaci sono quindi stati confrontati con la lista 648/96 in cui sono inseriti farmaci rimborsati per un'indicazione ancora non autorizzata, per individuare l'esistenza di eventuali comparatori tra gli usi off-label rimborsati dal SSN.

### Risultati

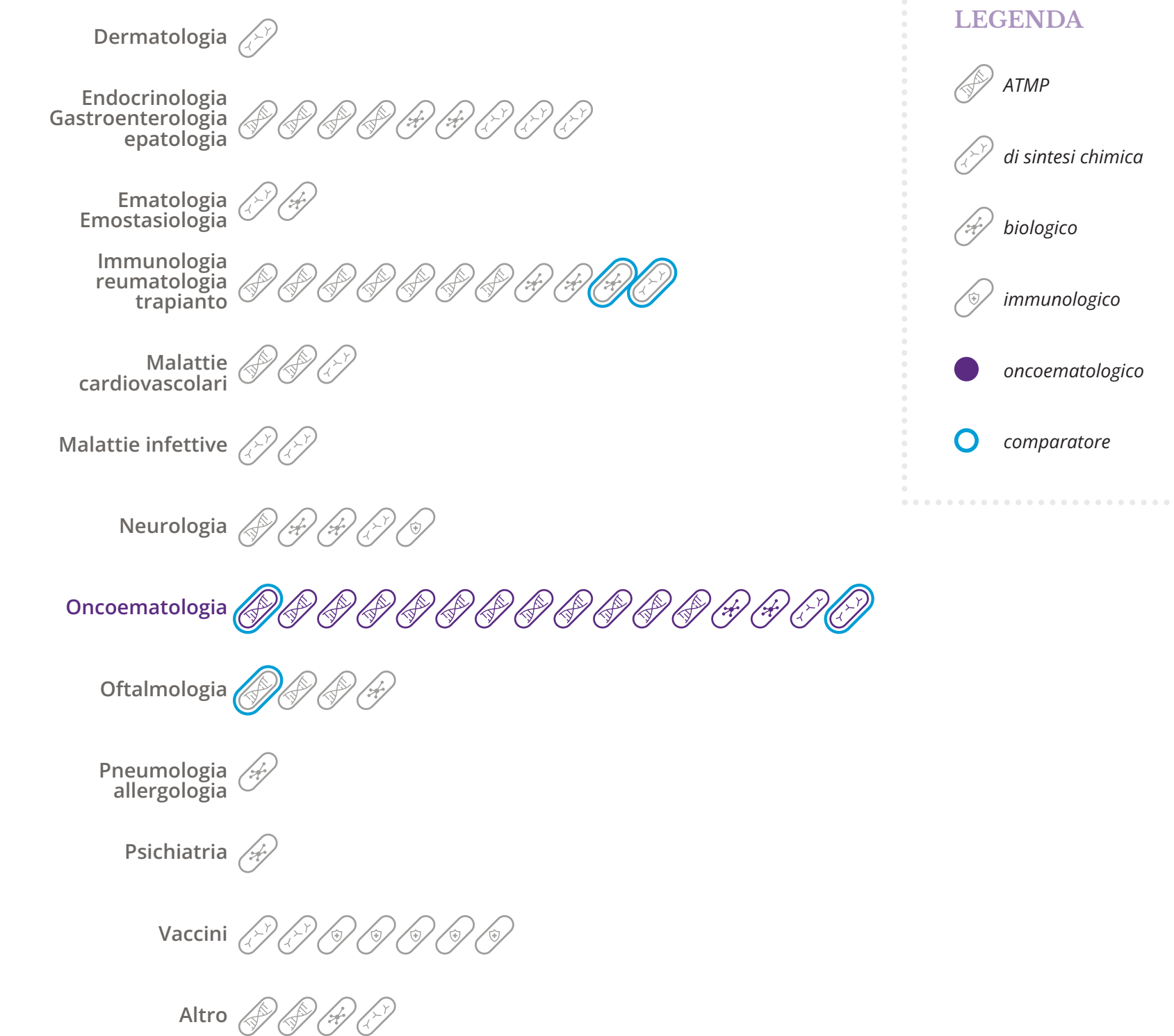
Nella lista ci sono 68 medicinali che hanno avuto accesso al programma PRIME riportati nell' "Horizon Scanning" di AIFA per cui non è stata ancora depositata domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. In questa analisi sono stati inclusi 4 ulteriori farmaci in quanto EMA nel primo trimestre del 2023 ha emesso un aggiornamento.

Tra i 72 farmaci identificati da EMA come promettenti: 33 sono ATMP, 14 sono di sintesi chimica, 19 sono biologici e 6 sono immunologici. Di questi 72 farmaci, 16 sono oncologici e di questi 12 sono ATMP. Le ATMP per indicazioni terapeutiche al di fuori dell'oncologia sono 21.

Significa che se tutti i 72 farmaci attesi ricevessero un'autorizzazione in commercio da EMA, 37 di questi, a partire dal 2025 avrebbero una valutazione Joint Clinical Assessment.

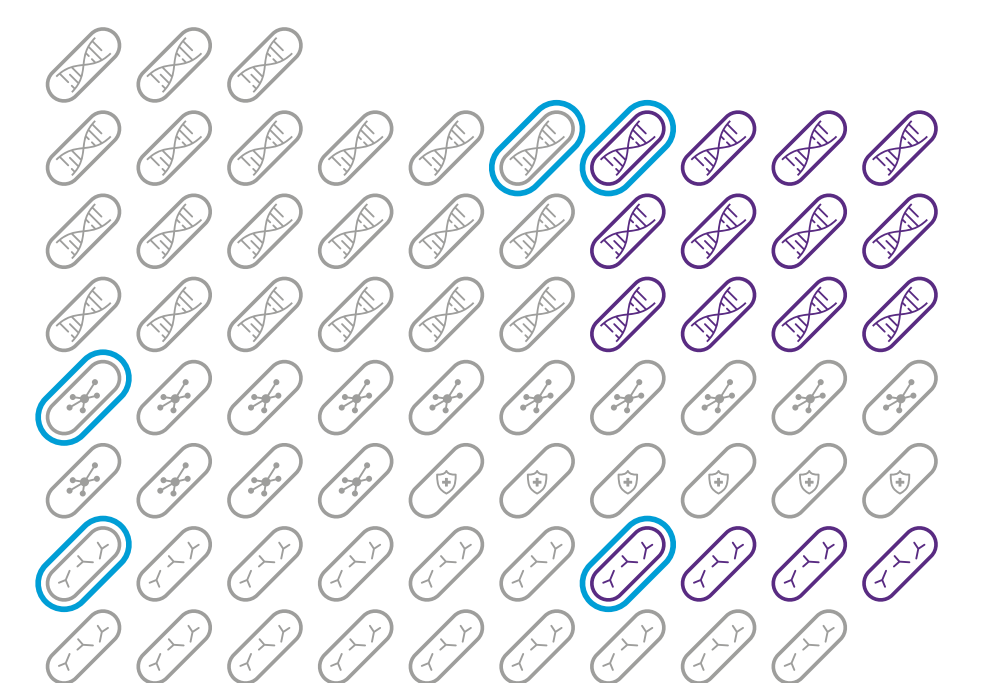
In base all'indicazione terapeutica di ogni farmaco, abbiamo verificato quali potrebbero avere il comparatore nell'ambito della lista 648/96. Nello specifico, sono 5 i farmaci (circa il 7% del totale) che troverebbero un potenziale comparatore "off-label" in tale elenco. Di questi, 2 farmaci sono oncologici (uno è un biologico e un altro è una terapia avanzata) e 1 è una terapia avanzata nell'oftalmologia.

### Tipologia di farmaco per area terapeutica



### Quadro sinottico dell'analisi

- 33 ATMP
- 14 di sintesi chimica
- 6 immunologici
- 19 biologici
- 16 oncologici
- 5 comparatori



### Conclusioni

Seppur non esaustiva, la nostra valutazione evidenzia che ben 37 farmaci oncologici e/o di terapia avanzata potrebbero essere inclusi nella valutazione JCA e che tra questi, 3 avrebbero un potenziale comparatore nella lista 648 già a partire dalla prima valutazione nel 2025, essendo oncologici e/o ATMP.

per approfondimenti e domande: [sveva.sanzone@biogen.com](mailto:sveva.sanzone@biogen.com)

### Bibliografia

1. Horizon Scanning - scenario di medicinali in arrivo - Rapporto 2023 - [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1854251/Horizon\\_Scanning\\_2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1854251/Horizon_Scanning_2023.pdf)
2. Elenco dei medicinali ammessi al programma PRIME - <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
3. REGOLAMENTO (UE) 2021/2282 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO DEL 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282&from=EN>
4. Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>