

SCHEMI DI PAGAMENTI DILAZIONATI E CONDIZIONATI PER IL RIMBORSO DI TERAPIE AVANZATE ONE-SHOT

Federico Nutarelli
Massimo Riccaboni

Research Area

Economics and institutional change

SCHEMI DI PAGAMENTI DILAZIONATI E CONDIZIONATI PER IL RIMBORSO DI TERAPIE AVANZATE ONE-SHOT

Federico Nutarelli

Scuola IMT Alti Studi Lucca

Massimo Riccaboni

Scuola IMT Alti Studi Lucca

ISSN 2279-6894

IMT LUCCA EIC WORKING PAPER SERIES #1/2024

© IMT School for Advanced Studies Lucca

Piazza San Ponziano 6, 55100 Lucca

SCHEMI DI PAGAMENTI DILAZIONATI E CONDIZIONATI PER IL RIMBORSO DI TERAPIE AVANZATE ONE-SHOT¹

Federico Nutarelli, Massimo Riccaboni
Scuola IMT Alti Studi Lucca

11 Novembre 2024

Abstract

Le terapie avanzate rappresentano un cambiamento paradigmatico in grado di offrire soluzioni potenzialmente curative per patologie gravi attraverso una singola somministrazione. Il cambio di paradigma comporta tuttavia sfide inedite per l'attuale modello di accesso e rimborso dei farmaci, sviluppato per la gestione delle terapie convenzionali con rimborsi che avvengono tipicamente in concomitanza con l'erogazione delle terapie. In questo lavoro identifichiamo le principali determinanti del cambio di paradigma e proponiamo un nuovo modello di rimborso per le terapie avanzate. Il modello proposto si basa sul ricorso a *managed entry agreement* per la gestione dell'incertezza del pagatore, basati su pagamenti condizionati e dilazionati. Si stima il possibile impatto di spesa di tali pagamenti differiti attraverso un esercizio di *horizon scanning*. In conclusione, si propone l'attivazione di un fondo dedicato finalizzato a consentire il tempestivo accesso alle terapie avanzate, garantendo al contempo la sostenibilità dell'impatto sulla spesa farmaceutica.

¹ Il presente contributo si basa in parte su Nutarelli, Riccaboni, Van Dick (2024), *Advanced Therapy Medicinal Products: Pricing and Reimbursement Challenges and Potential Solutions*, mimeo. Lo studio è stato realizzato con il contributo non condizionante di #VITA.

Premessa

Il rimborso delle terapie avanzate pone alle agenzie regolatorie sfide inedite, riconducibili principalmente alle caratteristiche distintive di queste terapie (Overbeeke et al. 2021; Michelsen et al. 2020). A fronte di numerose terapie avanzate (*Advanced Medicine Therapy Products, ATMP*) che avevano ricevuto parere favorevole dalla *European Medicines Agency* (Iglesias-Lopez, Agusti, et al. 2021; Garcia-González et al. 2021), solo un numero limitato di ATMP è stato rimborsato con successo dalle principali agenzie regolatorie europee (Hatzikou et al., 2020, ATMP Forum, 2023).

In primo luogo, le terapie avanzate sono tipicamente destinate a curare patologie gravi con bisogni terapeutici ampiamente insoddisfatti, che richiedono un intervento terapeutico urgente (Angelis, Naci e Hackshaw 2020; Coyle et al. 2020; Pochopien et al. 2021). Di conseguenza, le evidenze a sostegno dell'efficacia e sicurezza delle terapie avanzate al momento dell'immissione in commercio sono spesso basate su studi clinici di piccola scala con disegni a braccio singolo, con conseguenti limitazioni, quali le ridotte dimensioni campionarie, il breve follow-up e i possibili effetti eterogenei del trattamento.

In secondo luogo, le terapie avanzate sono caratterizzate da modalità di somministrazione uniche, che spesso richiedono la somministrazione in un'unica soluzione o *one-shot* (Jørgensen e Kefalas 2021) con esiti curativi o potenzialmente curativi di lungo periodo. Tuttavia, questo approccio a somministrazione *one-shot* implica un rilevante impatto finanziario immediato a fronte di benefici la cui portata si manifesterà progressivamente nel corso del tempo. Il prezzo di queste terapie *one-shot*, tipicamente compreso tra circa 300.000 e quasi 2 milioni di euro, appare molto elevato in ragione della manifestazione temporale della spesa anticipata rispetto ad altre terapie i cui costi complessivi si manifestano gradualmente nel tempo (Ronco et al. 2021). I costi elevati ad occorrenza certa e immediata e l'incertezza rispetto al perdurare degli effetti terapeutici nel tempo oscacolano l'adozione delle terapie *one-shot* e di conseguenza l'accesso dei pazienti a questi prodotti terapeutici trasformativi (Jørgensen e Kefalas 2021) creando effetti distorsivi indesiderati nell'accesso ai trattamenti in ragione esclusivamente della diverse modalità di somministrazione dei trattamenti e alle conseguenti differenze nella distribuzione temporale dei flussi finanziari.

Ulteriori ostacoli che impediscono il tempestivo accesso al mercato dei farmaci ATMP sono rappresentati dai requisiti infrastrutturali e dalle incertezze sui protocolli di somministrazione (Overdose e Kefalas 2021).

A fronte dell'elevato numero di terapie avanzate attualmente in fase di sviluppo e del previsto lancio di numerosi trattamenti *one-shot* (o potenzialmente *one-shot*) occorre pertanto identificare opportuni modelli di rimborso atti a garantirne la sostenibilità economico-finanziaria ed il tempestivo accesso alle terapie avanzate da parte dei pazienti.

Il presente documento illustra la proposta di un modello per la realizzazione di schemi di pagamento condizionato al risultato (*outcome based annuity payment model*) per la rimborsabilità delle terapie avanzate ad erogazione *one shot*, o potenzialmente *one shot*, curative o trasformative della storia clinica dei pazienti.

Il modello rappresenta il quadro teorico di riferimento per la definizione delle caratteristiche contrattuali per l'accesso alla rimborsabilità delle ATMP tra cui in particolare:

- un metodo per la determinazione dei pagamenti differiti oltre l'anno finanziario;
- i termini e i criteri per la determinazione dei pagamenti condizionati in funzione dei benefici attesi;
- le modalità di valorizzazione dei risparmi attesi e generati per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Nella parte conclusiva del documento si procede inoltre a proporre l'istituzione di un fondo dedicato alle ATMP provvedendo a determinarne la possibile dotazione sulla base di un esercizio di *horizon scanning*.

Introduzione

Nel recente passato, la crescente pressione dell'innovazione sulla spesa farmaceutica e l'arrivo di trattamenti innovativi e ad alto costo hanno indotto le agenzie regolatorie e le imprese farmaceutiche a fare sempre più affidamento su modelli di *Managed Entry Agreement* (MEA) (Pani e Becker 2021; Ronco et al. 2021). In particolare, l'avvento delle terapie avanzate (*Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP*) ha dato vita ad un recente dibattito su come combinare accordi basati sulle prestazioni e schemi di pagamento rateizzato (*annuity payments*) in MEA innovativi per conciliare la somministrazione *one-shot* di molte ATMP con i potenziali benefici di lungo termine delle terapie (Dabbous et al. 2020). In questo contesto, Hanna et al. (2018) identificano gli accordi tra produttori e pagatori basati sui risultati clinici, potenzialmente comprendenti pagamenti rateizzati condizionati ai risultati, come necessari per affrontare la significativa incertezza incrementale associata alle terapie avanzate rispetto alle terapie convenzionali. In questo ambito, occorre pertanto sviluppare un quadro di riferimento teorico per l'identificazione e l'utilizzo di MEA basati sui risultati, nonché le modalità di determinazione dei pagamenti condizionati.

Constatato che le terapie avanzate possono fornire benefici per l'intera vita del paziente, talvolta in sostituzione di trattamenti per patologie croniche di lungo termine con potenziali risparmi per il SSN, al fine di non determinare distorsioni legate alla diversa manifestazione temporale dei flussi di pagamento, sarebbe opportuno distribuire l'impatto sul bilancio delle spese associate agli ATMP su di un arco temporale comparabile a quello delle più tradizionali terapie ad erogazione diluita nel tempo. Tuttavia, gli standard di rendicontazione finanziaria e la maggior parte dei regolamenti di contabilità pubblica classificano i farmaci nella spesa corrente come beni di consumo, non ammortizzabili su più anni (Dabbous et al. 2021). Recentemente sono stati introdotti modelli di pagamento *outcome based* per far fronte all'elevata incertezza sui benefici a lungo termine delle terapie avanzate. I pagamenti differiti, in particolare, sono particolarmente adatti per il rimborso di terapie ad erogazione *one-shot* potenzialmente curative. Tuttavia, in molti casi le soluzioni adottate non considerano tutti i rischi elencati da Grutters et al. (2015) e si risolvono nella definizione di scontistiche confidenziali.

Certamente, non sempre è necessario ricorrere a MEA complessi. In particolare il rapporto tra la prevalenza e l'incidenza nell'ambito terapeutico di riferimento delle terapie avanzate rappresenta un fattore di primaria rilevanza per l'identificazione dei modelli di rimborso più appropriati.

Nell'analisi seguente ci concentreremo su di un sottoinsieme di terapie avanzate che si caratterizzano per la co-presenza di tre fattori:

- somministrazione in modalità *one-shot* con conseguente manifestazione immediata dei costi di terapia e potenziali benefici di lungo termine;
- esiti curativi o trasformativi della storia clinica dei pazienti ed elevata incertezza in fase di accesso al rimborso;
- elevato rapporto tra prevalenza ed incidenza.

Le ragioni di questa scelta derivano dalla necessità in questi casi di ricorrere a modelli di pagamento condizionati e differiti nel tempo, che combinano le caratteristiche di schemi di rimborso del tipo *success fee*, *payment at result* o *annuity payment*.

Strategie di gestione dell'incertezza associata agli ATMP one-shot per patologie ad elevata prevalenza

Avendo delineato nella sessione precedente il profilo di incertezza specifico degli ATMP *one shot* occorre identificare gli strumenti più idonei per gestire tale incertezza. In particolare data la necessità di utilizzare i MEA quale strumento elettivo per affrontare l'incertezza nel *Health Technology Assessment* (HTA), rimane da chiedersi quale sia il modello di rimborso più idoneo per le terapie avanzate. La scelta del MEA più idoneo si basa sull'analisi del rischio applicata alle ATMP.

Il problema della selezione del MEA più appropriato per le terapie *one-shot* sarà affrontato prendendo a riferimento il modello di analisi del rischio sviluppato da Grimm et al. (2017) per conto del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). In questa sezione, si illustra un modello semplificato ispirato a Grimm et al. (2017). L'obiettivo è quello di mostrare le ragioni per cui i pagamenti differiti e gli schemi di pagamento a risultato rappresentano soluzioni idonee per far fronte al profilo di incertezza specifico delle ATMP *one-shot*. Il quadro concettuale delineato da Grimm et al. (2017) si basa su tre misure di incertezza note in letteratura come

- *Payer Uncertainty Burden* (PUB);
- *Payer Strategy Burden* (PSB);
- *Payer Strategy and Uncertainty Burden* (P-SUB).

Queste misure possono essere ricavate dalle tradizionali analisi di costo-efficacia utilizzate nella valutazione delle tecnologie dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dalle altre agenzie regolatorie. Il PUB rappresenta il rischio decisionale legato alla probabilità di prendere una decisione sbagliata sulla base delle evidenze attuali e al costo implicato da tale decisione sbagliata. Il PSB è specifico per la strategia e cattura il rischio di abbandonare le opzioni terapeutiche attualmente in uso a favore di una strategia non ottimale. Il P-SUB è la somma delle due fonti di incertezza (PUB e PSB).

Matematicamente, il PUB equivale al valore atteso che si ottiene in condizioni di informazione perfetta (*Expected Value of Perfect Information, EVPI*) ed è definito come segue:

$$PUB = EVPI = [E_{\theta}\{max_d NB(d,\theta)\} - max_d E_{\theta}\{NB(d,\theta)\}] \geq 0$$

dove $NB(d,\theta)$ è la funzione di beneficio netto, d indicizza le strategie (tecnologie) in un qualche insieme D , e θ è un vettore di parametri incerti del modello (forniti dall'analisi di sensitività probabilistica).

Il PSB è definito come:

$$PSB(d') = [max_d E_{\theta}\{NB(d,\theta)\} - E_{\theta}\{NB(d',\theta)\}] > 0$$

dove d' è una strategia che si prevede sia subottimale dal punto di vista dei costi sulla base delle evidenze attuali. Per la strategia costo-efficace d^* , il PSB(d^*) è uguale a zero.

Il risultato dell'analisi di sensitività probabilistica che accompagna i modelli di costo-utilità o costo-efficacia mostra la possibile variazione dei livelli di costo-efficacia del trattamento a fronte di variazioni nei parametri del modello adottato (θ).

La Figura 1 rappresenta il grafico del rapporto costo-efficacia incrementale di un'ipotetica terapia one-shot. Nel grafico la distanza verticale di un punto nel piano del costo-efficacia dalla linea che rappresenta la soglia di disponibilità a pagare (*willingness to pay*) identifica il contributo al P-SUB di quella osservazione. Il P-SUB complessivo si ottiene sommando le distanze verticali di tutti i punti.

Consideriamo, per semplicità, il caso di un unico trattamento con un tracciato di *Probabilistic Sensitivity Analysis* (PSA) lineare rappresentato in Figura 1. Si tratta ovviamente di una rappresentazione semplificata che tuttavia permette di poter meglio osservare l'impatto differenziale associabile alla natura *one-shot* di molte terapie avanzate.

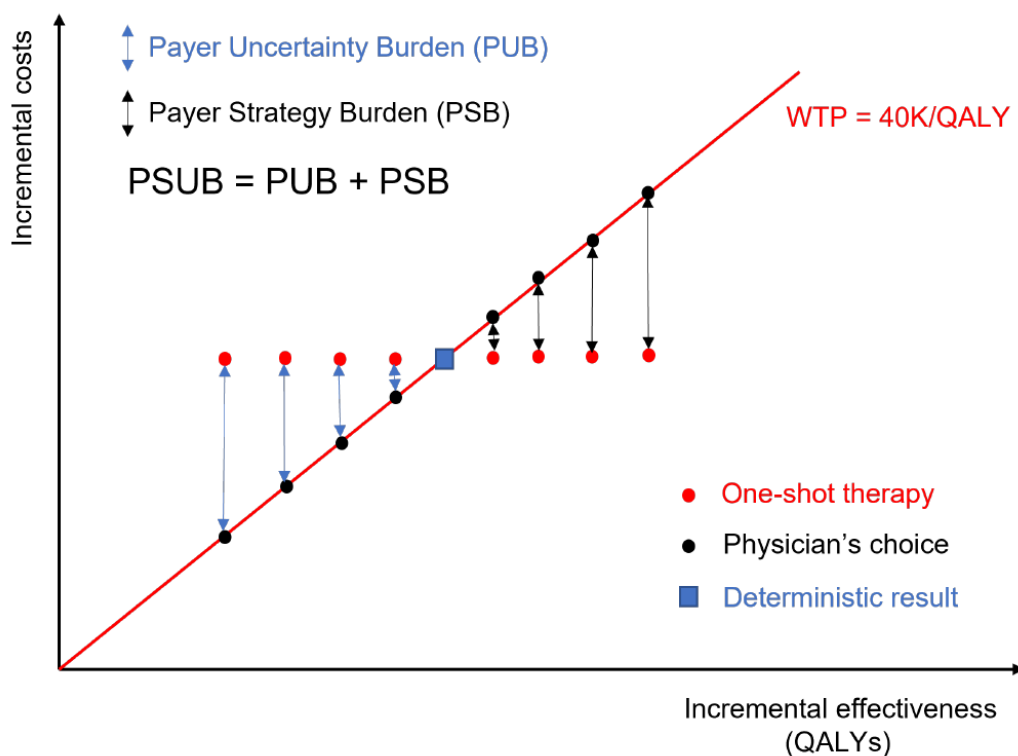


Figura 1. Caso ipotetico di PSA comparata di una terapia standard rispetto ad una analoga terapia avanzata one-shot. Nel caso della terapia *one-shot* si osserva una rotazione della PSA con un corrispondente maggior livello di Payer Strategy & Uncertainty Burden (P-SUB).

In questo caso ipotetico, il costo incrementale delle diverse istanze del PSA aumenta linearmente con l'efficacia incrementale alla soglia selezionata.

Ad esempio, consideriamo una versione semplificata del trattamento di cui in Figura 1. Potrebbe trattarsi di una terapia che viene somministrata regolarmente ai pazienti finché ne traggono beneficio (ad esempio fino a progressione). Ora, consideriamo lo scenario ipotetico in cui la stessa terapia diventi disponibile in versione *one shot* con la stessa costo-efficacia media. L'unica differenza tra i due trattamenti in questo caso ipotetico è che la terapia avanzata sarà somministrata in unica soluzione (*one-shot*). Variando esclusivamente la

modalità di somministrazione tra i parametri del vettore θ del modello si ottiene un maggior grado di P-SUB. Le terapie *one shot* infatti comportano un maggior grado di indipendenza tra il costo incrementale della terapia, che in larga parte si manifesta in egual misura per i pazienti all'atto della somministrazione, e l'efficacia incrementale che può variare in relazione al variare della durata dei benefici attesi.

A fronte di un maggiore P-SUB derivante dalla natura one-shot delle terapie, è opportuno valutare l'utilizzo di *Managed Entry Agreements* (MEA) per meglio gestire il profilo di rischio specifico ed addizionale delle terapie *one-shot*. Nella Figura 2, mostriamo l'effetto di uno schema di pagamento semplice, in cui si prevedono pagamenti condizionati del tipo *success fee* in funzione del raggiungimento da parte dei pazienti di una certa soglia di efficacia incrementale. A titolo esemplificativo, si può immaginare il caso in cui una semplice misura di sopravvivenza del paziente catturi l'efficacia incrementale della terapia avanzata, e i pagamenti condizionati siano erogati solo se i pazienti sono ancora in vita negli anni successivi al trattamento. Assumendo la neutralità del MEA in termini di costo per Quality-Adjusted Life Year (QALY), la Figura 2 rivela come l'adozione di un MEA del tipo *payment at result* con pagamenti differiti e condizionati agli esiti permetta di ridurre il P-SUB della terapia one-shot.

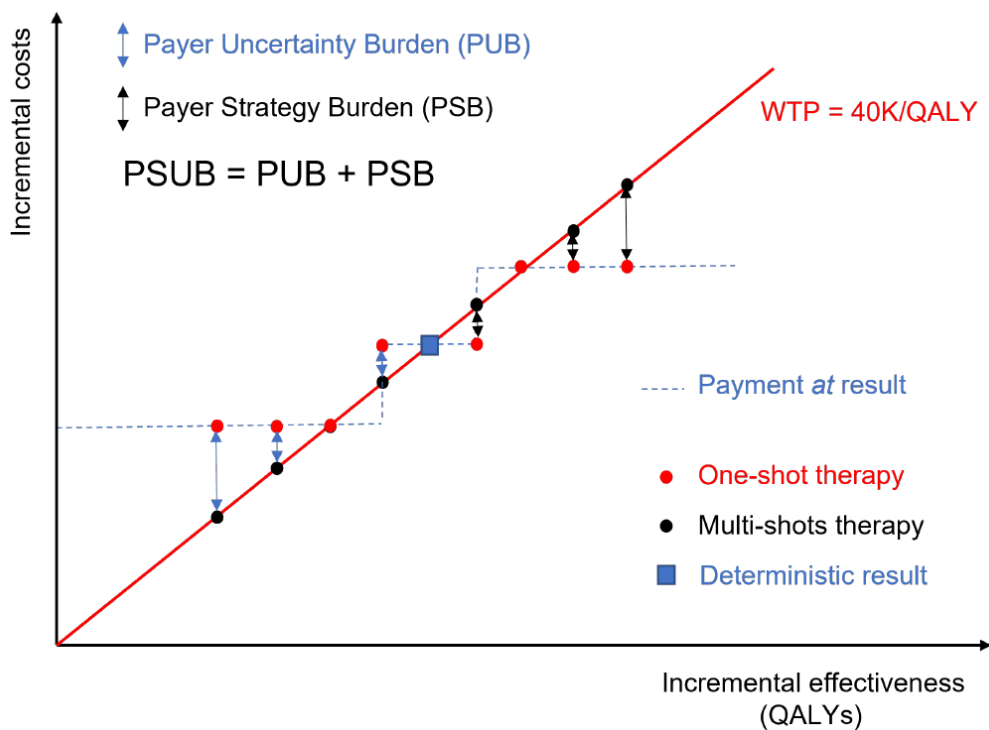


Figura 2. Impatto dell'adozione di uno schema di *payment at result* per mitigare il P-SUB di una terapia avanzata *one-shot*.

Anche se l'esempio fa volutamente riferimento ad una versione stilizzata e semplificata dell'analisi di costo efficacia di una terapia avanzata, esso permette tuttavia di mostrare l'utilità del quadro di analisi del rischio sviluppato originariamente da Grimm et al. (2017) per evidenziare i vantaggi derivanti dall'utilizzo di opportuni MEA per la gestione dell'incertezza associata agli ATMP *one-shot*. Inoltre, questa analisi fornisce il quadro teorico di riferimento

a supporto del ricorso pervasivo ai MEA con pagamenti differiti da parte delle agenzie regolatorie europee per garantire la rimborsabilità delle terapie avanzate.

Nell'analisi seguente mostreremo come utilizzare il metodo proposto da Grimm et al. (2017) nel corso dell'analisi HTA di costo efficacia per determinare l'entità dei pagamenti condizionati associati alle terapie avanzate *one-shot*. Successivamente, analizzeremo i parametri che guidano l'incertezza decisionale eseguendo l'analisi del valore atteso dell'informazione perfetta (EVPI), come descritta in Strong, Oakley e Brennan (2014). La seconda parte dell'analisi consiste nel simulare l'impatto dei MEA proposti. A tal fine, è possibile ristimare i modelli di costo-efficacia con e senza MEA.

Prima di illustrare le modalità di applicazione del metodo proposto per la determinazione dei MEA occorre distinguere tra le diverse tipologie di ATMP in funzione del rapporto tra incidenza e prevalenza delle patologie ed altre caratteristiche che possono risultare utili al fine dell'attuazione di specifici modelli di pagamento condizionato. Ci addentreremo poi nella parte metodologica, descrivendo in dettaglio i sistemi di pagamento con riferimento a un caso studio. Nel caso studio illustreremo l'applicazione del modello di Grimm et al. (2017) per l'analisi del rischio associato all'*health technology assessment*. Questo approccio permette di determinare l'onere del rischio associato al problema decisionale del soggetto pagatore. Il problema decisionale nella nostra impostazione consiste nel determinare quale degli schemi di pagamento debba essere considerato ottimale per la gestione dell'incertezza specifica delle terapie avanzate.

Il ruolo della prevalenza e dell'incidenza nella scelta del modello di rimborso delle terapie avanzate one-shot

La prevalenza e l'incidenza della popolazione target delle terapie avanzate condizionano la scelta dei modelli di rimborso. Il rilievo delle caratteristiche della popolazione target delle terapie avanzate deriva in primo luogo dall'esigenza di adattare gli schemi finanziari in modo specifico alle ATMP. Questa necessità discende dal diverso impatto finanziario che i vari ATMP avranno nel tempo sulla spesa farmaceutica, nonché dalle diverse opportunità di attingere a precedenti analisi come ad esempio le curve Kaplan-Meier.

Per il sistema sanitario, il numero totale di pazienti da trattare nell'arco di una generazione con una terapia curativa è costituito da una popolazione iniziale prevalente e da una variazione annuale basata sull'incidenza che cresce nel tempo in ragione delle nuove diagnosi secondo un fattore g . La principale distinzione tra le ATMP ad elevato rapporto prevalenza/incidenza (*prevalence dominant* - PD) e ATMP ad elevata incidenza (*incidence dominant* - ID) risiede nel diverso rapporto tra il backlog di pazienti già diagnosticati (prevalenza) rispetto al flusso di nuove diagnosi nel corso del tempo (incidenza). La prevalenza e l'incidenza impattano sulla manifestazione temporale del budget impact e sui flussi finanziari implicati (Noordzij et al. 2010). La Tabella 1 fornisce una panoramica dell'incidenza e della prevalenza di alcuni ATMP.

Terapia Avanzata	Indicazione	Prevalenza	Incidenza	Durata dell'effetto
Strimvelis	ADA-SCID	1-9/1000000	1-5/1000000	7 anni di sopravvivenza libera da intervento (8-12)
Kymriah	B-cell ALL	1-5/100000	1-3/100.000	24 mesi di sopravvivenza globale
Kymriah	DLBCL	4-13/100000	3-6/100.000	18 mesi di sopravvivenza globale
Yescarta	DLBCL	4-13/100000	3-6/100.000	18 mesi di sopravvivenza globale
Yescarta	PMBCL	0,1-2/100000	0,4/1000000	18 mesi di sopravvivenza globale
Luxturna	RP	0,4-2/100000	0,01-0,4/1000000	4 anni di miglioramento del punteggio MLMT
Luxturna	LCA	1-5/1000000	NR	4 anni di miglioramento del punteggio MLMT
Zynteglo	TDT	1-2/100000	1/100000	4,3 anni di indipendenza trasfusionale
Zolgensma	SMA	10-20/1000000	1-2/10000	4,3 anni di sopravvivenza libera da eventi

Tabella 1: Incidenza e prevalenza stimata per alcune terapie avanzate

Legenda: ADA-SCID, Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; RP, retinitis pigmentosa; LCA, Leber's congenital amaurosis; TDT, transfusion-dependent β -thalassaemia; SMA, spinal muscular atrophy; NR, not reported; MLMT, multi-luminance mobility test.

La necessità di regimi di pagamento distinti per i farmaci ad alto rapporto prevalenza/incidenza deriva da diversi fattori chiave. In primo luogo, e soprattutto, l'impatto sul bilancio varia in modo significativo per le due tipologie di terapie avanzate. Negli scenari in cui la prevalenza domina (*prevalence dominant* - PD), l'impiego di soluzioni di pagamento dilazionato consente una distribuzione più uniforme dei flussi del pagamento nel tempo, nel rispetto di vincoli di bilancio predefiniti. Viceversa, nel caso dei farmaci per indicazioni con elevata incidenza (*incidence dominant* - ID), per i quali il numero dei pazienti da trattare al lancio non è elevato, il ricorso a schemi di pagamento differito non modifica in termini significativi il flusso di uscite nel tempo e non risulta pertanto necessario al fine del rispetto del vincolo di spesa. Le diverse implicazioni di bilancio dei farmaci PD e ID si possono facilmente cogliere con l'ausilio di un semplice esempio. Consideriamo due patologie con lo stesso numero totale di pazienti da trattare: la prima patologia del tipo PD ha 1000 pazienti prevalenti e una incidenza costante di 100 pazienti all'anno, mentre la seconda del tipo ID non ha pazienti incidenti ma ha il doppio

di pazienti incidenti anno (200 anziché 100). Supponiamo che il costo della terapia sia il medesimo e il vincolo di spesa si collochi al costo del trattamento per 300 pazienti all'anno.

CASO PD	Prevalenti					Incidenti									
Anno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Pazienti	1000	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100				
annuities prevalenti	200	200	200	200	200										
annuities incidenti anno 1	20	20	20	20	20										
annuities incidenti anno 2		20	20	20	20	20									
annuities incidenti anno 3			20	20	20	20	20								
annuities incidenti anno 4				20	20	20	20	20							
annuities incidenti anno 5					20	20	20	20	20						
annuities incidenti anno 6						20	20	20	20	20					
annuities incidenti anno 7							20	20	20	20	20				
annuities incidenti anno 8								20	20	20	20	20			
annuities incidenti anno 9									20	20	20	20	20		
annuities incidenti anno 10										20	20	20	20	20	
Totale annuities	0	220	240	260	280	300	100	100	100	100	100	80	60	40	20

CASO ID	Prevalenti					Incidenti									
Anno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Pazienti	0	200	200	200	200	200	200	200	200	200					
annuities prevalenti	0	0	0	0	0										
annuities incidenti anno 1	40	40	40	40	40										
annuities incidenti anno 2		40	40	40	40	40									
annuities incidenti anno 3			40	40	40	40	40								
annuities incidenti anno 4				40	40	40	40	40							
annuities incidenti anno 5					40	40	40	40	40						
annuities incidenti anno 6						40	40	40	40	40					
annuities incidenti anno 7							40	40	40	40	40				
annuities incidenti anno 8								40	40	40	40	40			
annuities incidenti anno 9									40	40	40	40	40		
annuities incidenti anno 10										40	40	40	40	40	
Totale annuities	0	40	80	120	160	200	200	200	200	200	200	160	120	80	40

Tabella 2: I risultati di una simulazione che illustra l'impatto sul budget di una terapia avanzata ad elevata prevalenza/bassa incidenza (*Prevalence Driven*, PD) e di un farmaco a bassa prevalenza/elevata incidenza (*Incidence driven*, ID). La tabella mostra l'efficacia di uno schema di pagamento dilazionato (*annuity*) nel mitigare l'impatto sul budget di un farmaco PD, mentre l'adozione dello stesso schema non appare necessario nel secondo caso per il rispetto del vincolo di spesa supposto uguale a 300.

Nel nostro esempio, assumiamo per semplicità che l'incidenza rimanga costante nel tempo e che - secondo il nostro quadro di riferimento - la terapia sia del tipo *one-shot*. In questo semplice caso, l'impatto sul fondo (*Budget Impact* - BI) dei pagamenti (*Annuity* - A) dipende

dall'incidenza e dalla prevalenza negli anni (t) del periodo di dilazione dei pagamenti iniziale ($t \leq n$) ed è rappresentato dalla somma dei pagamenti differiti per i pazienti prevalenti al primo anno e dei pazienti incidenti. Nel caso PD si vede come il differimento dei pagamenti per la popolazione prevalente permette di distribuire nel tempo la spesa, evitando il picco di uscite che si manifesterebbe al lancio in assenza di *annuity payments*. Infatti, in assenza di una opportuna dilazione dei pagamenti la spesa iniziale (1000) si collocherebbe ben al di sopra del vincolo di spesa posto a 300.

In questo caso, modificando opportunamente il periodo di differimento dei pagamenti, è sempre possibile garantire il rispetto del vincolo di budget (dotazione di un eventuale fondo dedicato al rimborso degli ATMP "Fondo ATMP"). Viceversa nel caso ID il ricorso a schemi di pagamento differito non è diremente poiché l'assenza di una significativa popolazione prevalente e la concomitante alta incidenza determinano solamente un differimento della spesa nel tempo che tuttavia resterebbe sempre ben al di sotto del vincolo di spesa (300).

In entrambi i casi il maggior impatto sul Fondo ATMP si verifica nel periodo di differimento della spesa (primi 5 anni nel nostro caso), per poi scendere. Questo effetto dipende dalla scelta di utilizzare schemi di pagamento differiti su di un arco temporale non troppo protratto ma comunque utile a raccogliere evidenze che permettano di ridurre l'incertezza sugli esiti dei trattamenti erogati.

Ovviamente questo semplice principio, ovvero la necessità e l'opportunità di ricorrere a schemi di pagamento differito nel caso di terapie avanzate one shot per trattare patologie con elevato rapporto prevalenza/incidenza, resta valido in situazioni più complesse in cui il numero di pazienti incidenti varia nel tempo e si adotta un opportuno tasso di sconto per i pagamenti differiti.

Una seconda ragione della necessità di schemi di pagamento diversi per terapie avanzate di tipo PD e ID è legato alla diversa natura del rischio decisionale. Le terapie ID in genere affrontano condizioni di pericolo di vita immediato, con curve di Kaplan-Meier più brevi ed esiti dei trattamenti di facile misurazione (ad esempio, morte o progressione). Viceversa, le terapie per patologie del tipo PD presentano tipicamente curve di Kaplan-Meier più lunghe e richiedono valutazioni degli esiti dei trattamenti più complesse. Pertanto, la maggiore incertezza associata alle terapie PD suggerisce l'impiego di opportuni MEA. Le analisi di sensitività probabilistica sottolineano ulteriormente l'importanza di un orizzonte temporale lifetime per le terapie avanzate one-shot per patologie del tipo PD, in quanto le variazioni della sopravvivenza dei pazienti hanno un impatto diretto sulle valutazioni di costo-efficacia (ad esempio in termini di ICER per QALY).

Infine, i profili di rischio associati ai farmaci PD e ID differiscono in modo significativo. In particolare, l'introduzione di ATMP in un mercato già servito da terapie efficaci introduce una sfida strategica, in quanto le terapie esistenti costituiscono lo *standard of care* rispetto al quale le ATMP saranno valutate. Nel caso delle terapie ID, l'aspettativa di un aumento della popolazione di pazienti in futuro è aggravata spesso dalla presenza di trattamenti efficaci già esistenti. Questo scenario introduce un ulteriore livello di rischio per le terapie ID, caratterizzato dalla necessità immediata di affrontare il PSB. Lo schema di pagamento per i farmaci ID dovrebbe, quindi, concentrarsi più strettamente sulla mitigazione del PSB. Al contrario, nello scenario PD, il livello di unmet need è tipicamente più elevato. Questo contesto riduce il rischio associato ai farmaci per la PD, in quanto l'assenza di trattamenti efficaci implica un panorama potenzialmente meno competitivo per l'introduzione di nuove terapie.

Nel complesso quindi si ritiene che l'accesso al Fondo ATMP vada definito in relazione al profilo di prevalenza delle patologie e della natura one-shot potenzialmente curativa delle terapie avanzate, come illustrato nei paragrafi precedenti. Nella successive due sessioni entreremo nel dettaglio dell'analisi dei fattori rilevanti per la determinazione dei pagamenti dilazionati e condizionati fornendo un esempio concreto di implementazione del meccanismo.

Un quadro teorico di riferimento per la definizione dei modelli di rimborso degli ATMP

In questa sezione si illustrano le modalità di selezione degli schemi di pagamento più appropriati per le terapie avanzate one-shot.

Una prima decisione riguarda la durata ottimale degli schemi di pagamento condizionato. Sebbene sarebbe teoricamente auspicabile adottare uno schema di pagamento che copra tutti gli sviluppi futuri nell'ambito delle terapie avanzate, diverse ragioni pratiche sconsigliano una tale impostazione. Ad esempio, il monitoraggio dei pazienti per lunghi periodi è subordinato al corretto aggiornamento dei registri pazienti, che spesso comporta rilevanti oneri amministrativi e potenziali errori di misura. Inoltre, il vantaggio finanziario di adottare sistemi di pagamento condizionato di lungo periodo su orizzonti *lifetime* sarebbe complessivamente ridotto se raffrontato ai costi di implementazione dei MEA.

Un secondo aspetto rilevante riguarda l'eventuale ricorso ad *annuity payments*. Nella sezione precedente abbiamo chiarito come la necessità di differire la spesa per le terapie avanzate *one-shot* si manifesti in particolare nel caso di patologie PD poiché in questo caso la spesa *one-shot* per paziente si traduce in un picco di spesa aggregata in concomitanza del lancio, quando tipicamente è ancora elevato il livello di incertezza sull'efficacia della terapia nel *real world*. Se nel caso delle terapie avanzate del tipo PD è opportuno adottare schemi di pagamento differito condizionato agli esiti mentre nel caso delle terapie di tipo ID si può ricorrere a più convenzionali schemi di *payment by result* per la gestione dell'incertezza su orizzonti temporali più brevi, tendenzialmente infra-annuali.

In particolare, per le terapie avanzate di tipo PD prevediamo di quantificare la "durata ottimale" dello schema di pagamento stimando innanzitutto il prezzo della terapia avanzata one shot e identificando il costo medio annuo delle terapie attualmente in uso nei medesimi setting terapeutici. In tal modo si può determinare il periodo medio di rimborso ipotizzando rate omogenee. Sfruttando i dati di Evaluate Pharma, stimiamo che il costo medio atteso di una terapia avanzata one-shot sia di circa 1,34 milioni di dollari. Questa stima è in linea con Coquerelle et al. (2019) e Cook et al. (2020). Il costo medio annuo delle terapie in uso nei medesimi setting terapeutici è stimato essere nell'ordine di 240-250 mila dollari (in linea con Makurvet, 2021). Di conseguenza, se si ipotizza di distribuire in modo omogeneo il costo della terapia avanzata nel tempo si potrebbero utilizzare pagamenti condizionati su di un orizzonte variabile tra 4 a 5 anni.

Il design del MEA dipende inoltre dai fattori che contribuiscono alla riduzione dell'incertezza. I fattori principali sono riconducibili alla produzione di dati del mondo reale (*real world data*, RWD) in aggiunta al semplice trascorrere del tempo. Quest'ultimo implica una riduzione inevitabile dell'incertezza. Se il prodotto è già stato lanciato, ad esempio da un anno, si disporrà inevitabilmente di maggiori informazioni sulla sua efficacia sulla popolazione di

interesse, indipendentemente dalla produzione di misure basate sulla RWD. Tenendo conto di queste informazioni aggiuntive derivanti dal passare del tempo, l'Agenzia ha l'opportunità di intraprendere azioni (ad esempio, rinegoziare il contratto) in caso di scostamenti significativi tra l'efficacia attesa e quella osservata o in presenza di altre variazioni rilevanti del contesto di riferimento. Se ulteriori misure non vengono adottate, l'Agenzia accetta (implicitamente) che le evidenze raccolte siano in linea con le aspettative che hanno comportato una data valorizzazione del farmaco al lancio (ad esempio, che l'*overall survival* si sviluppi in linea con la Kaplan-Meier prevista nella fase iniziale di analisi HTA).

Un'altra possibilità è che vengano prodotte misure di RWD, ad esempio con l'ausilio di registri pazienti. La RWD fornisce una potenziale riduzione dell'incertezza che si aggiunge all'inevitabile trascorrere del tempo. In pratica, tuttavia, le evidenze del mondo reale spesso sono raccolte in setting non randomizzati e controllati. Non è pacifico, in linea di principio, se i dati raccolti durante la fase clinica siano più affidabili di quelli del mondo reale. Anche se la popolazione in studio è più numerosa e variegata nel mondo reale, non è soggetta ai necessari controlli applicati durante gli studi clinici che garantiscono una corretta inferenza statistica. Ad esempio (e in modo critico), la popolazione del mondo reale non è bilanciata e spesso i dati dei registri pazienti sono parziali e incompleti. In altre parole, anche se vengono prodotti risultati reali, in linea di principio potrebbe essere necessario considerare gli ulteriori fattori di incertezza associati all'uso dei RWD. Riteniamo tuttavia che l'uso dei RWD possa essere contemplato in questo contesto ad integrazione delle altre fonti di riduzione dell'incertezza menzionate in letteratura. È importante riconoscere che l'incertezza associata alla RWD è significativamente ridotta nel contesto delle terapie avanzate di tipo *incidence dominant* (ID), laddove gli esiti sono più facilmente quantificabili. Come già detto, i farmaci ID riguardano prevalentemente pazienti con patologie terminali e l'efficacia di questi farmaci viene spesso valutata in base alla loro capacità di prolungare la vita del paziente.

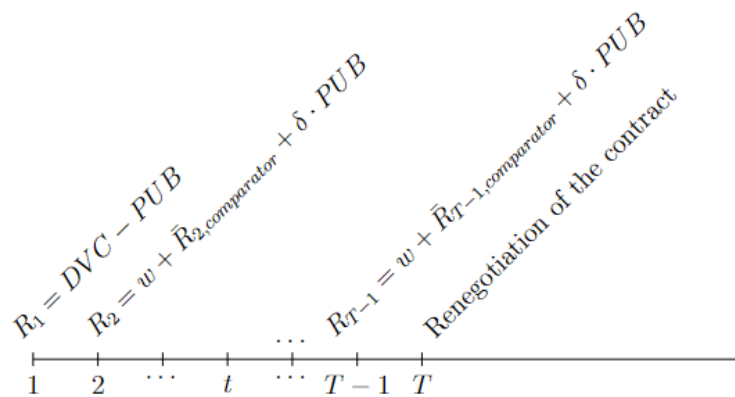
Lo schema di pagamento proposto per le terapie avanzate di tipo PD prevede l'utilizzo di pagamenti condizionati e differiti (*payment at result*). In particolare, a livello di paziente, il pagamento viene interrotto in caso di morte del paziente o a causa di fallimenti della terapia rilevabili tramite i registri (ad esempio, qualora si rendesse necessario un trapianto). Quando l'Agenzia riceva altri segnali negativi che indicano la non completa guarigione del paziente, può decidere di attendere ulteriori segnali futuri. In particolare, l'Agenzia potrebbe decidere di sospendere il pagamento della rata al momento t in cui è emerso il segnale negativo ed effettuare ulteriori controlli con modalità inizialmente concordate nel contratto. Se, dopo i controlli, si verifica il fallimento della terapia, l'Agenzia potrebbe valutare la sospensione definitiva del pagamento. In caso contrario, lo schema di pagamento procede e si dà luogo al rimborso della rata. Le esatte modalità di implementazione dello schema *payment at result* dovranno essere definite ex-ante all'atto della stesura del contratto.

Quando un farmaco ATMP viene somministrato durante le ultime fasi della vita di un paziente, l'arrivo di nuovi pazienti diagnosticati è una delle principali driver di spesa e l'attenzione si sposta dalla prevalenza dei pazienti all'incidenza dei nuovi pazienti. Di conseguenza, nella prospettiva del governo della spesa, gli schemi di pagamento basati su *annuity payments* non sono reputati idonei per le ATMP della tipologia ID. In questo contesto, l'applicazione dello schema di pagamento precedentemente descritto diventa superflua e spesso controproducente. Questa affermazione è supportata dall'analisi sviluppata nella sessione precedente, che evidenzia come schemi di pagamento differiti non permettano una corretta gestione dell'impatto sul budget. Inoltre, l'utilizzo di curve di Kaplan-Meier più brevi, sostenute

da esiti più definitivi (ad esempio, la sopravvivenza dei pazienti), rende lo schema di pagamento ideato per le terapie PD ridondante per le terapie di tipo ID.

Schema di determinazione dei pagamenti condizionali differiti per le terapie one shot di tipo PD

In questa sottosezione, proponiamo un modello di determinazione dei pagamenti differiti (*success fee*) per le terapie avanzate di tipo PD. Come discusso nella sezione precedente, lo schema di pagamento è funzionale alla gestione dell'incertezza associata alle terapie avanzate *one-shot*. Il metodo proposto si basa sulla stima del PUB proposta da Grimm et al. (2016, 2017) per quantificare l'incertezza associata all'analisi HTA. Lo schema di pagamento è così descritto:



In particolare, consideriamo un'impostazione in cui la terapia avanzata PD *one-shot* è somministrata al tempo $t = 1$ e il pagamento totale è ripartito su T periodi (sino ad un massimo di 5 anni, come discusso nella sezione precedente).

La prima rata, erogata al tempo $t = 1$ (cioè R_1 nell'immagine), è determinata in funzione del valore attuale del comparatore (*Discounted Value of the Comparator*, DVC) depurato dall'incertezza (PUB) derivante dalla natura *one-shot* della terapia avanzata rispetto al suo comparatore. A partire da $t = 2$, l'incertezza viene parzialmente risolta grazie al trascorrere del tempo e alla produzione di RWD. Quindi, da un lato, le rate successive, R_t per $t = 3, \dots, T - 1$ tengono conto della riduzione parziale dell'incertezza dovuta al tempo, recuperando una frazione costante, δ , del PUB. D'altra parte, considerano anche la risoluzione dell'incertezza dovuta alla RWD attraverso il termine w definito come

$$w = \overline{[(EO_t - RWO_t)]} + \overline{[AV_{Tot.QALY}]},$$

dove EO_t rappresenta l'*Expected Outcome* al tempo t , RWO_t il *Real World Outcome* al tempo t , e $AV_{Tot.QALY}$ il valore terapeutico aggiunto del farmaco *one-shot* (rispetto al comparatore) in termini di QALY totali. La rata al tempo t è data da:

$$R_t = w + \bar{R}_{t,comparator} + \delta \cdot PUB$$

e si compone di tre parti. La prima parte, w , rappresenta la componente condizionale del pagamento che varia in ragione della differenza tra gli *outcome* attesi e quelli osservati. Il

secondo elemento (*annuity*) serve a bilanciare lo sviluppo temporale della spesa per terapie avanzate one-shot a quello delle corrispondenti terapie a somministrazione continuativa nel tempo. Infine il terzo elemento è associato alla risoluzione dell'incertezza nel tempo secondo un fattore δ che si assume costante e pari a $1/T$.

La modulazione continua attraverso il fattore w è fattibile, soprattutto perché le terapie PD richiedono in genere un monitoraggio continuo della RWD tramite registri. Questi dati possono essere rigorosamente confrontati con gli *expected outcomes* derivabili dal modello HTA e dall'estrapolazione delle curve Kaplan-Meier, per verificare i guadagni di *Overall Survival* (OS) per i pazienti in trattamento con terapie avanzate PD. Infatti, sebbene le curve di Kaplan-Meier più lunghe richiedano una fase di aggiustamento prolungata, alla fine producono prove sempre più solide nel medio-lungo termine. I guadagni attesi di QALY dei pazienti trattati con terapie PD vanno confrontati con gli effettivi esiti che possono essere monitorati attraverso i registri pazienti. Tali approfondimenti sono fondamentali per determinare i pagamenti delle rate e guidare in seguito la fase di rinegoziazione dei contratti.

Si noti che la rata finale, R_T , riflette la presenza di un'incertezza residua (ϵ). In uno scenario ideale di arruolamento costante dei pazienti nel tempo, la differenza finanziaria tra i valori osservati a lungo termine e la configurazione delle rate sarebbe irrilevante. Tuttavia l'esigenza di limitare la durata complessiva degli schemi di pagamento condizionato può comportare un'incertezza residua. Il processo di rinegoziazione del contratto potrebbe ridurre significativamente ϵ e occuparsi del PSB in modo contestuale. Durante questo processo, il pagatore potrebbe chiedere una ridefinizione del prezzo che tenga conto dell'incertezza residua del contratto iniziale.

Infine, è fondamentale sottolineare come, nel caso delle terapie PD il PSB non sia coperto inizialmente ma successivamente nella fase di rinegoziazione. Di conseguenza, l'impresa farmaceutica accetta di fornire al cliente uno sconto significativo nel periodo iniziale in cambio di uno sconto ritardato del PSB nella fase di rinegoziazione. Questo approccio compensa il fatto che, a differenza dei farmaci ID in cui il P-SUB viene "ripagato" attraverso sconti successivi, l'azienda sconta il PUB nel primo periodo. Questo sconto è bilanciato dall'assicurazione all'azienda del P-SUB, che rappresenta il costo sostenuto dal cliente nell'optare per quella terapia rispetto a potenziali comparatori ATMP superiori che potrebbero emergere dopo la fase di rinegoziazione. In sostanza, per le terapie PD, le imprese rispondono alla necessità di uno sconto immediato sottraendo il PUB dal DVC al tasso iniziale.

Un esempio di applicazione dello schema di pagamenti condizionati e differiti per terapie avanzate *one shot* di tipo PD

Come caso di studio, in questa sezione presentiamo il risultato dello schema di pagamento proposto per il rimborso di una terapia PD. Quello di un prodotto PD rappresenta, nella nostra impostazione, un caso di studio ideale poiché molte ATMP di tipo PD sono state riconosciute come tra le più costose al mondo (Saha et al. 2021). Di conseguenza, sono sorti molti problemi nella definizione dei modelli di rimborso (Picecchi et al. 2020) ed è pertanto necessario identificare un modello di rimborso innovativo.

Il prodotto X è una terapia genica endovenosa a somministrazione one shot. Al lancio del prodotto X erano disponibili altri comparatori. Nell'analisi siamo allineati all'Agenzia Italiana del Farmaco e abbiamo preso il comparatore diretto del prodotto X identificato dall'AIFA. Inoltre, seguendo l'AIFA, considereremo un ICER/QALY di € 51.690. L'AIFA ha applicato uno sconto riservato al prodotto X come parte delle condizioni di negoziazione. I dati a nostra

disposizione derivano da uno studio dedicato il cui scopo è valutare la sicurezza e l'efficacia di X. In particolare, fornisce informazioni sulla tollerabilità, la farmacocinetica, i costi farmacodinamici e i benefici monetari del farmaco. Inoltre, l'analisi del rapporto costo-efficacia di X è stata condotta sull'arco di vita del paziente per la natura della patologia da curare. Lo studio contiene dati dettagliati su X e sui suoi comparatori in sezioni dedicate. Tra questi, i costi mensili (ospedalizzazione, cure mediche, spese di viaggio e altro) e i benefici monetari netti dei trattamenti presi in considerazione.

Le rate per il rimborso della terapia X seguono lo schema proposto per le terapie PD. In particolare, la prima rata è costruita come differenza tra il Valore Attuale Netto (VAN) del comparatore diretto e quello del PUB. Il PUB viene calcolato a partire dalle informazioni sull'*NB* di X e del comparatore disponibili in letteratura. In pratica, abbiamo calcolato separatamente gli elementi del PUB. Per ottenere $E_{\theta}\{\max_d NB(d,\theta)\}$ abbiamo prima calcolato l'*NB* massimo tra X e il suo comparatore per ogni mese. Quindi abbiamo fatto la media di quest'ultimo risultato, ottenendo $E_{\theta}\{\max_d NB(d,\theta)\}$.

In seguito, abbiamo ricavato $\max_d E_{\theta}\{NB(d,\theta)\}$ facendo prima la media delle *NB* di X e del suo comparatore e poi prendendo il massimo tra le due medie, cioè la *NB* media di X e la *NB* media del suo comparatore. Per completezza, abbiamo calcolato anche il PSB dei due trattamenti ottenendo un PUB di € 67,470 e un PSB di € 436,178.

Per calcolare il valore attuale netto (VAN) del comparatore di X, abbiamo sfruttato sia i dati disponibili sul costo mensile del comparatore sia la sopravvivenza globale (OS) associata al farmaco. Il VAN è stato ottenuto ponderando le rate mensili per l'OS stimato del comparatore di X nel mese *s* al tasso di interesse $i = 4\%$:

$$NPV_{comparator} = \frac{CF_s}{(1+i)^s},$$

dove CF_s è il flusso di cassa netto al mese *s*. L' $NPV_{comparator}$ è risultato pari a € 658.723. La prima rata è stata infine fissata a $NPV_{comparator} - PUB$, ossia € 598.723.²

Passiamo quindi al calcolo delle rate successive, R_t fino al tempo $T = 5$ anni.

R_t si ottiene come somma del costo medio annuo del comparatore e del termine *w* come descritto in precedenza. Inoltre, il termine δ PUB viene aggiunto a ciascuna rata. Come già detto, l'idea è che mentre il termine δ PUB tiene conto della risoluzione dell'incertezza (misurata dal PUB) dovuta al passare del tempo, il termine *w* si occupa della risoluzione dell'incertezza dovuta alla presenza di RWD. Nel caso in specie dal calcolo si ottengono i seguenti pagamenti differiti.

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
598723€	237112€	130126€	68054€	71794€

Ovviamente il valore reale dei pagamenti si può discostare dal valore atteso qualora i risultati osservati dovessero differire da quelli prospettati.

² Ovviamente per il calcolo si fa riferimento al prezzo disponibile in Gazzetta Ufficiale. Per ottenere il valore netto occorre sottrarre le scontistiche confidenziali.

Infine, si passa all'ultima rata R_T . In linea di principio, R_T dovrebbe corrispondere alla differenza tra il prezzo totale del prodotto X e le rate pagate fino a $T-1$. L'entità della rata finale riflette l'incertezza residua, ancora da risolvere.

Una soluzione alternativa è che le due parti si accordino per una durata più lunga del contratto, in modo da risolvere la maggior parte dell'incertezza rimanente, oppure che stabiliscano un valore forfettario per l'incertezza residua ripartendola sulle rate. La somma forfettaria dovrebbe in linea di principio essere proporzionale alla deviazione della curva di Kaplan-Meier (KM) osservata della OS del prodotto X rispetto a quella attesa.

In sintesi è pertanto possibile definire un modello di pagamenti dilazionati condizionati agli esiti osservati che permetta di allineare il prezzo effettivamente rimborsato per la terapia avanzata *one shot* agli esiti osservati con un impatto di budget in linea con quello delle terapie convenzionali.

Considerazioni finali

Il presente lavoro propone un schema di pagamento per le terapie avanzate *one-shot*. In particolare, abbiamo esaminato le principali sfide legate al rimborso dei farmaci ATMP *one-shot* insieme alle attuali tecniche di rimborso adottate nell'Unione Europea. Applicando l'analisi di rischio proposta a Grimm et al. (2016, 2017) abbiamo identificato tra i possibili MEA, la tipologia di pagamenti condizionati all'esito come la più idonea per garantire la rimborsabilità delle ATMP. L'esigenza di introdurre schemi di rimborso ad hoc deriva dall'incapacità dei MEA attualmente in uso di cogliere una parte rilevante del rischio associato alla natura *one-shot* delle terapie avanzate. Quest'ultimo si riferisce al rischio di incertezza decisionale, ovvero il rischio prendere la decisione sbagliata sulla base delle evidenze disponibili (accesso al rimborso per terapie non costo efficaci o mancato rimborso di terapie costo efficaci). Seguendo Grimm et al. (2016, 2017), abbiamo sintetizzato il rischio del decisore con una misura chiamata P-SUB che si può derivare dall'analisi HTA. Abbiamo poi identificato e trattato le due principali fonti di risoluzione dell'incertezza derivanti dal trascorrere del tempo e dalla raccolta di RWD. Come ulteriore contributo - riconoscendo la diversità dell'ambito di applicazione e delle modalità di somministrazione dei farmaci ATMP - abbiamo stabilito una distinzione tra medicinali guidati dalla prevalenza (PD) e dall'incidenza (ID) proponendo di attivare un fondo dedicato per la copertura dei pagamenti differiti delle terapie avanzate di tipo PD. Laddove l'AIFA valuti di voler ricorrere a MEA basati su pagamenti condizionati dilazionati su più anni, come strumento più idoneo per gestire l'incertezza e garantire l'accesso immediato alle terapie avanzate, la copertura dei pagamenti differiti sarà garantita da un fondo dedicato.

Infine, abbiamo applicato gli schemi di pagamento proposti a un caso reale. In particolare, il modello di pagamento per il prodotto PD X sfrutta il PUB per aumentare in modo incrementale l'ICER per QALY remunerato all'azienda, fungendo da ricompensa precauzionale per ripagare la natura *one-shot* dell'ATMP. La struttura teorica dello schema di pagamento applicato al prodotto PD X stabilisce una decisione *ex-ante* sull'importo delle rate con una ponderazione condizionale basata sugli esiti osservati nel mondo reale. Anche in questo caso, il nostro approccio presuppone che gli esiti siano osservati attraverso l'utilizzo di registri *patient level*. Pur avendo preso in considerazione le principali determinanti dei modelli di pagamento basato sul rischio dei farmaci *one-shot*, come la risoluzione dell'incertezza e la conseguente allocazione del rischio tra le parti coinvolte nel contratto, c'è spazio per modificare e adattare

i metodi proposti. Una prima valutazione attiene all'uso dei registri come strumenti di raccolta dei RWD.

Questa impostazione, tuttavia, potrebbe non risultare adeguata, poiché i registri sono incompleti per diverse ragioni (si veda, ad esempio, Wah, 2020). Di conseguenza, l'incertezza può essere solo parzialmente ridotta quando si osservano gli esiti nel mondo reale. Per quantificare tale riduzione parziale dell'incertezza, abbiamo utilizzato il PUB. In teoria, il PUB viene calcolato utilizzando misure di esito come PFS e OS (cfr. Grimm et al., 2017). In pratica, i registri dei pagatori raccolgono solo alcune di queste misure, in genere l' OS o altre proxy dello stato di salute del paziente. Pertanto, potrebbe essere ragionevole ipotizzare che, dal punto di vista del pagatore, l'unica variabile cruciale che determina l'incertezza sia quella presente nei registri. Quindi, l'incertezza rimanente per il pagatore è data dalla differenza tra il PUB reale e quello misurato tramite i registri. Tale correzione non viene effettuata nel presente lavoro e le rate sono calcolate solo con il PUB effettivo. Nelle future applicazioni del metodo si potrebbe introdurre tale correzione nel calcolo dei pagamenti differiti.

Il Fondo ATMP

Nell'immediato futuro si possono sviluppare modelli di pagamento più evoluti allentando alcune delle nostre ipotesi. Tuttavia, per garantire un accesso tempestivo alle terapie avanzate occorre identificare un fondo dedicato che permetta di dare attuazione ai modelli di rimborso sopra esposti permettendo lo sviluppo di schemi di pagamento su orizzonti temporali pluriennali, garantendo in tal modo anche la corretta contabilizzazione dell'*annuity payment at result model*. Secondo il principio di competenza finanziaria potenziata e coerentemente con un modello di *annuity payment at result* è possibile infatti che l'impegno di spesa per acquisti sia assunto nel momento in cui si perfeziona l'obbligazione giuridica, ma venga imputato agli esercizi in cui si prevede debbano essere disposti i relativi pagamenti, secondo le scadenze contrattualmente stabilite. Il Fondo ATMP permetterebbe di dare garanzia di copertura ai futuri pagamenti permettendo nel contempo il corretto monitoraggio degli esiti terapeutici e dell'andamento della spesa.

Il fondo ATMP dovrebbe avere una dotazione congrua per garantire la copertura dei pagamenti differiti. Tale fondo permetterebbe inoltre una valutazione della distribuzione dei benefici e dei potenziali risparmi su di un orizzonte pluriennale. Per la determinazione di una congrua dotazione finanziaria del fondo occorre procedere in due fasi:

- 1) nella prima fase si deve procedere alla stima dell'entità media dei pagamenti condizionati e differiti per ogni nuova indicazione rimborsata dalle ATMP di prossimo arrivo su di un orizzonte pluriennale di riferimento (2025-2030);
- 2) la seconda fase è finalizzata a valutare il numero di nuove indicazioni che potenzialmente avranno accesso al Fondo ATMP nell'arco temporale di riferimento, da stimarsi sulla base di un esercizio di *horizon scanning*.

Per la stima dell'entità media dei pagamenti condizionati differiti si è condotta un'analisi di impatto addizionale sulla spesa per indicazione (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*, ATC livello 3) dell'arrivo delle ATMP. L'analisi, sviluppata su dati Evaluate Pharma, si è avvalsa di un modello di *Causal Machine Learning* attraverso l'applicazione di tecniche di *matrix completion* (Athey et al., 2021).

Ai fini della stima si è considerato l'andamento della spesa per indicazione nel corso del periodo 2010-2024 distinguendo le indicazioni "trattate", ossia le indicazioni in cui si è assistito

all'arrivo di una ATMP dalle indicazioni di "controllo", in cui non è ancora avvenuto alcun lancio di ATMP. L'approccio adottato permette di stimare un andamento controfattuale della spesa in assenza di ATMP per la determinazione dell'*Average Treatment Effect*, ossia dell'incremento di spesa per indicazione riconducibile all'arrivo delle terapie avanzate (per ulteriori dettagli sulla metodologia adottata si veda Nutarelli e Riccaboni, 2024). L'analisi evidenzia come, nel modello con l'aggiunta di covariate per tener conto del numero di prodotti a mercato (distinti per tipologia), delle eventuali prossime genericazioni, delle pipeline e dei costi di sviluppo, si osserva un incremento significativo della spesa nei primi due anni che dovrebbe essere oggetto di differimento con schemi di pagamento condizionato e differito (Figura 4). In particolare si stima un impatto incrementale potenziale di spesa in media di 3,7 milioni per ogni nuova indicazione rimborsata. Occorre precisare che si tratta in questo caso di una stima prudenziale per eccesso della spesa addizionale che potrebbe mediamente manifestarsi nel caso in cui non si dovessero concretizzare i risparmi derivanti dal mancato pagamento di alcune annuity condizionate all'esito. L'impatto reale della spesa addizionale risulterà pertanto ridotto qualora alcuni pagamenti condizionati non dovessero avere luogo. In alternativa è possibile tarare la spesa incrementale sui dati di cui l'AIFA dispone sull'effettivo valore dei pagamenti differiti delle ATMP rimborsate.

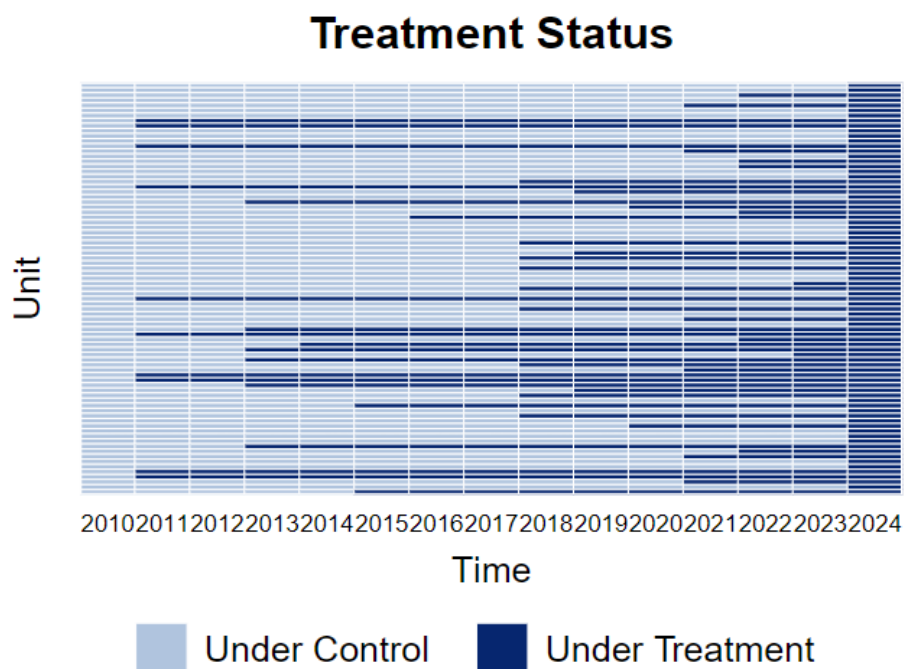


Figura 3. Rappresentazione schematica del metodo utilizzato per la stima dell'impatto medio dell'arrivo di nuove ATMP sulla spesa media per indicazione terapeutica

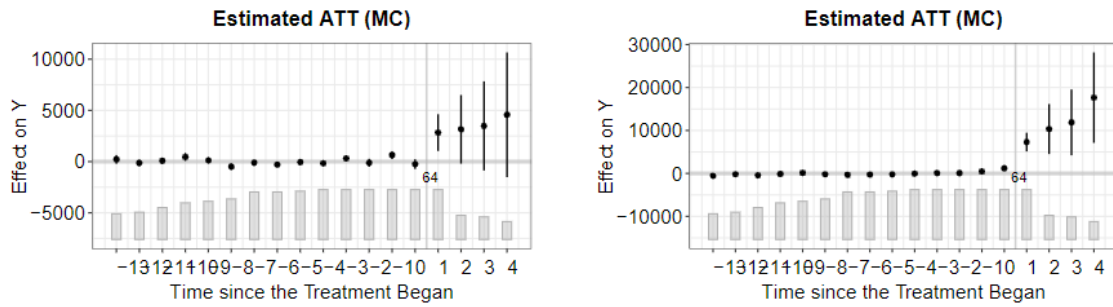


Figura 4. Impatto dell'arrivo di ATMP sulla spesa per indicazione, modello con (a destra) e senza controlli (a sinistra)

Per poter determinare l'ammontare complessivo del fondo è necessario inoltre stimare il numero di potenziali nuove indicazioni ATMP che saranno oggetto di rimborso entro il 2030. Si tratta in questo caso di un esercizio molto complesso e soggetto a notevole incertezza. Dall'analisi delle pipeline di ricerca, limitandosi a considerare le ATMP con data stimata di lancio entro il 2030 e con una probabilità di successo valutata superiore al 50% si stimano 54 possibili indicazioni approvate da parte dell'EMA (Si veda Tabella 3 in Appendice). Tale valore scenderebbe a 51 potenziali indicazioni se calcolassimo 2 anni circa dall'avvio del processo di assessment europeo alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (ATP Forum, 2023). In tal caso sarebbero da considerarsi le sole indicazioni rimborsate entro il 2028. Prendendo a riferimento il caso in cui tutti i prodotti approvati dall'EMA siano rimborsati in Italia si valuta pertanto in 200 milioni la possibile dotazione del Fondo ATMP.

Si tratta in ogni caso di una stima prudenziale per i seguenti motivi:

- 1) l'effettivo impatto incrementale di spesa potrebbe scendere in virtù di mancati pagamenti condizionati. Ci si attende infatti che le scontistiche confidenziali e i MEA abbattano sensibilmente le stime di spesa incrementale;
- 2) il numero effettivo di terapie rimborsate potrebbe risultare inferiore a quello prospettato in virtù del fatto che alcune terapie potrebbero non avere accesso al rimborso;
- 3) l'accesso al fondo potrebbe essere limitato alle sole nuove indicazioni delle ATMP prevalence driven. Si prevede infatti che l'AIFA valuti per ciascun prodotto il grado di incertezza e il MEA più idoneo per gestire tale incertezza. Solo qualora l'AIFA ritenga di voler ricorrere a schemi di pagamento differito (annuity payments) si attiverà l'accesso al fondo a garanzia dei futuri pagamenti.

Occorre tuttavia prevedere una dotazione congrua del Fondo che potrà in seguito essere adattata nel corso del tempo sulla base delle maggiori informazioni se si renderanno disponibili.

Conclusioni

Le terapie avanzate rappresentano un cambiamento paradigmatico nelle scienze mediche del XXI secolo. Tuttavia, la loro efficacia rimane molto incerta al momento del lancio. Inoltre, sono tipicamente caratterizzate da costi iniziali elevati in relazione alla modalità di somministrazione tipicamente in un'unica soluzione (*one-shot*). Queste caratteristiche uniche pongono sfide inedite per l'accesso al rimborso. Lo schema di rimborso proposto in questo studio

rappresenta una possibile soluzione per garantire un accesso tempestivo e sostenibile alle terapie avanzate. Il nostro approccio si basa su schemi di pagamento condizionato per allineare il costo delle terapie agli esiti osservati nel rispetto dei vincoli di bilancio.

Un ulteriore contributo di questo lavoro è la formalizzazione della differenza tra i farmaci ATMP in due categorie: farmaci guidati dalla prevalenza (PD) e farmaci guidati dall'incidenza (ID). Abbiamo dimostrato come questa differenziazione sia critica per quanto riguarda l'impatto sul bilancio delle due tipologie di farmaci ATMP e, di conseguenza, sottolinea la necessità di schemi di pagamento distinti per i farmaci ATMP di tipo PD e ID. Altri fattori possono guidare la scelta dei MEA più opportuni (ad esempio la disponibilità di misure di outcome clinici di facile rilevazione a cui legare gli schemi outcome-based) che compete all'AIFA.

Per le terapie PD, la nostra analisi sottolinea la necessità di pagamenti condizionati che si adattino nel tempo, tenendo conto della risoluzione dell'incertezza e della raccolta di RWD. Nel caso di queste terapie, la natura pluriennale della raccolta delle evidenze utili alla risoluzione dell'incertezza comporta l'accesso ad un fondo dedicato che permetta di far fronte ai pagamenti condizionati pluriennali. Questo approccio non solo attenua l'impatto finanziario sui bilanci sanitari, ma allinea anche le strutture di pagamento ai benefici e ai rischi a lungo termine associati alle ATMP. Il caso di studio del prodotto X illustra come può essere applicato lo schema di pagamento proposto, assicurando che le strategie finanziarie siano adeguate a conciliare i significativi costi iniziali con i potenziali benefici a lungo termine. La prima rata, in particolare, viene ricavata sottraendo il *Payer Uncertainty Burden* (PUB) dal *Discounted Value of the Comparator* (DVC), riflettendo la necessità di mitigare l'impatto finanziario iniziale pur considerando il valore terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti. I pagamenti successivi sono quindi determinati da una combinazione di spesa media annua per il comparatore, una frazione costante del PUB per tenere conto della diminuzione dell'incertezza nel tempo e aggiustamenti basati sui risultati reali rispetto a quelli attesi, consentendo una pianificazione finanziaria dinamica. Verso la fine del periodo di pagamento, si contempla l'opportunità di rinegoziare il contratto sulla base delle evidenze accumulate, adeguando l'importo finale per riflettere il valore effettivo della terapia.

La nostra ricerca ha importanti implicazioni per la definizione di schemi di rimborso innovativi e basati sulle evidenze per il rimborso dei farmaci ATMP. Questa tesi è sostenuta anche da diversi studi in letteratura (Pizevska et al. 2022; Roncoet al. 2021; Gozzo et al. 2021; Panteli et al. 2015). Per le terapie di tipo PD, le politiche dovrebbero facilitare i pagamenti rateali che possono adattarsi nel tempo, riflettendo l'evoluzione del panorama terapeutico e le implicazioni finanziarie.

Inoltre, il nostro studio promuove l'integrazione delle evidenze reali nel processo decisionale di rimborso, consentendo l'attuazione di accordi finanziari dinamici e incentrati sui risultati. Allineando le strutture di pagamento ai risultati terapeutici, i sistemi sanitari possono migliorare l'accesso alle terapie innovative, garantendo al contempo la sostenibilità finanziaria (Noone, Coffin e Pierce 2021). In conclusione, la nostra ricerca contribuisce al dialogo in corso sull'ottimizzazione delle strategie di prezzo e di rimborso dei farmaci ATMP (Eichler et al. 2022; Noone, Coffin e Pierce 2021; Fischer et al. 2023 tra gli altri). Affrontando le sfide specifiche delle ATMP, le metodologie proposte offrono un percorso per conciliare le esigenze di sostenibilità della spesa dei sistemi sanitari con il potenziale trasformativo delle terapie avanzate, come sostenuto in letteratura (Bloom et al. 2019; Kamusheva et al. 2021; Noone, Coffin e Pierce 2021).

La definizione di un Fondo dedicato permetterà inoltre di dare copertura ai pagamenti dilazionati nel pieno rispetto delle norme di contabilizzazione della spesa differita per il

rimborso condizionato agli esiti delle ATMP. La costituzione di un Fondo ATMP eliminerà pertanto la necessità di accantonare fondi a garanzia delle obbligazioni assunte per i futuri pagamenti da parte dei soggetti pagatori. Inoltre sarà possibile fornire evidenza dei risparmi derivanti dall'adozione di modelli di pagamento condizionati all'esito delle terapie.

Riferimenti bibliografici

AIFA. 2020. *Terzo report italiano sulle advanced therapy medical product*.

— 2021. *Report tecnico-scientifici per specialità medicinale*. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/report-tecnico-scientifici>.

Angelis, Aris, Huseyin Naci, and Allan Hackshaw. 2020. “Recalibrating health technology assessment methods for cell and gene therapies.” *PharmacoEconomics* 38 (12): 1297–1308.

Antonanzas, Fernando, Carmelo Juárez-Castelló, Reyes Lorente, and Roberto Rodríguez-Ibeas. 2019. “The use of risk-sharing contracts in healthcare: theoretical and empirical assessments.” *PharmacoEconomics* 37 (12): 1469–1483.

Athey, Susan, Mohsen Bayati, Nikolay Doudchenko, Guido Imbens, and Khashayar Khosravi. 2021. “Matrix completion methods for causal panel data models.” *Journal of the American Statistical Association* 116 (536): 1716–1730.

ATMP Forum. 2023. VI Report Italiano sugli Advanced Therapy Medical Products, Pharmalex, Milano

Benazet, F, I Berard, M Prada, A Ricci, S Walzer, L Vollmer, and D Martinez. 2020. “PPM11 Market Access Landscape for Advanced Therapy Medicinal Products in the EU-5.” *Value in Health* 23:S688–S689.

Bloom, David E, David Canning, Rainer Kotschy, Klaus Prettnner, and Johannes J Schünemann. 2019. *Health and economic growth: reconciling the micro and macro evidence*. Technical report. National Bureau of Economic Research.

Carlson, Josh J, Shuxian Chen, and Louis P Garrison. 2017. “Performance-based risk-sharing arrangements: an updated international review.” *Pharmacoeconomics* 35 (10): 1063–1072.

Cook, Keziah, Shaun P Forbes, Kelly Adamski, Janice J Ma, Anita Chawla, and Louis P Garrison Jr. 2020. “Assessing the potential cost-effectiveness of a gene therapy for the treatment of hemophilia A.” *Journal of medical economics* 23 (5): 501–512.

Coquerelle, Severine, Mariem Ghardallou, Setti Rais, Pierre Taupin, Fabien Touzot, Laure Boquet, Stephane Blanche, Semir Benaouadi, Thomas Brice, Caroline Tuchmann-Durand, et al. 2019. “Innovative curative treatment of beta thalassemia: cost-efficacy analysis of gene therapy versus allogenic hematopoietic stem-cell transplantation.” *Human gene therapy* 30 (6): 753–761.

Coyle, Doug, Isabelle Durand-Zaleski, Jasmine Farrington, Louis Garrison, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg, Wolfgang Greiner, Louise Longworth, Aurélie Meunier, Anne-Sophie Moutié, Stephen Palmer, et al. 2020. “HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies.” *The European Journal of Health Economics* 21 (9): 1421–1437.

Dabbous, Monique, Lylia Chachoua, Aleksandra Caban, and Mondher Toumi. 2020. “Managed entry agreements: policy analysis from the European perspective.” *Value in Health* 23 (4): 425–433.

Dabbous, Monique, Mondher Toumi, Steven Simoens, Juergen Wasem, Yitong Wang, Jose Luis Huerta Osuna, Clément François, Lieven Annemans, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg, Oriol Sola-Morales, et al. 2021. “The Amortization of Funding Gene Therapies: Making the ‘Intangibles’ Tangible for Patients.” *medRxiv*.

Eichler, Hans-Georg, Mark Trusheim, Brigitte Schwarzer-Daum, Kay Larholt, Markus Zeitlinger, Martin Brunninger, Michael Sherman, David Strutton, and Gigi Hirsch. 2022. “Precision Reimbursement for Precision Medicine: Using Real-World Evidence to Evolve From Trial-and-Project to Track-and-Pay to Learn-and-Predict.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 111 (1): 52–62.

Emanuel, Ezekiel J, Cathy Zhang, Aaron Glickman, Emily Gudbranson, Sarah SP Di- Magno, and John W Urwin. 2020. “Drug reimbursement regulation in 6 peer countries.” *JAMA Internal Medicine* 180 (11): 1510–1517.

Facey, Karen M, Jaime Espin, Emma Kent, Angèl Link, Elena Nicod, Aisling O’Leary, Entela Xoxi, Inneke van de Vijver, Anna Zaremba, Tatyana Benisheva, et al. 2021. “Implementing outcomes-based managed entry agreements for rare disease treatments: nusinersen and tisagenlecleucel.” *Pharmacoeconomics* 39 (9): 1021–1044.

Fischer, Piret, Thomas Reiß, Jörg Mahlich, Erwan Gicquel, Heike Aichinger, Liliya Pullmann, and Tanja Bratan. 2023. “Unlocking the value of innovative medicines: Insights from the advanced therapy medicinal products (ATMP) innovation systems in Germany and Sweden.” *Health Policy and Technology* 12 (2): 100744.

García-González, Javier, Sonia Marhuenda-Castillo, Sheila Romero-Carretero, and Jesús Beltrán-García. 2021. “New era of personalized medicine: Advanced therapy medicinal products in Europe.” *World Journal of Immunology* 11 (1): 1–10.

Gozzo, Lucia, Giovanni Luca Romano, Francesca Romano, Serena Brancati, Laura Longo, Daniela Cristina Vitale, Filippo Drago. 2021. “Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products: Comparison Among 3 European Countries.” *Frontiers in pharmacology* 12.

Grimm, Sabine, Mark Strong, Alan Brennan, and Allan Wailoo. 2016. “Framework for analysing risk in health technology assessments and its application to managed entry agreements.” *Sheffield: University of Sheffield*.

Grimm, Sabine Elisabeth, Mark Strong, Alan Brennan, and Allan J Wailoo. 2017. “The HTA risk analysis chart: visualising the need for and potential value of managed entry agreements in health technology assessment.” *Pharmacoeconomics* 35 (12): 1287–1296.

Hanna, E, Toumi M, Borisov B, Dabbous O, and Auquier P. 2018. "Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation." *Health Policy* 122:217–229.

Hanna, Eve, Cécile Rémuzat, Pascal Auquier, and Mondher Toumi. 2017. "Gene therapies development: slow progress and promising prospect." *Journal of market access & health policy* 5 (1): 1265293.

Hatzikou, M, F Michailidou, and P Theodorou. 2020. "PPM8 The Reimbursement Schemes of CAR-T Therapies Followed in France, Germany, Italy, Spain, UK and the Proposed Scheme for Greece." *Value in Health* 23:S688.

Hock, S. C., Tay, V., Sachdeva, V., & Wah, C. L. 2020. Pharmaceutical Data Integrity: issues, challenges and proposed solutions for manufacturers and inspectors. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 9(4), 171-183.

Huygens, Simone A, Matthijs M Versteegh, Stefan Vegter, L Jan Schouten, and Tim A Kanters. 2021. "Methodological Challenges in the Economic Evaluation of a Gene Therapy for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: The Value of Vision." *PharmacoEconomics*, 1–15.

Iglesias-Lopez, Carolina, Antonia Agusti, Antoni Vallano, and Merce Obach. 2021. "Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies." *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* 23:606–618.

Jørgensen, Jesper, Eve Hanna, and Panos Kefalas. 2020a. "Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries." *Journal of Market Access Health Policy* 8(1): 1–13.

— 2020b. "Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries." *Journal of market access & health policy* 8 (1): 1715536.

Jørgensen, Jesper, and Panos Kefalas. 2017. "Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test." *Journal of market access & health policy* 5 (1): 1355203.

— 2021. "The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA." *Regenerative Medicine* 16 (04): 405–422.

Kamusheva, Maria Stefanova, Adina Turcu-Stiolica, Jakub Gierczyński, Mihaela-Simona Subtirelu, Marcin Czech, and Guenka Ivanova Petrova. 2021. "Do advanced therapies have a future in the low- and middle-income countries- the case with Bulgaria, Romania and Poland." *Frontiers in Public Health*, 1215.

Kapinos, Kandice A, Ellen Hu, Jigar Trivedi, Praveen Ramakrishnan Geethakumari, and Ankit Kansagra. 2023. "Cost-Effectiveness analysis of CAR T-Cell Therapies vs antibody drug conjugates for patients with advanced multiple myeloma." *Cancer Control* 30:10732748221142945.

Kleinke, JD, and Nancy McGee. 2015. "Breaking the bank: three financing models for addressing the drug innovation cost crisis." *American health & drug benefits* 8 (3): 118.

Klemp, Marianne, Katrine B. Frønsdal, and Karen Facey. 2011. "Considering potential solutions for limitations and challenges in the health economic evaluation of gene therapies." *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 27 (1): 77–83.

Kowalska, J. Zyrek, A.Kocwin. 2023. "Reimbursement of CAR-T cell therapies in Europe: Key challenges from precedents and lessons for the future." *Putnam*.

Loos, Anne, Joris van Stiphout, and David Campbell. 2020. "The Cost of Cures: What Does Zolgensma Teach Us About the Use of Cost-Effectiveness Assessments? By Xcenda."

Makurvet, Favour Danladi. 2021. "Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access." *Medicine in Drug Discovery* 9:100075.

Michelsen, Sissel, Salma Nachi, Walter Van Dyck, Steven Simoens, and Isabelle Huys. 2020. "Barriers and opportunities for implementation of outcome-based spread payments for high-cost, one-shot curative therapies." *Frontiers in pharmacology* 11.

Noone, Declan, Donna Coffin, and Glenn F Pierce. 2021. "Reimbursing the value of gene therapy care in an era of uncertainty." *Haemophilia* 27 (1): 12–18.

Noordzij, Marlies, Friedo W Dekker, Carmine Zoccali, and Kitty J Jager. 2010. "Measures of disease frequency: prevalence and incidence." *Nephron Clinical Practice* 115 (1): c17–c20.

Nutarelli, Federico and Massimo Riccaboni. 2024. Measuring the impact of advanced therapies at the market level, IMT School of Advanced Studies, working paper.

Overbeeke, Eline van, Sissel Michelsen, Mondher Toumi, Hilde Stevens, Mark Trusheim, Isabelle Huys, and Steven Simoens. 2021. "Market access of gene therapies across Europe, USA, and Canada: challenges, trends, and solutions." *Drug discovery today* 26 (2): 399–415.

Pani, Luca, and Karin Becker. 2021. "New Models for the Evaluation of Specialized Medicinal Products: Beyond Conventional Health Technology Assessment and Pricing." *Clinical drug investigation*, 1–9.

Panteli, Dimitra, Helene Eckhardt, Alexandra Nolting, Reinhard Busse, and Michael Kulig. 2015. "From market access to patient access: overview of evidence-based approaches for the reimbursement and pricing of pharmaceuticals in 36 European countries." *Health Research Policy and Systems* 13:1–8.

Picocchi, Dario, Katrin Bertram, Dominik Brücher, and Michael Bauer. 2020. "Towards novel reimbursement models for expensive advanced therapy medicinal products (ATMPs)." *Swiss Medical Weekly* 150 (5153).

Pizevska, Maja, Jaspal Kaeda, Enrico Fritsche, Hisham Elazaly, Petra Reinke, and Leila Amini. 2022. "Advanced therapy medicinal products' translation in Europe: a developers' perspective." *Frontiers in Medicine* 9:757647.

Pochopień, Michał, Tingting Qiu, Samuel Aballea, Emilie Clay, and Mondher Toumi. 2021. "Considering potential solutions for limitations and challenges in the health economic evaluation of gene therapies." *Expert Review of Pharmacoeconomics Outcomes Research* 21 (6): 1145–1158.

Rasche, Leo, Michael Hudecek, and Hermann Einsele. 2023. "CAR T-Cell Therapy in Multiple Myeloma: Mission Accomplished?" *Blood*.

Ronco, Virginia, Myriam Dilecce, Elena Lanati, Pier Luigi Canonico, and Claudio Jommi. 2021. "Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations?" *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 14 (1): 1–11.

Saha, Dhananjay, Kushal Nandi, Amrita Chakraborty, and Dhruvo Jyoti Sen. 2021. "Zolgensma: World's most expensive drug of choice; Survival of Motor Function for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1: <https://doi.org/10.54037/WJPS.2021.91104>." *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83–86.

Shukla, Vaishali, Enrique Seoane-Vazquez, Souhiela Fawaz, Lawrence Brown, and Rosa Rodriguez-Monguio. 2019. "The landscape of cellular and gene therapy products: authorization, discontinuations, and cost." *Human Gene Therapy Clinical Development* 30 (3): 102–113.

Strong, Mark, Jeremy E Oakley, and Alan Brennan. 2014. "Estimating multiparameter partial expected value of perfect information from a probabilistic sensitivity analysis sample: a nonparametric regression approach." *Medical Decision Making* 34 (3): 311–326.

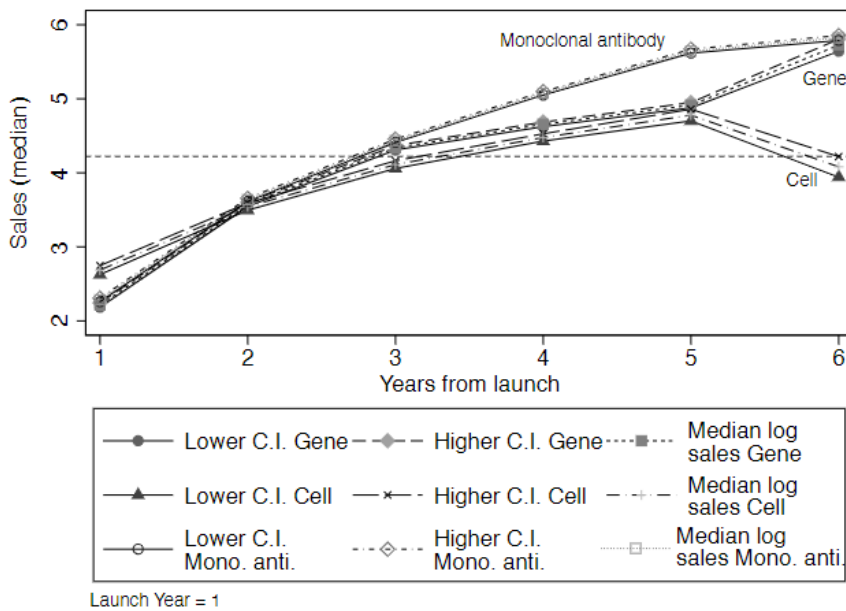
Appendice

Tabella A.1. Numero di ATMP in fase di sviluppo

Phase	Gene Therapy	Cell Therapy	Gene-Modified Cell Therapy	Total
Marketed	6	15	7	28
Approved	7	6	10	23
Filed	5	0	1	6
Phase III	16	6	1	23
Phase II	38	8	25	71
Phase I	5	2	19	26
Preclinical	16	1	8	25
Withdrawn	0	2	0	2
Total	93	40	71	204

Fonte: nostre elaborazioni su dati Evaluate Pharma

Figura A.1. Andamento temporale della spesa per le terapie geniche e cellulari confrontata con la spesa per anticorpi monoclonali.



Fonte: nostre elaborazioni su dati Evaluate Pharma

Tabella A.2. *Horizon scanning* dei prodotti ATMP (Fonte Evaluate Pharma)

Prodotto Indicazione	Meccanismo di azione	Data Approvazione FDA	Exp. Prob.	Imprese coinvolte	Lancio in Europa
MACI Bone repair & regeneration	Chondrocyte regulator	13/12/2016		Sanofi, Vericel	31/12/1998
Vavelta Facial wrinkles/Nasolabial folds	Fibroblast cell therapy			Regenerative Medicine Assets, Ember Therapeutics	30/06/2008
Provenge Prostate cancer	Anti-prostatic acid phosphatase (PAP) T-cell stimulant	29/04/2010		Bausch Health Companies, Nanjing Xinjiekou Department Store, Sanpower	06/09/2013
Strimvelis Severe combined immunodeficiency disease (SCID)	Adenosine deaminase gene therapy			GSK, AGC Biologics, Orchard Therapeutics	31/10/2016
Alofisel Gastro-intestinal fistula	Mesenchymal stem cell therapy			Takeda	31/03/2018
Yescarta Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	18/10/2017		Gilead Sciences, Daiichi Sankyo, Fosun International, Fosun Pharma Kite Biotechnology	31/08/2018
Kymriah Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	01/05/2018		The University of Pennsylvania, Novartis	22/10/2018
Kymriah Leukaemia, acute lymphocytic (ALL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	30/08/2017		Verismo Therapeutics, The University of Pennsylvania, Novartis	30/11/2018
Zynteglo Thalassemia	β A-T87Q-globin gene transference	17/08/2022		bluebird bio	30/01/2020
Luxturna Retinitis pigmentosa	Retinoid isomerohydrolase gene therapy	19/12/2017		The Children's Hospital of Philadelphia, Roche, Novartis	28/02/2020
Chondrocell Osteoarthritis	Cartilage stimulant	29/06/2020		Theracell, Orgenesis	29/06/2020
Cartil-S Osteoarthritis	Chondrocyte regulator	30/06/2020		Theracell, Orgenesis	30/06/2020
Zolgensma Spinal muscular atrophy	Survival of motor neuron 1 (SMN1) gene transference	24/05/2019		Novartis, Bayer, Suzuken Group	01/07/2020
Tecartus Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	24/07/2020		Gilead Sciences	31/12/2020
Lenmeldy Metachromatic leukodystrophy	Arylsulfatase A (ARSA) gene therapy	18/03/2024		Kyowa Kirin, AGC Biologics	31/12/2020
Skysona Other metabolic indications	Adrenoleukodystrophy (ALD) transduced CD34 cell therapy	16/09/2022		bluebird bio	21/07/2021
Abecma Multiple myeloma	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) CAR-T cell therapy	26/03/2021		bluebird bio, Bristol Myers Squibb, 2Seventy Bio	18/08/2021
Luxturna Leber's congenital amaurosis	Retinoid isomerohydrolase gene therapy	19/12/2017		The Children's Hospital of Philadelphia, Roche, Novartis	31/12/2021
Breyanzi Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	05/02/2021		Seattle Children's, Bristol Myers Squibb, Fred Hutchinson Cancer Research Center	04/07/2022

Upstaza Other metabolic indications	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (AADC) gene transference	13/11/2024	93%	National Taiwan University, PTC Therapeutics	18/10/2022
Ebvallo Epstein-Barr virus (EBV) infections	Anti-Epstein-barr virus (EBV) antigen cytotoxic T-lymphocyte (CTL) cell therapy	20/03/2025	93%	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Atara Biotherapeutics, Pierre Fabre	31/03/2023
Hemgenix Haemophilia B	Coagulation factor IX gene therapy	22/11/2022		University of Padua, CSL, uniQure	30/06/2023
Roctavian Haemophilia A	Coagulation factor VIII gene therapy	29/06/2023		St. Jude Children's Research Hospital, BioMarin Pharmaceutical	30/08/2023
Carvykti Multiple myeloma	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) CAR-T cell therapy	28/02/2022		Johnson & Johnson, Legend Biotech	31/03/2024
Tecartus Leukaemia, acute lymphocytic (ALL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	01/10/2021		Gilead Sciences	31/08/2024
Beqvez Haemophilia B	Coagulation factor IX gene therapy	25/04/2024		The Children's Hospital of Philadelphia, Roche, Pfizer	31/12/2024
Vyjuvek Epidermolysis bullosa (EB)	Collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1) gene transference	19/05/2023		Krystal Biotech	31/12/2024
SRP-9003 Limb-girdle muscular dystrophy	Sarcoglycan beta (SGCB) gene transference	31/12/2025	51%	Nationwide Children's Hospital, Sarepta Therapeutics	31/12/2024
Upstaza Other neurological indications	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (AADC) gene transference	31/12/2025	93%	National Taiwan University, PTC Therapeutics	31/12/2024
RP-L102 Anaemia, other	Fanconi anaemia complementation group A (FANCA) gene transference	31/12/2026	97%	Rocket Pharmaceuticals	31/12/2024
Amtagvi Melanoma	Programmed cell death protein 1 (PD1) inhibitor; Tumour infiltrating lymphocytes (TIL) cell therapy	16/02/2024		lovance Biotherapeutics	30/06/2025
Elevidys Duchenne muscular dystrophy	Dystrophin synthesis gene therapy	22/06/2023		Sarepta Therapeutics, Roche, Chugai Pharmaceutical	31/12/2025
Pz-cel Epidermolysis bullosa (EB)	Collagen type VII alpha 1 chain (COL7A1) gene transference	31/12/2024	81%	Stanford University, Abeona Therapeutics	31/12/2025
Revascor Chronic heart failure (CHF)	Mesenchymal stem cell therapy	31/12/2025	15%	Mesoblast	31/12/2025
Lumevoq Leber's hereditary optic neuropathy	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 4 gene therapy	28/05/2025	5%	GenSight Biologics	31/12/2025
DTX301 Urea cycle disorders	Ornithine transcarbamylase (OTC) gene transference	31/12/2026	57%	Ultragenyx Pharmaceutical	31/12/2025
DTX401 Other metabolic indications	Glucose-6-phosphatase gene transference	31/12/2025	91%	Ultragenyx Pharmaceutical	31/12/2025
SB-525 Haemophilia A	Coagulation factor VIII gene therapy	01/07/2025	78%	Sangamo Therapeutics, Pfizer	31/12/2025
AAV-GAD Parkinson's disease	Glutamic acid decarboxylase (GAD) gene transference	31/12/2026	7%	MeiraGTx	31/12/2025
ECT-001 Multiple myeloma	Stem cell stimulant		93%	ExCellThera	31/12/2025

Kresladi Other immune indications	Leukocyte adhesion deficiency (LAD) I gene therapy	31/01/2025	81%	Rocket Pharmaceuticals	31/12/2026
Afami-cel Soft tissue sarcoma	Melanoma antigen A4 (MAGE-A4) protein cell therapy	02/08/2024	97%	Adaptimmune	31/12/2026
Obe-cel Leukaemia, acute lymphocytic (ALL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	16/11/2024	97%	University College London, Autolus Therapeutics	31/12/2026
Deramioce Duchenne muscular dystrophy	Cardiac stem cell therapy	30/07/2025	60%	The Johns Hopkins University, Lonza, Nippon Shinyaku, Capricor Therapeutics	31/12/2026
UX701 Wilson's disease	Copper-transporting ATPase beta (ATP7B) gene transference	31/12/2026	52%	The University of Pennsylvania, Ultragenyx Pharmaceutical	31/12/2026
OTL-203 Hurler's syndrome (Mucopolysaccharidosis I or MPS I)	Alpha-L-Iduronidase gene transference	31/12/2026	56%	Kyowa Kirin	31/12/2026
OCU400 Retinitis pigmentosa	Nuclear receptor subfamily 2 group E member 3 (NR2E3) gene transference	31/12/2026	74%	Ocugen	31/12/2026
IMC-F106C Melanoma	Anti-preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME) T-cell stimulant; T-Cell stimulant	31/12/2026	71%	Immunocore	31/12/2026
SPK-8011 Haemophilia A	Coagulation factor VIII gene therapy	31/12/2026	20%	Roche	31/12/2026
jCell Retinitis pigmentosa	Human retinal progenitor cell therapy	07/08/2029	5%	jCyte, Santen Pharmaceutical	31/12/2026
LN-145 Cervical cancer	Tumour infiltrating lymphocytes (TIL) cell therapy	31/12/2026	3%	lovance Biotherapeutics	31/12/2026
AAV-RPE65 Leber's congenital amaurosis	Retinoid isomerohydrolase gene therapy	31/12/2026	0%	University College London, MeiraGTx	31/12/2026
AMT-130 Huntington's disease	Huntingtin (HTT) RNAi therapeutic; microRNA gene transference	31/12/2026	31%	uniQure	31/12/2026
TSHA-118 Batten disease	Ceroid-lipofuscinosis, neuronal 1 (CLN1) gene transference	31/12/2026	57%	The University of North Carolina, Taysa Gene Therapies, Abeona Therapeutics	31/12/2026
MB-104 Multiple myeloma	Universal Chimeric Antigen Receptor T (U-CART) cell therapy		1%	Fortress Biotech, Mustang Bio	31/12/2026
TSC-101 Leukaemia, acute lymphocytic (ALL)	T-cell receptor (TCR) cell therapy	31/12/2026	10%	TScan Therapeutics	31/12/2026
RGX-314 Wet age-related macular degeneration (AMD)	Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) A antagonist	31/12/2025	80%	REGENXBIO, AbbVie	31/12/2027
OpRegen Dry age-related macular degeneration (AMD)	Retinal pigmented epithelial (RPE) cell therapy	31/12/2026	2%	Roche, Lineage Cell Therapeutics	31/12/2027
AVR-RD-02 Gaucher's disease	Glucocerebrosidase (GCase) gene transference	31/12/2026	19%	Lund University, Tectonic Therapeutic	31/12/2027

RP-L301 Anaemia, haemolytic	Pyruvate kinase (PK) gene therapy; Pyruvate kinase (PK) gene transference	31/12/2027	32%	Rocket Pharmaceuticals	31/12/2027
RP-A501 General cardiovascular indications	Lysosome-associated membrane glycoprotein 2 (LAMP2) gene transference	31/12/2026	30%	University of California, Rocket Pharmaceuticals	31/12/2027
SRP-9004 Limb-girdle muscular dystrophy	Sarcoglycan alpha (SGCA) gene transference	31/12/2026	1%	Sarepta Therapeutics	31/12/2027
KB105 Mucocutaneous dryness	Transglutaminase (TG) 1 gene transference	31/12/2026	21%	Krystal Biotech	31/12/2027
BBP-631 Adrenal hyperplasia, congenital	Steroid 21-hydroxylase gene transference	31/12/2026	27%	BridgeBio Pharma	31/12/2027
Cemacabtagene Ansedleucel Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	05/09/2027	53%	Allogene Therapeutics, Servier	31/12/2027
PBFT02 Dementia, frontotemporal	Granulin precursor (GRN) gene transference	31/12/2027	33%	Passage Bio	31/12/2027
ADP-A2M4CD8 Head & neck cancers	Melanoma antigen A4 (MAGE-A4) protein cell therapy; T-cell surface glycoprotein CD8 stimulant	31/12/2027	2%	Adaptimmune, Galapagos	31/12/2027
ADP-A2M4CD8 Bladder cancer	Melanoma antigen A4 (MAGE-A4) protein cell therapy; T-cell surface glycoprotein CD8 stimulant	31/12/2027	4%	Adaptimmune	31/12/2027
ADP-A2M4CD8 Ovarian cancer	Melanoma antigen A4 (MAGE-A4) protein cell therapy; T-cell surface glycoprotein CD8 stimulant	31/12/2026	15%	Adaptimmune	31/12/2027
AOC 1020 Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD)	Double homeobox 4 (DUX4) regulator	31/12/2027	57%	Avidity Biosciences	31/12/2027
ALLO-715 Multiple myeloma	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) CAR-T cell therapy	31/12/2027	15%	Allogene Therapeutics, Overland Pharmaceuticals, Allogene Overland Biopharm	31/12/2027
AUTO4 Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	T-cell receptor beta chain 1 (TRBC1) CAR-T cell therapy	12/12/2027	10%	Autolus Therapeutics	31/12/2027
KB301 Other dermatoses	Collagen type III receptor stimulant	31/12/2027	3%	Krystal Biotech	31/12/2027
PRGN-3006 Leukaemia, acute myeloid (AML)	Anti-CD33 CAR-T cell therapy	31/12/2026	21%	Precigen	31/12/2027
PRGN-3005 Ovarian cancer	Anti-mucin-16 (MUC16) CAR-T cell therapy	31/12/2026	3%	Precigen	31/12/2027
AUTO1/22 Leukaemia, acute lymphocytic (ALL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy; B-lymphocyte antigen CD22 CAR-T cell therapy	31/12/2027	2%	University College London, BioNTech, Autolus Therapeutics	31/12/2027
AUTO8 Multiple myeloma	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) CAR-T cell therapy	31/12/2027	2%	Autolus Therapeutics (Listed: \$928m); Organic	31/12/2027
TSC-100 General blood malignancies	T-cell receptor (TCR) cell therapy		16%	TScan Therapeutics	31/12/2027

Obe-cel Leukaemia, chronic lymphocytic (CLL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	31/12/2027	4%	University College London, Autolus Therapeutics	31/12/2027
bota-vec Retinitis pigmentosa	Retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR) gene transference	31/12/2025	57%	Johnson & Johnson, MeiraGTx	31/12/2028
SPK-3006 Pompe's disease	Alpha-glucosidase regulator	31/12/2027	4%	Généthon, Roche	31/12/2028
Trem-cel Leukaemia, acute myeloid (AML)	Haematopoietic cell replacement	31/12/2027	73%	Vor Biopharma	31/12/2028
PR006 Dementia, frontotemporal	Granulin precursor (GRN) gene transference	31/12/2028	8%	Eli Lilly	31/12/2028
PBGM01 Other lysosomal storage disorders	Beta-galactosidase-1 (GLB1) gene transference	31/12/2026	30%	Passage Bio	31/12/2028
BNT211 Ovarian cancer	Anti-claudin 6 (CLDN6) CAR-T cell therapy	31/12/2027	1%	BioNTech	31/12/2028
BEAM-201 Leukaemia, acute lymphocytic (ALL)	Anti-CD7 CAR-T cell therapy	31/12/2028	12%	Beam Therapeutics	31/12/2028
FLT201 Gaucher's disease	Glucocerebrosidase (GCase) gene therapy		1%	Syncona	31/12/2028
VCAR33 Leukaemia, acute myeloid (AML)	Anti-CD33 CAR-T cell therapy	31/12/2027	31%	Vor Biopharma	31/12/2028
BNT211 Solid tumour indications	Anti-claudin 6 (CLDN6) CAR-T cell therapy		3%	BioNTech	31/12/2028
BEAM-201 Leukaemia, acute myeloid (AML)	Anti-CD7 CAR-T cell therapy	31/12/2028	1%	Beam Therapeutics	31/12/2028
SGT-003 Duchenne muscular dystrophy	Dystrophin synthesis gene therapy	31/12/2028	39%	Solid Biosciences	31/12/2028
Rapcabtagene Autoleuce Systemic lupus erythematosus (SLE)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	31/12/2028	8%	Novartis	31/12/2028
UCART22 Leukaemia, acute lymphocytic (ALL)	Anti-CD22 CAR-T cell therapy	31/12/2027	0%	Collectis	31/12/2028
P-BCMA-ALLO1 Multiple myeloma	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) CAR-T cell therapy	31/12/2028	4%	Poseida Therapeutics, Roche, Amgen	31/12/2028
DeTIL-0255 Non-small cell lung cancer (NSCLC)	E3 ubiquitin ligase Cbl-b inhibitor; Tumour infiltrating lymphocytes (TIL) cell therapy	31/12/2028	15%	Nurix Therapeutics	31/12/2028
Sepofarsen Leber's congenital amaurosis	Centrosomal protein 290 (CEP290) RNAi therapeutic	31/12/2029	40%	ProQR Therapeutics, Laboratoires Théa	31/12/2029
LN-145 Non-small cell lung cancer (NSCLC)	Tumour infiltrating lymphocytes (TIL) cell therapy	17/02/2029	14%	Iovance Biotherapeutics	31/12/2029
KYV-101 Systemic lupus erythematosus (SLE)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	31/12/2028	26%	National Institutes of Health, Kyverna Therapeutics	31/12/2029
KYV-101 Myasthenia gravis	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	31/12/2028	81%	National Institutes of Health, Kyverna Therapeutics	31/12/2029
KB407 Cystic fibrosis (CF)	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) corrector;	31/12/2028	32%	Krystal Biotech	31/12/2029

	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulator				
CB-012 Leukaemia, acute myeloid (AML)	Anti-C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A) T-cell stimulant	31/12/2027	2%	Caribou Biosciences	31/12/2029
RP-A601 Hypertrophic cardiomyopathy	Unclassified	31/12/2028	23%	Rocket Pharmaceuticals	31/12/2029
Obe-cel Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	31/12/2029	5%	University College London, Autolus Therapeutics	31/12/2030
KYV-101 Scleroderma	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	31/12/2029	12%	National Institutes of Health (NIH; USA), Kyverna Therapeutics	31/12/2030
CB-010 Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy	19/09/2027	75%	Caribou Biosciences, Intellia Therapeutics	31/12/2030
CB-011 Multiple myeloma	Anti-B-cell maturation antigen (BCMA) CAR-T cell therapy	31/12/2026	54%	Caribou Biosciences	31/12/2030
TSC-200 Head & neck cancers	T-cell receptor (TCR) cell therapy	31/12/2026	1%	TScan Therapeutics	31/12/2030
TSC-200 Melanoma	T-cell receptor (TCR) cell therapy	31/12/2029	5%	TScan Therapeutics	31/12/2030
TSC-200 Cervical cancer	T-cell receptor (TCR) cell therapy	31/12/2029	9%	TScan Therapeutics	31/12/2030
DeTIL-0255 Melanoma	E3 ubiquitin ligase Cbl-b inhibitor; Tumour infiltrating lymphocytes (TIL) cell therapy	31/12/2028	9%	Nurix Therapeutics	31/12/2030
KYV-101 Multiple sclerosis (MS) unspecified	B-lymphocyte antigen CD19 CAR-T cell therapy		49%	Kyverna Therapeutics	31/12/2031
DeTIL-0255 Head & neck cancers	E3 ubiquitin ligase Cbl-b inhibitor; Tumour infiltrating lymphocytes (TIL) cell therapy	30/11/2029	8%	Nurix Therapeutics	31/12/2031



2024 © IMT School for Advanced Studies, Lucca
Piazza San ponziano 6, 5100 Lucca, Italy.
www.imtlucca.it