

Terapie geniche: Metodologie per la valutazione, aspetti economici ed organizzativi

Americo Cicchetti

Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari
Università Cattolica del Sacro Cuore

Milano, 10 ottobre 2019



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



Terapia genica

- Per terapia genica si intende l'inserzione di materiale genetico (DNA) all'interno delle cellule al fine di poter curare delle patologie (es. malattie genetiche). Questa procedura di inserzione è nota come trasfezione;
- Nel **1972** fu pubblicato su Science un articolo di **Friedmann e Roblin** intitolato Gene therapy for human genetic disease? ("terapia genica per le malattie genetiche umane?", ma già nel 1970 Rogers aveva proposto l'uso di DNA esogeno "buono" per sostituire quello non funzionante e causa di determinate malattie genetiche;
- Nel **1990 William French Anderson** realizzò con successo la prima terapia genica applicata a un essere umano, una bambina affetta da **SCID**;
- EMA ha approvato **dal 2012 ad oggi 7 terapie geniche**;
- Si stima che entro il 2030 saranno 60 le terapie geniche presenti sul mercato;

Terapie geniche approvate da European Medicines Agency



Name	Marketing Authorisation Holder	License Date
Glybera	uniQure biopharma B.V. Niederlande	25.10.2012
Imlygic	Amgen Europe B.V.	16.12.2015
Kymriah	Novartis Europharm Ltd., IRL	23.08.2018
Luxturna	Spark Therapeutics Ireland Ltd., IRL	22.11.2018
Strimvelis	GlaxoSmithKline Trading Services Limited, IRL	26.05.2016
Yescarta	Kite Pharma EU B.V., NL	23.08.2018
Zynteglo	bluebird bio (Netherlands) B.V., Utrecht	29.05.2019

Patient Impact of Regenerative Medicine (Alliance for Regenerative Medicine)



40%

of patients with R/R
DLBCL treated with
CAR-T Therapy
experienced a
complete response

60%

of patients with R/R B-
Cell ALL treated with
CAR-T Therapy
experienced a
complete response

58%

of patients with R/R B-
Cell NHL treated with
CAR-T Therapy
experienced a
complete response

55%

of patients treated with
luxturna showed an
improvement of 2+ light
levels darker after treatment

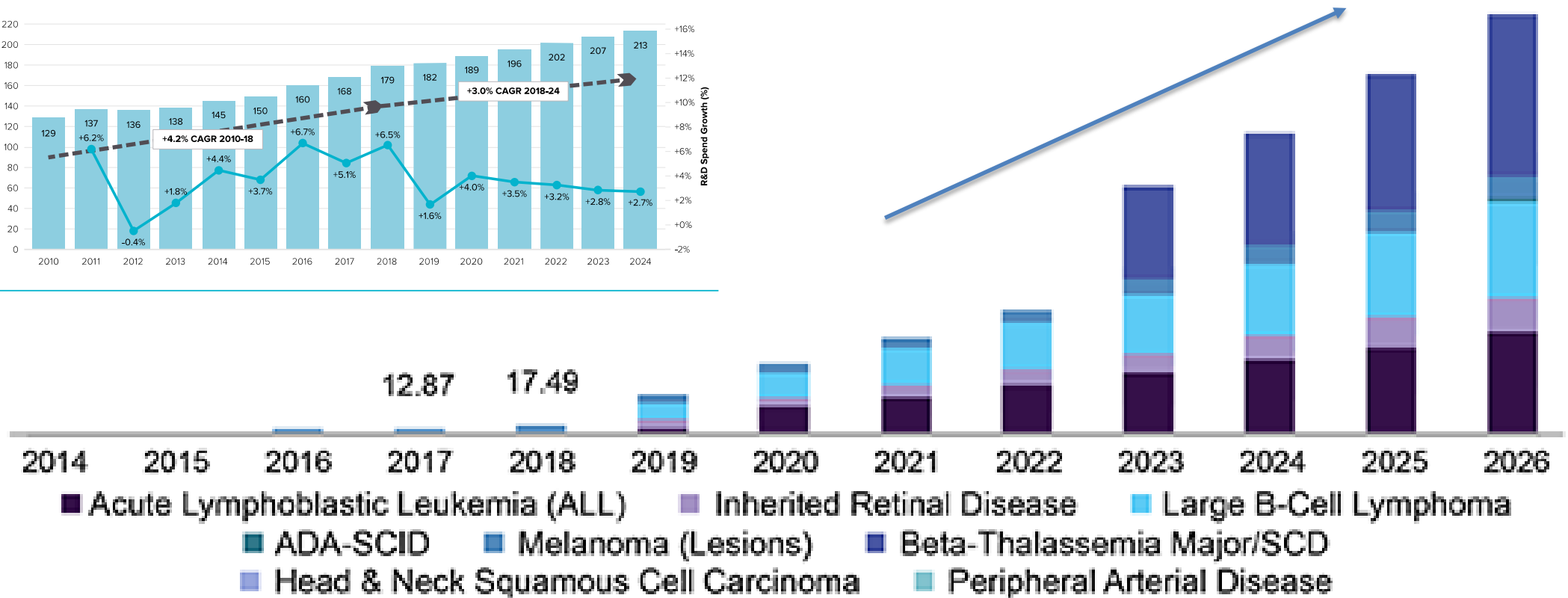
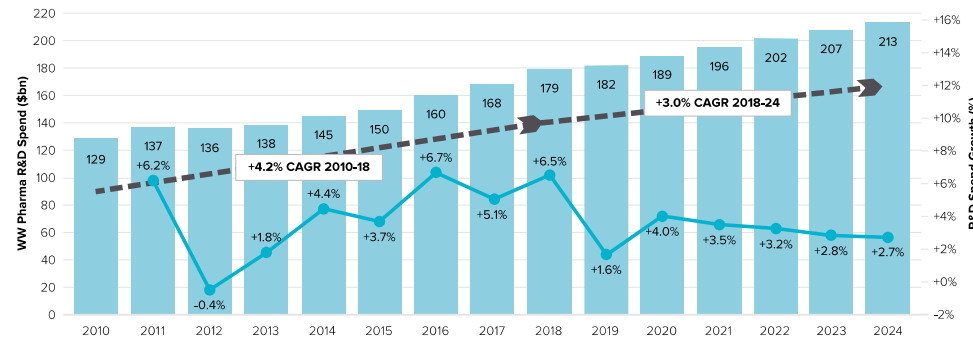


Mercato Europeo delle terapie geniche per indicazione terapeutica, 2014 – 2025 (Milioni USD)



Figure 6: Worldwide Total Pharmaceutical R&D Spend in 2010-2024

Source: EvaluatePharma, May 2019



Source: www.grandviewresearch.com



Opportunità, Investimenti, Rischi

\$ 30B per year

Durable Therapy Drug Cost
(US Peak by 2031)

1/2 Cancer cell therapies, 1/2 gene therapies

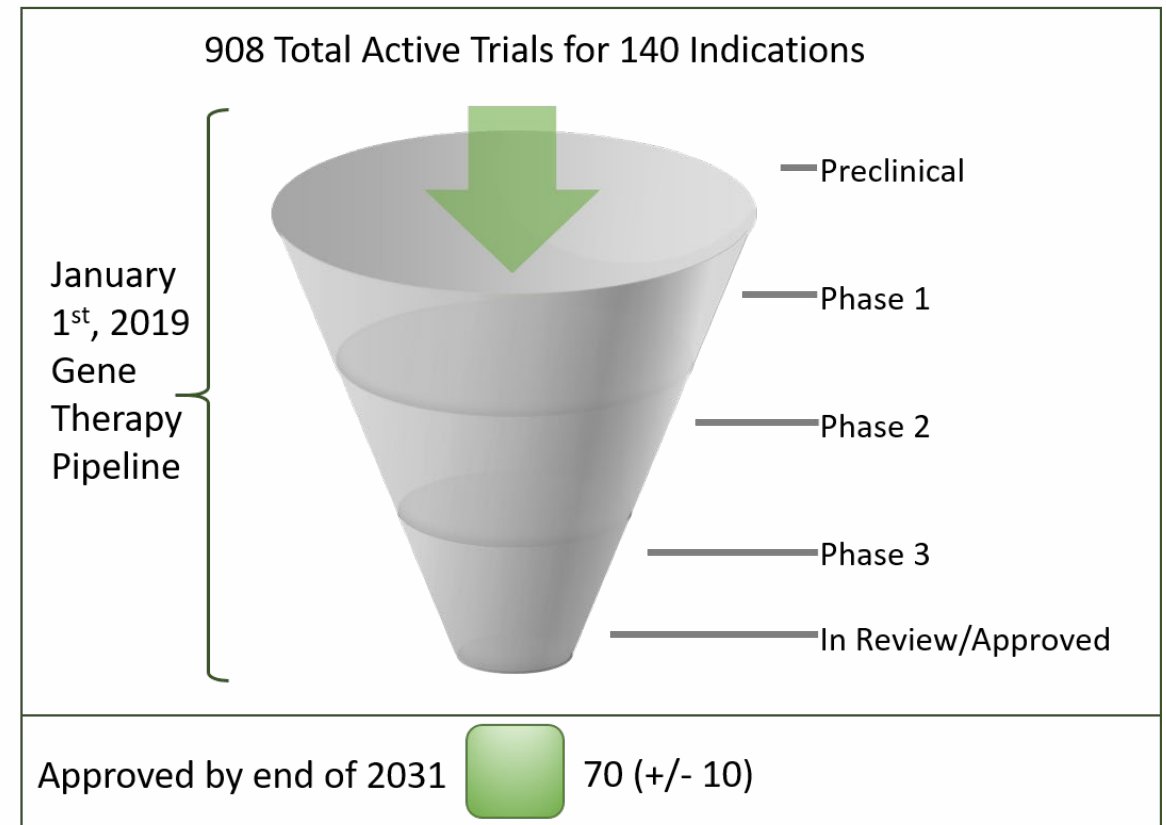
\$ 3,500B

US Healthcare spending
(2017, National Health Expenditure Fact sheet)

<https://www.cms.gov/research-statistics-data-and-systems/statistics-trends-and-reports/nationalhealthexpenddata/nhe-fact-sheet.html>

~60-80 Therapies Launched by 2031

& More after that with the pipeline growing and technology maturing



Source: FoCUS Drug Development Pipeline research team, July 2019



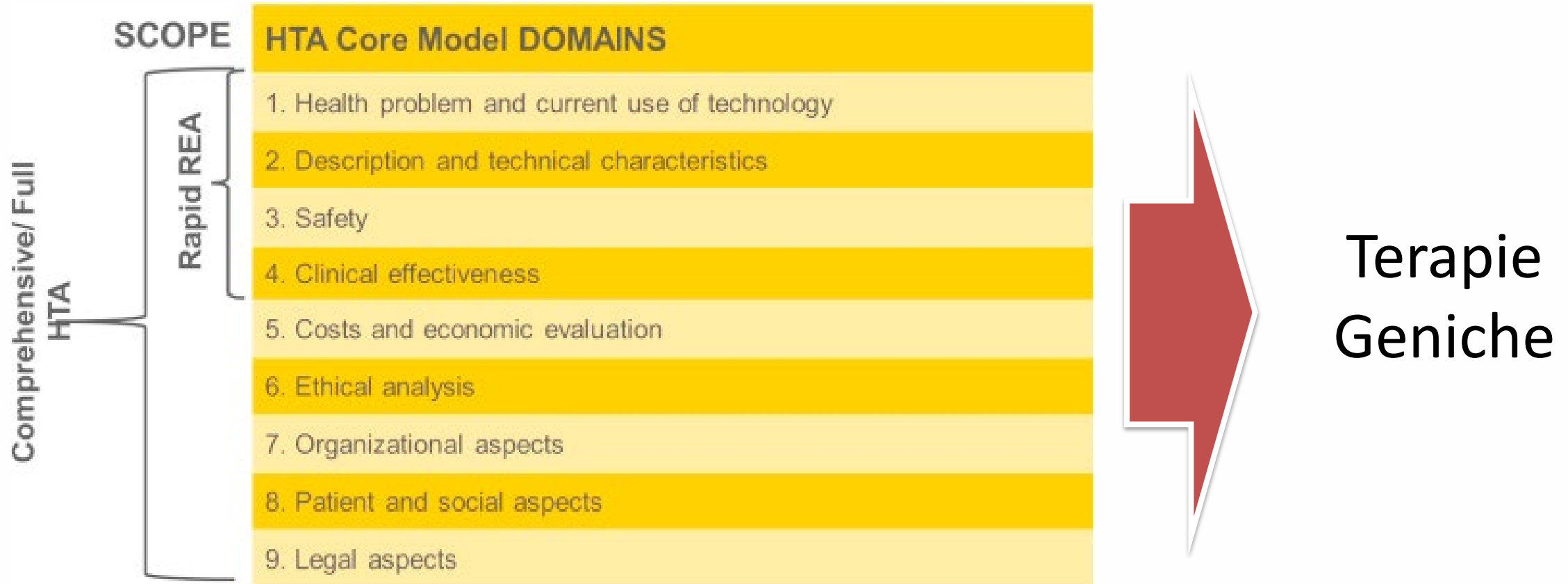
Due questioni in ballo...

- Come valutare le terapie geniche?
- Come pagare le terapie geniche?



COME VALUTARLE?

HTA & Terapie Geniche



In che modo il «processo» di HTA viene adattato nel caso delle terapie geniche?
Quali sono le esigenze? Come si stanno comportando le agenzie di HTA?



**Value Assessment Methods and
Pricing Recommendations for Potential Cures:
A Technical Brief**

Draft Version

August 6, 2019

- 1. Increased uncertainty with unrecoverable costs**
- 2. Questions regarding additional dimensions of value**
- 3. Time divergence between costs and benefits.**
- 4. Affordability and fair sharing of economic surplus.**





Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare

Bengt Jönsson¹  · Grace Hampson²  · Jonathan Michaels³  · Adrian Towse⁴ ·
J.-Matthias Graf von der Schulenburg⁵  · Olivier Wong⁶ 

Received: 4 March 2018 / Accepted: 11 September 2018 / Published online: 18 September 2018
© The Author(s) 2018

1. *Uncertainty* Although uncertainty in the evidence is an aspect of all HTA processes, the specific nature of the evidence that is available for newly approved ATMPs is considered likely to require special consideration.
2. *Discounting* The nature of the distribution of costs and benefits was felt likely to make the estimation of cost-effectiveness particularly sensitive to decisions about appropriate discount rates.
3. *Health outcomes and value* The way in which potentially curative treatments may be considered differently to treatments that create smaller incremental benefits for larger populations may raise questions regarding the existing methods of assigning value in HTA.



CADTH

ENVIRONMENTAL SCAN

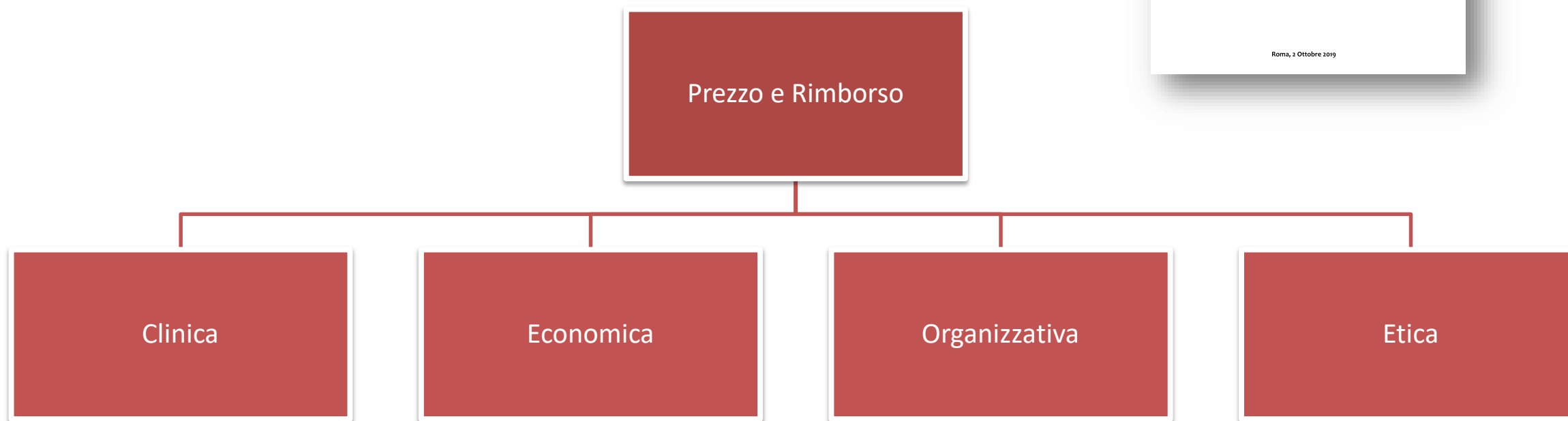
Gene Therapy: International Regulatory and Health Technology Assessment (HTA) Activities and Reimbursement Status

Service Line: Environmental Scan
Issue: 71
Version: Final
Publication Date: March 2018
Report Length: 23 Pages

Summary

- There is widespread variation in the definition of gene therapy used by international regulatory bodies and a lack of definitions specific to reimbursement bodies. In Canada, gene therapies are classified as drugs by Health Canada.
- There is a lack of gene therapy-specific guidelines or frameworks from HTA bodies.
- Several gene therapies have received international regulatory approvals and/or reimbursement recommendations in recent years.
- Regulatory and reimbursement challenges include limited data and uncertainty around efficacy, long-term safety, and cost-effectiveness.

Le sfide nella valutazione e il pricing delle terapie geniche





Aspetti clinici: efficacia e sicurezza

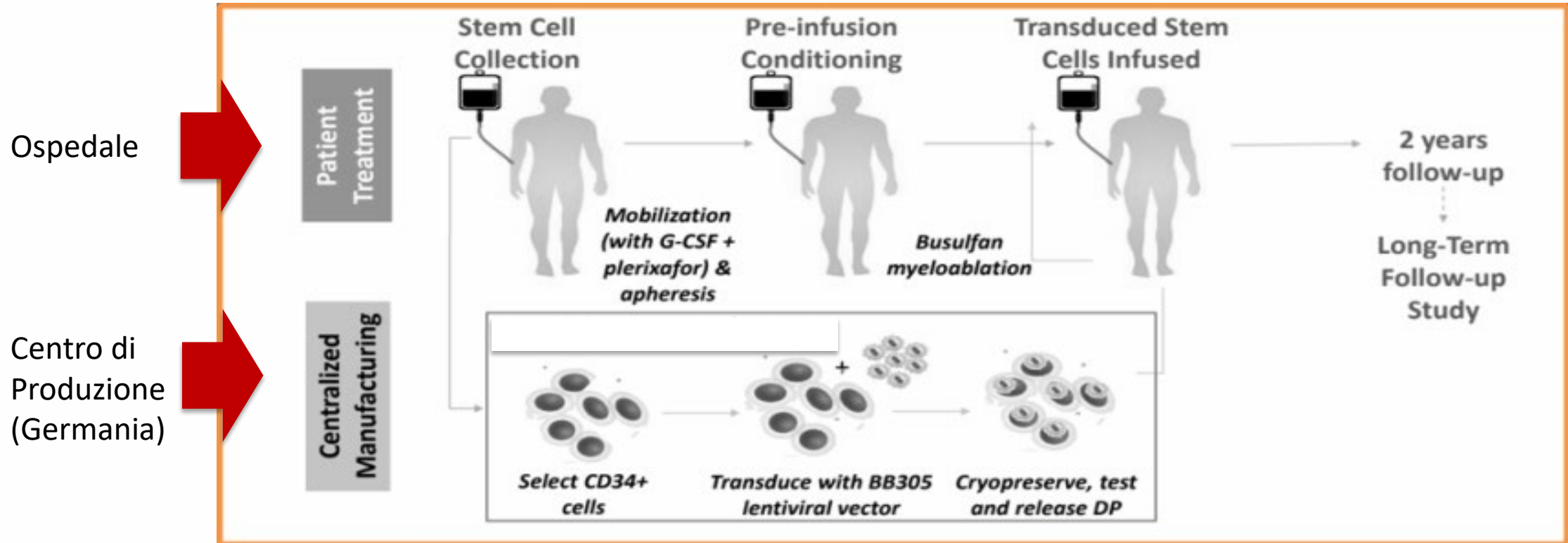
- Le terapie geniche sono potenzialmente **«curative»** (molti farmaci- anche tumorali - rallentano il decorso di una malattia, ma non la curano) o sono **«terapie trasformative»** (ICER, 2019)
- Riguardano **popolazioni «limitate»** e in genere sono considerate farmaci orfani o ultra-orfani
- In molti casi **non esistono comparatori** per impostare studi di non inferiorità o per testare la superiorità
- **L'innovatività** è giudicata prevalentemente sulla base della mancanza di alternative;
- Esiste comunque un potenziale di **«incertezza»** sulla durata degli effetti e dei risultati nel lungo termine

Aspetti economici

- I modelli di costo **costo-efficacia** applicati alle terapie geniche restituiscono in genere profili «positivi», in linea con quelli dei farmaci orfani;
- Al momento **l'impatto sul budget**, pur in presenza di prezzi molto alti, è limitato per via i pochi pazienti interessati
- I modelli di **budget impact a tre** anni non sono adatti a catturare le implicazioni delle terapie geniche che hanno impatti a lungo termine;
- L'estensione a 5 anni può essere una soluzione di comodo ma non certamente ottimale;
- **Abbiamo bisogno di modelli diversi?**
 - Estendere il budget impact a 10 anni? Questo ha senso per le agenzie di HTA e per i payers?
 - Modelli di costo efficacia con diversi orizzonti temporali;
 - Analisi di sensitività per modellare l'incertezza;
 - Differenziare il «discount rate» tra costi e benefici monetari



Aspetti organizzativi

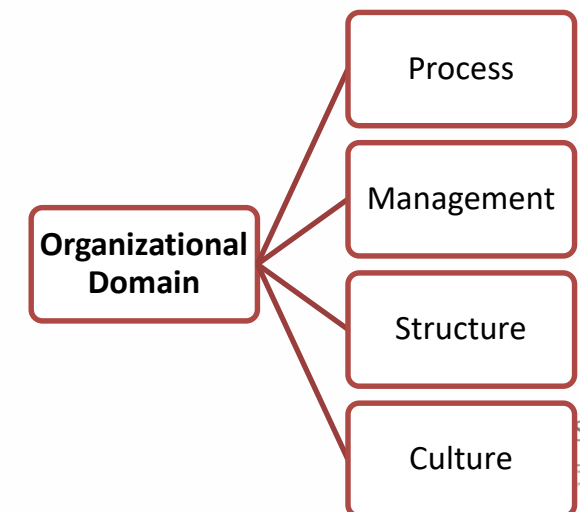
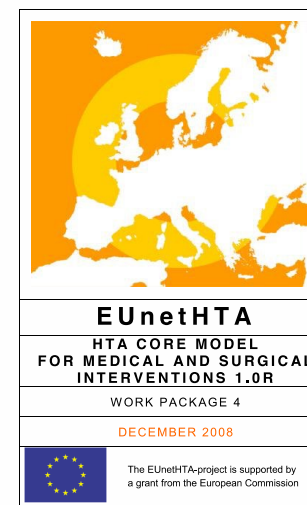
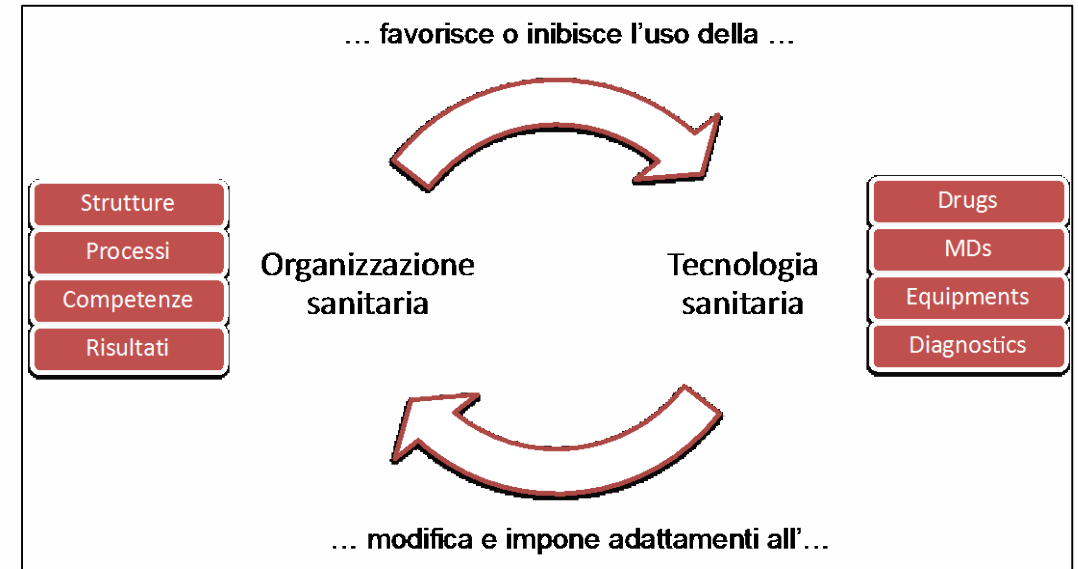


Il Caso di lentiglobin per la Talassemia beta.

Aspetti organizzativi



- La trasfezione (in vivo o ex vivo) comunque impone procedure cliniche che **coinvolgono i centri ospedalieri** (spesso quelli già attrezzati per i trapianti);
- I laboratori di cultura delle cellule nei quali avviene il trasferimento genico (virale o non virale) sono in genere **«centralizzati»** in pochi siti nel mondo cosa che implica il trasferimento del materiale biologico anche oltre oceano;
- La crescita della numerosità dei pazienti imporrà lo sviluppo di **laboratori di cultura più vicini ai centri che effettuano i trattamenti**;
- Condivisione delle **responsabilità sugli esiti**





I dilemmi etici

L'aspetto più rilevante riguarda «l'equità», sotto due profili:

- Gli elevati costi di queste terapie pongono dubbi sulla possibilità della loro diffusione a tutta la popolazione interessata. Questo problema si farà più acuto mano a mano che arriveranno studi che estendono l'uso su popolazioni più ampie;
- L'esistenza di "pochi centri" in grado di amministrare queste terapie può creare problemi di accesso per coloro che si trovano lontani dai centri stessi;



COME PAGARLE?



Tweet



Condividi



Condividi 723



stampa

Car-T: pronto il primo accordo per le nuove terapie. Si pagherà in base ai risultati effettivi. Martini (Ex Dg Aifa): “Un nuovo modello di negoziazione che pone l'Italia all'avanguardia”

Approvato dal Cpr e Cts di Aifa il primo accordo (con la Novartis) per le terapie che permettono di riprogrammare alcune cellule del paziente (i linfociti T appunto), in modo da renderle capaci, una volta reinfuse, di riconoscere e bersagliare i tumori. Ora l'accordo dovrà essere ratificato dal Cda Aifa e poi pubblicato in Gazzetta Ufficiale. Ne abbiamo parlato con l'ex Dg Aifa Nello Martini.

- Il prezzo totale per una terapia completa sarà di circa **300 mila euro a paziente**;
- La terapia è innovativa e entra nel **Fondo innovativi oncologici**;
- L'Ssn pagherà in base ai **risultati effettivi** sul paziente.
- Lo schema prevede che, dopo il pagamento della prima sacca, le **successive tranches** (a 6 mesi e a 12 mesi) siano pagate solo se nel paziente vi sarà la remissione.



- Pochi pazienti
- Pagamento in un anno fiscale
- Fondo innovativi disponibile



Come pagare le terapie geniche?

- Approcci disponibili per la definizione del prezzo
 - Prezzo in base al costo di produzione / sviluppo
 - Prezzi di «riferimento»
 - Value based pricing
- La scelta delle modalità di rimborso
 - Managed Entry Agreements (PbR)
 - Price Volume Agreement
- La scelta della modalità di pagamento
 - Pagamento immediato
 - Pagamento differito
- Caratteristiche dell'accordo tra payer e azienda
 - Trasparenza vs confidenzialità

L'approccio «value based»

Definire il valore

- Severity /unmet need
- Health effects that are well captured
- Cost offsets
- Uncertainty
- Health effects that are less well captured
- Wider societal impacts
- Process issues
- Information
- Innovation

Misurare il valore, considerando l'evidenza e parere dei cittadini e pazienti

- Health effect, QALYs, other
- Evidence level (RCTs, Registries, obd studies, etc.)
- Population based measures vs discrete scales (e.g. algorithms)

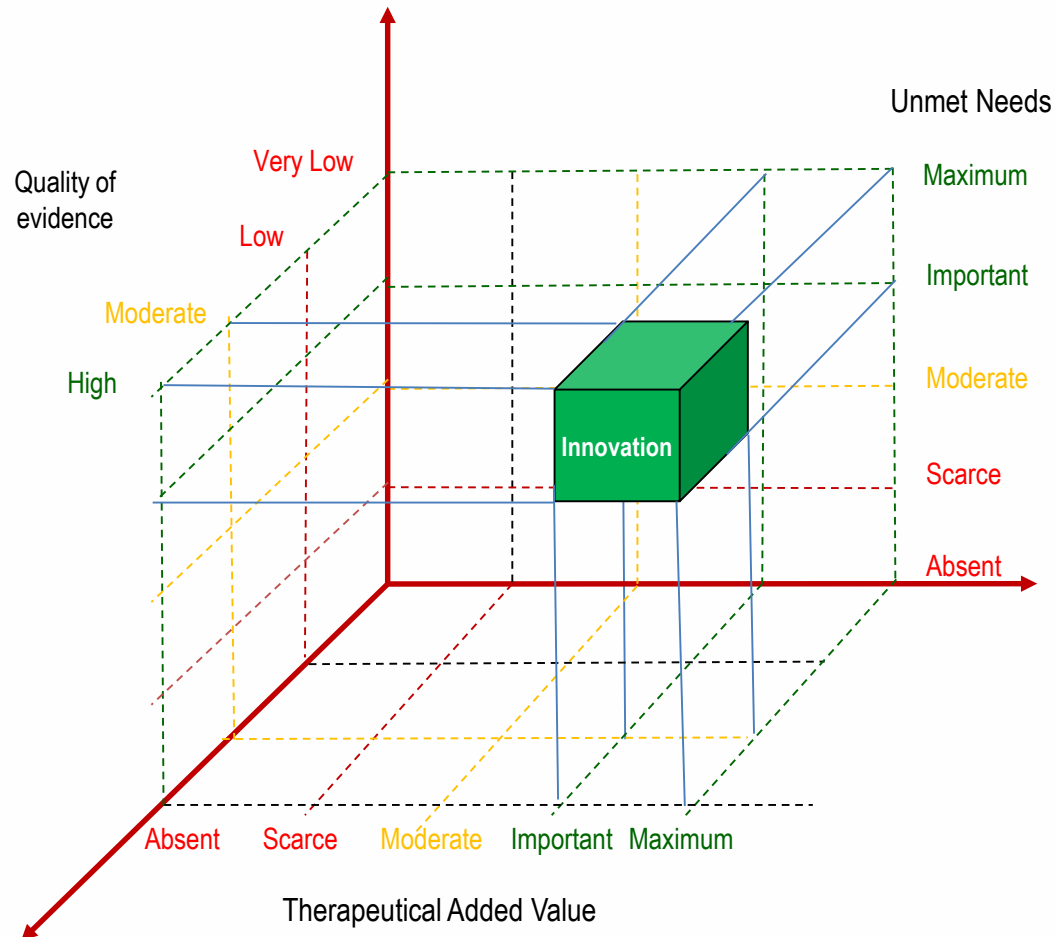
Decidere sulla base del valore

- scientific uncertainty, value judgements
- Deliberative processes
- Algorithms
- Multiple criteria decision analysis



Prezzo

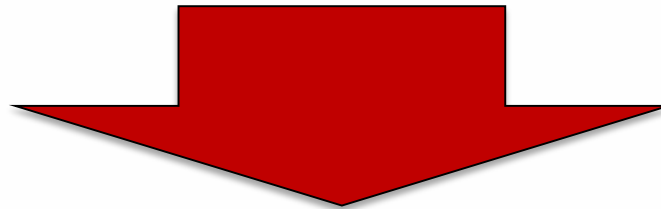
La griglia del «valore» di AIFA (Determina 519/2017)



- Ritenendo che il giudizio di innovatività richieda una **valutazione multidimensionale**, la CTS terrà **conto** dei **seguenti elementi**:
 - **Bisogno terapeutico** (Totale assenza o presenza di alternative terapeutiche)
 - **Valore terapeutico aggiunto** (efficacia e beneficio clinico)
 - **Qualità delle prove/robustezza degli studi** (La valutazione della qualità delle evidenze sarà effettuata applicando il **metodo GRADE**. In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare alta, moderata, bassa o molto bassa)

Un case study...

- Una terapia genica innovativa che permette al paziente (in età pediatrica) di essere curato da una condizione che impone trattamenti invasivi e continui life-long con impatto sulla sopravvivenza, riduzione della QoL, necessità di supporto di caregiver, riduzione della produttività sul lavoro in età adulta ...



Come pagarla? Come finanziarla?

Revisione della letteratura



- Parole chiave per strutturare la stringa:
 - Managed entry agreements
 - Pricing
 - Gene Therapy
 - Breakthrough Therapy
 - Innovative Therapy
 - Sustainability
 - Europe
 - Healthcare System
- Criteri di inclusione:
 - Lingua italiano o inglese,
 - Data di pubblicazione tra gennaio 2010 e febbraio 2017,
 - Focus su finanziamento di farmaci ad alto costo.

Modelli di pagamento:

- Annuity payment models
- Modelli pay-per performance

Modelli di finanziamento:

- Re-insurance
- Risk-pooling
- Credito del fornitore
- Assistenza/Sussidio del paziente

Risultati della stringa di ricerca suddivisi in:

- Accordi finanziari
- Accordi health-outcome-based
- healthcoin

Modelli di pagamento e finanziamento: Criteri di valutazione



- **Abilitare l'accesso del paziente** a nuove terapie in grado di minimizzare il burden economico del paziente e del suo caregiver;
- Assicurarsi che l'industria e le istituzioni pubbliche non siano disincentivate a somministrare la terapia curativa a causa degli **ingenti costi iniziali**;
- Possono essere **rapidamente implementati** garantendo l'adozione della terapia in modo tempestivo;
- Riconoscere il **valore dell'innovazione** e quindi dei progressi terapeutici soprattutto in ambiti in cui esiste un rilevante «unmet medical needs»



Modelli di pagamento e finanziamento

Payment model			Evaluation Criteria	Financing models	
One time	Annuity	Performance based payment		Re-insurance	Risk-pooling with Carve-out
 			Abilita l'accesso del paziente a nuove terapie, riduce al minimo il carico economico del paziente e del caregiver		
			Non disincentiva i fornitori ad acquistare e somministrare terapie curative a causa degli alti costi iniziali		
			Essere implementati al fine di garantire, in un lasso di tempo breve, la promozione e l'adozione del prodotto		
			Riconoscere il valore dell'innovazione / progressi terapeutici		

Il modello soddisfa fortemente i criteri  Il modello soddisfa parzialmente i criteri  Non applicabile / Non valutabile 

Il Modello di pagamento selezionato (Annuity – Pay for performance)



- Il modello prescelto combina due modalità:
 - Modello di pagamento “**annuity**”, noto anche come, "ammortamento" o "**leasing**» (I pagamenti sono effettuati nel tempo, riducendo così i grandi costi iniziali)
 - Meccanismo che prevede una condivisione del rischio rispetto ai risultati clinici, **pay-per-performance**
- I benefici di questo modello includono il potenziale di premiare l'innovazione e allineare meglio i costi al periodo di tempo oltre il quale i benefici sono tangibili nel paziente, riducendo così il budget impact iniziale e riducendo il costo, considerato, la principale barriera all'accesso per i pazienti idonei al trattamento.



Financing tool (esempio)

- **Rate anni:** 5
- **Risk sharing at:** 80%
- **Indicatore di outcome:** Si; basato su un test obiettivo
- **Accesso al fondo innovativo:** si
- **Durata accesso:** 3 anni

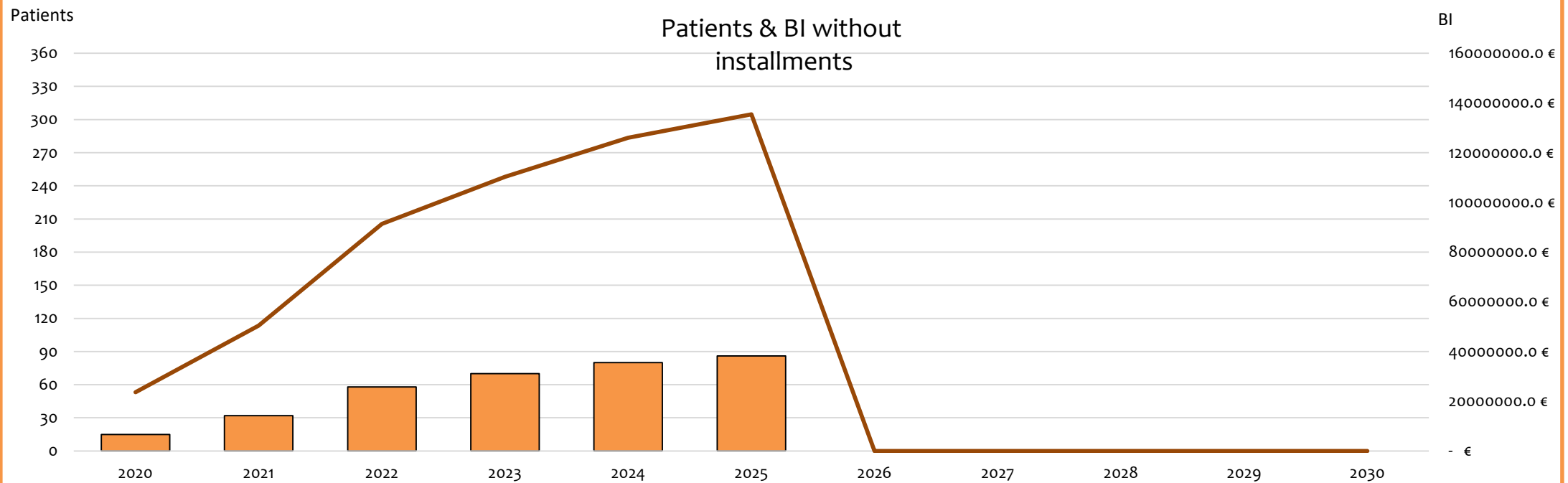
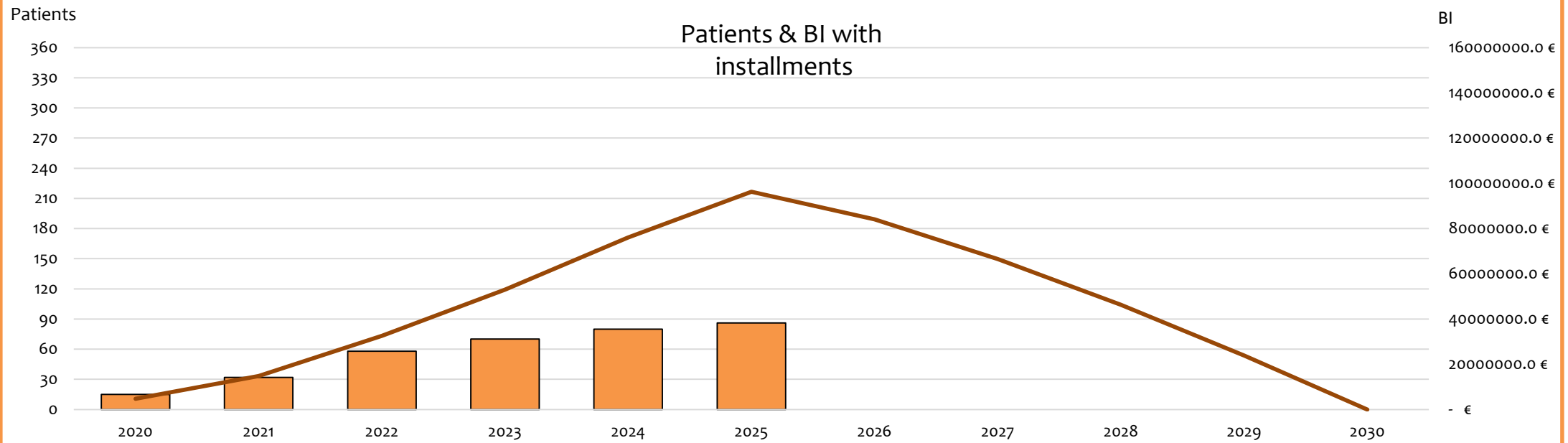
Anni	Pazienti
Anno 1	15
Anno 2	32
Anno 3	58
Anno 4	70
Anno 5	80
Anno 6	86

- Nessuna “capacity limitation”
- Nessun “AIFA budget Cap”
- Nessuna limitazione ai fondi Ospedalieri (Hospital Cash Limitation)

Financing tool (Esempio)



	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Patients with no installments	15	32	58	70	80	86	0	0	0	0
Revenues with no installments	23.625.000 €	50.400.000 €	91.350.000 €	110.250.000 €	126.000.000 €	135.450.000 €	- €	- €	- €	- €
Patients w installments	15	32	58	70	80	86	0	0	0	0
Revenues w Installments	4.725.000 €	14.789.250 €	32.552.100 €	52.998.750 €	76.028.400 €	96.279.750 €	84.105.000 €	66.483.900 €	46.286.100 €	23.839.200 €





Considerazioni

Considerazioni



- L'approccio dell'**HTA** è **adatto alla valutazione delle terapie geniche**;
- Alcuni adattamenti sarebbero opportuni ma **non esistono linee di indirizzo consolidate** per gli HTA bodies e i payers;
- I tradizionali **modelli di pagamento/finanziamento** non sembrano adatti per le terapie geniche;
- E' necessario dotarsi di strumenti in grado di valorizzare solo le tecnologie in grado di dimostrare il loro valore soprattutto in contesti dove esistono **forti unmet-needs**;
- I **costi delle terapie geniche** riguardano i prodotti ma anche le strutture dell'Ssn: extra costi e/o risparmi vanno computati anche al di fuori del budget farmaceutico (**inadeguatezza del sistema dei silos**);
- Gli alti costi non devono creare problemi di «**iniquità**» di **accesso**;
- In caso di schemi di pagamento «oltre l'esercizio finanziario» esistono **implicazioni per la contabilizzazione da parte del MEF**; potrebbero essere considerate spese di investimento?
- ...



Abbiamo gli strumenti e le tecniche per capire dov'è il valore

Abbiamo di fronte nuove soluzioni per il finanziamento e il pagamento

Ci vuole convinzione, coraggio e capacità di innovare da un punto di vista istituzionale, organizzativo e culturale per garantire tecnologie di «valore» ai pazienti