



**IL secondo Report sulle ATMP-
2019**

**Analisi sulla condizione di
accesso e pricing delle ATMP in
EU**

Claudio Jommi

Professor of Practice
Government, Health Care and Not for
Profit Division

SDA Bocconi School of Management,
Università Bocconi

Elena Paola Lanati

Direttore ATMP Forum

**Managing Director
MA Provider**

Agenda

-
1. **ATMP Forum, le origini del progetto e obiettivi**

 2. Secondo report italiano sulle ATMP: strutture e tematiche

 3. ATMP approvate nell'UE e ATMP rimborsate nei principali Paesi Europei

 4. Il modello italiano di accesso alle CAR-T

 5. Stima di impatto sulla spesa per farmaci delle ATMP

 6. Conclusioni

1. Razionale e obiettivo dell'ATMP Forum

- Il progetto ATMP Forum nasce nel **luglio 2017**, come necessità condivisa tra gli *stakeholder* del settore, di un confronto diretto e multidisciplinare volto a preparare il Paese alle opportunità e criticità che l'avvento delle terapie avanzate sta portando e porterà
- L'obiettivo è di creare i presupposti affinché le competenze ed esperienze italiane possano rendere il nostro Paese leader nello scenario ATMP

Chair: *Pier Luigi Canonico*, Direttore Dip Scienze del Farmaco, UPO, Novara

Claudio Jommi, Professor of Practice, Government, Health and Not for profit Division, SDA Bocconi School of Management, Milano (da Febbraio 2019)

Elena Lanati, Managing Director MA Provider, Direttore ATMP Forum

Agenda

-
1. ATMP Forum, le origini del progetto e obiettivi

 2. **Secondo report italiano sulle ATMP: strutture e tematiche**

 3. ATMP approvate nell'UE e ATMP rimborsate nei principali Paesi Europei

 4. Il modello italiano di accesso alle CAR-T

 5. Stima di impatto sulla spesa per farmaci delle ATMP

 6. Conclusioni

2. Secondo report italiano sulle ATMP: strutture e tematiche

INDICE	
PREFAZIONE	PAG.1
1. LE VALUTAZIONI DI HTA PER LE TERAPIE AVANZATE	PAG.2
2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	PAG.4
2.1. LE ATMP IN GERMANIA	PAG.5
2.2. LE ATMP NEL REGNO UNITO	PAG.10
2.3. LE ATMP IN FRANCIA	PAG.17
2.4. LE ATMP IN SPAGNA	PAG.22
3. LE ATMP IN ITALIA	PAG.33
4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI	PAG.43
5. PATENT PROTECTION E HOSPITAL EXEMPTION	PAG.52
6. FONDI INNOVATIVI E TETTI DI SPESA: QUALE RUOLO PER LE ATMP	PAG.57
7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI	PAG.61
8. CONCLUSIONI E PROPOSTE	PAG.77
9. BIBLIOGRAFIA	PAG.78

***Prefazione a cura del Professor
Pierpaolo Sileri, Viceministro della
Salute***

Autori (in ordine alfabetico):

Prof. Pier Luigi Canonico,

Dr.ssa Myriam Dilecce,

Prof. Claudio Jommi,

Dr.ssa Elena Lanati,

Prof.ssa Paola Minghetti,

Dr.ssa Virginia Ronco,

Avv. Sonia Selletti

E con il contributo di Dr. Xavier Badia,

Dr. Francis Fagnani, Dr.ssa Ulrike,

Kuchenbecker , Dr. Paul Miller

Agenda

-
1. ATMP Forum, le origini del progetto e obiettivi

 2. Primo report italiano sulle ATMP: strutture e tematiche











 - 3. ATMP approvate nell'UE e ATMP rimborsate nei principali Paesi Europei**

 4. Il modello italiano di accesso alle CAR-T

 5. Stima di impatto sulla spesa per farmaci delle ATMP

 6. Conclusioni

3. ATMP approvate da EMA e presenti sul mercato (10)

ATMP	AIC EU	Azienda	Paese	Indicazione
ACLSCT Holoclax	feb-15	Chiesi		Deficit di cellule staminali limbari moderato-grave causato da ustioni da agenti fisici o chimici
Talimogene Laherparepvec Imlygic	dic-15	Amgen		Melanoma inoperabile (adulti)
GSK2696273 Strimvelis	mag-16	GSK- Telethon		ADA-SCID per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali (HSCT) aploidentico
ACT3D-CS Spherox	lug-17	Co.Don		Difetti della cartilagine articolare (femore, ginocchio)
Darvadstrocel Alofisel	mar-18	Takeda Pharma A/S		Fistole perianali nella malattia di Crohn
Tisagenlecleucel Kymriah	ago-18	Novartis		<ul style="list-style-type: none"> Leucemia linfoblastica acuta (25 anni) recidivante refrattaria Linfoma diffuso a grandi cellule B recedivante-refrattaria (adulti)
Axicabtagene ciloleucel Yescarta	ago-18	Gilead		Linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B recidivanti-refrattarie (adulti)
Voretigene neparvovec Luxturna	nov-18	Spark Th.		Distrofie retiniche causate dalla mutazione RPE 65
Autologous CD34+ cells Zynteglo	mag-19	bluebird bio		Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0
Onasemnogene abeparvovec Zolgensma	mag-20	Avexis		SMA di tipo 1 con una mutazione biallelica nel gene o SMA con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a tre copie del gene SMN2.

3. Le ATMP sono peculiari per valutazione e gestione dell'accesso al rimborso? (1)

MARKET ACCESS & HEALTH POLICY

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives

Eve Hanna, PhD Candidate*, **Cécile Rimeux, PharmD***, **Patricia Augustin, MD, PhD*** and **Maudou Tourin, MD, PhD***

Strasbourg Health Department - Strasbourg, Lorraine, France; *Strasbourg Health Department - Strasbourg, Lorraine, France; **Strasbourg Health Department - Strasbourg, Lorraine, France

Background: Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are innovative therapies that incorporate gene therapy, cellular and/or tissue engineering products. These therapies are expected to bring important health benefits, but also to substantially increase pharmaceutical costs. The aim of this study was to describe the ATMPs in development and discuss their development and reimbursement.

Methods: A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Embase, and Cochrane databases. ATMPs in development and those already marketed in Europe were included. The search was limited to English language. The search was limited to the period 2010-2019. The search was limited to the period 2010-2019. The search was limited to the period 2010-2019.

Results: A total of 100 ATMPs were identified. The majority of ATMPs were in development. The majority of ATMPs were in development. The majority of ATMPs were in development.

Conclusions: ATMPs represent a new class of medicines. They are expected to bring important health benefits, but also to substantially increase pharmaceutical costs. The aim of this study was to describe the ATMPs in development and discuss their development and reimbursement.

Keywords: advanced therapy medicinal products, ATMPs, health policy, reimbursement.

© Correspondence to: Eve Hanna, Centre Hospitalier, 31, rue de l'Industrie B, F-67080 Strasbourg, France. Email: eve.hanna@chru-strasbourg.fr

Received: 10 January 2020; Accepted: 10 March 2020; Published: 10 March 2020; Available: 10 April 2020

A Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are innovative therapies that incorporate gene therapy, cellular and/or tissue engineering products. These therapies are expected to bring important health benefits, but also to substantially increase pharmaceutical costs. The aim of this study was to describe the ATMPs in development and discuss their development and reimbursement.

Methods: A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Embase, and Cochrane databases. ATMPs in development and those already marketed in Europe were included. The search was limited to English language. The search was limited to the period 2010-2019. The search was limited to the period 2010-2019.

Results: A total of 100 ATMPs were identified. The majority of ATMPs were in development. The majority of ATMPs were in development. The majority of ATMPs were in development.

Conclusions: ATMPs represent a new class of medicines. They are expected to bring important health benefits, but also to substantially increase pharmaceutical costs. The aim of this study was to describe the ATMPs in development and discuss their development and reimbursement.

Keywords: advanced therapy medicinal products, ATMPs, health policy, reimbursement.

© Correspondence to: Eve Hanna, Centre Hospitalier, 31, rue de l'Industrie B, F-67080 Strasbourg, France. Email: eve.hanna@chru-strasbourg.fr

ICER
INSTITUTE FOR CLINICAL AND ECONOMIC RESEARCH

Office of Health Economics Research

GENE THERAPY: Understanding the Science, Assessing Evidence, and Paying for Value

A Report from the 2016 ICER Membership Poll

March 2017

Grace Marston, Economist, Office of Health Economics
 Adrian Towse, MPH, Director, Office of Health Economics
 Steven D. Pearson, MD, MSc, President, Institute for Clinical and Economic Review
 Bill Hittler, PhD, RCPSC, Director of Pharmaceutical Policy, Institute for Clinical and Economic Review
 Chris Henshall, PhD, Independent Consultant

DOI: 10.3310/hta17070

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

VOLUME 21 | ISSUE 7 | FEBRUARY 2017
 ISSN 1368-5278

VIEWPOINTS

Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold

Louis P. Garrison, PhD*, Tristan Jackson, PharmD, MD*, Douglas Peck, PharmD, PhD*, and Mike Johnston, BS, MBA

SUMMARY
 While one-time gene replacement therapies may offer transformative health benefits, their high costs raise concerns for payers. This article examines the economic case for a higher cost-effectiveness threshold for these therapies. It argues that the current threshold is too low, leading to the development of orphan products for rare diseases that are not economically viable. A higher threshold would allow for the development of these products, which would benefit patients and society. The article also discusses the challenges of value-based pricing for these therapies and the need for a more flexible and patient-centered approach to reimbursement.

KEYWORDS: gene therapy, value-based pricing, cost-effectiveness threshold, orphan products, rare diseases.

INTRODUCTION
 The development of one-time gene replacement therapies for rare diseases offers transformative health benefits. However, the high costs of these therapies raise concerns for payers. This article examines the economic case for a higher cost-effectiveness threshold for these therapies. It argues that the current threshold is too low, leading to the development of orphan products for rare diseases that are not economically viable. A higher threshold would allow for the development of these products, which would benefit patients and society. The article also discusses the challenges of value-based pricing for these therapies and the need for a more flexible and patient-centered approach to reimbursement.

CONCLUSIONS
 A higher cost-effectiveness threshold for one-time gene replacement therapies is justified. This threshold would allow for the development of orphan products for rare diseases, which would benefit patients and society. The article also discusses the challenges of value-based pricing for these therapies and the need for a more flexible and patient-centered approach to reimbursement.

The European Journal of Health Economics (2019) 20:47-68
 https://doi.org/10.1007/s10198-019-1007-z

ORIGINAL PAPER

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

Benjoo Jung¹, Grace Hampson², Jonathan Michaels³, Adina Towse⁴, J. Matthias Graf von der Schulenburg⁵, Olivier Wong⁶

Received: 6 March 2018 / Accepted: 11 September 2018 / Published online: 18 September 2018
 © The Author(s) 2018

Abstract
 Background: Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are beginning to reach European markets, being added both the value for patients and health systems should pay for them.

Objectives: To identify and discuss potential challenges of ATMPs in view of current health technology assessment—specifically economic evaluation methods—in Europe as it relates to ATMPs, and to suggest some challenges.

Methods: An Expert Panel reviewed current HTA principles and practices in relation to the specific characteristics of ATMPs. The panel discussed the challenges linked to increased uncertainty may be required to assess the value of ATMPs beyond health gain as decision-making.

Conclusions: ATMPs pose a challenge in demonstrating their value with current HTA methods. Current HTA principles and practices with regards to the specific characteristics of ATMPs and continued data emerging appropriate market access.

Classification code: I.

Keywords: Advanced therapy medicinal products · Regenerative medicine · Cell therapy · Gene therapy · Assessment · Value

ScienceDirect
 Elsevier

Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy

Michael E. Drummond, MD, PhD¹, Janet L. Neumann, MD², Sean D. Sullivan, PhD³, Frank-Edwin Fikke, PhD⁴, Sean Tully, MD, MSc⁵, Oliver Drahms, MD, MPH⁶, Matthew Turner, PhD⁷

ABSTRACT
 The concept of reference case, first proposed by the US Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine, has been used to specify the required methodological features of economic evaluations of healthcare interventions. In the case of gene therapy, there is a difference of opinion as to whether a specific methodological reference case is required. The aim of this article was to provide a more detailed analysis of the characteristics of gene therapy and to suggest how these characteristics may be incorporated into the reference case. A general reference case for economic evaluation of gene therapy is proposed. The article also discusses the challenges of value-based pricing for these therapies and the need for a more flexible and patient-centered approach to reimbursement.

KEYWORDS: gene therapy, economic evaluation, reference case, health technology assessment, value-based pricing.

ATMP forum

Unauthorized reproduction and diffusion is strictly prohibited for all content

ATMP forum

Unauthorized reproduction and diffusion is strictly prohibited for all content

ATMP forum

Unauthorized reproduction and diffusion is strictly prohibited for all content

3. Le ATMP sono peculiari per valutazione e gestione dell'accesso al rimborso? (2)

- Target rappresentato spesso da malattie gravi, con importanti effetti sociali, rare, orfane di trattamento
 - Studi su numeri esigui di pazienti
 - Studi di breve periodo
 - Studi a braccio singolo

Valutazione critica per la presenza di potenziali *bias* e di una maggiore incertezza sull'entità e la durabilità degli effetti (efficacia e rischi)

- Terapie *one-shot* (almeno in linea di principio)

Disallineamento temporale (a volte rilevante) tra costi e benefici maggiore rispetto ad altre terapie

3. Le ATMP sono peculiari per valutazione e gestione dell'accesso al rimborso? (3)

- Prezzi (e costi unitari) molto elevati, giustificati dalle imprese sia per il loro valore intrinseco, sia per la bassa numerosità della popolazione
- Impatto organizzativo rilevante

- **Definizione ex ante di centri sulla base di requisiti (minimi)**
- **Disegno strutturato della gestione della mobilità dei pazienti**
- **Sistema di remunerazione adeguato**
 - Rendicontazione della spesa per il farmaco
 - Finanziamento della prestazione

Il lancio di un farmaco a prezzo molto elevato ha un effetto-annuncio molto più sentito rispetto a terapie a basso costo e a target ampio di popolazione. Alti costi unitari possono produrre perplessità anche sul principio di solidarietà redistributiva

3. L'accesso effettivo nei principali Paesi Europei (1)

- Procedure diverse dai farmaci? Tendenzialmente no
 - Francia, Italia, Spagna e UK: procedura di P&R analoga a farmaci
 - Germania: prima di accedere alla procedura di valutazione vi è una ‘classificazione’ preliminare da parte di G-BA
 - Farmaci, inseriti in sistema Amnog: come altri farmaci
 - Procedure: valutate da PEI (Paul-Ehrlich-Institut)
- Sistemi strutturati e programmati di finanziamento delle prestazioni
 - Germania: Richiesta di extra-rimborso se il costo del farmaco non è coperto dalla tariffa (G-DRG) (NUB)
 - Francia: extra-rimborsi rispetto a sistema tariffario per costi di gestione (flate-rate 15k per CAR-T)
- Prezzi al lancio simili. In Germania sconto «trasparente» rispetto al prezzo libero di lancio dal 50% al 20%

3. L'accesso effettivo nei principali Paesi Europei (2)

ATMP					
Holoclax	Procedura medica (Livello NUB 4)	MEA Popolazione ristretta e PAS (sconto)	ASMR IV		MEA (Payment by result)
Imlygic	Nessun beneficio aggiunto (Livello NUB 1)	MEA PAS (sconto)	ND		Classe Cnn
Strimvelis	No revisione AMNOG (no price listing)	HST	ND		Farmaco innovativo MEA (Payment by result)
Spherox	Procedura medica	MEA Restrizione sulla popolazione target + Sconto	ND		Dossier di P&R non sottomesso
Alofisel	Beneficio aggiunto (farmaco orfano) (Livello NUB 1)	Non raccomandato	ASMR IV		Classe C
Kymriah	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 1 anno) (Outcome-based MEA con alcune assicurazioni sociali) (Livello NUB 1)	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	Prima in ATU ASMR IV per DLBCL / III per ALL	MEA (Payment "at" result per entrambe le indicazioni)	Farmaco innovativo MEA (Sconto per DLBCL, Payment "at" result per entrambe le indicazioni)
Yescarta	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 3 anni) (Outcome-based MEA con alcune assicurazioni sociali) (Livello NUB 1)	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	Prima in ATU ASMR III	MEA (Payment "at" result)	Farmaco innovativo MEA (Sconto per DLBCL, Payment "at" result)
Luxturna	NUB1	HST CAA (sconto)	ASMR II	Negoziazione ongoing	Classe Cnn
Zynteglo	Beneficio aggiunto non quantificabile	ongoing	ASMR III	NA	Ongoing CTS

ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu
 ALL = Leucemia Linfoblastica Acuta
 ATU = Autorisations Temporaires d'Utilisation
 CAA = Commercial Access Agreement
 Classe C = Farmaco non rimborsato
 Classe Cnn = Farmaco autorizzato e in attesa di chiusura della procedura di P&R
 DLBCL = Linfoma diffuso a grandi cellule B
 HST = Highly Specialized Technologies
 MAA = Market Access Agreement
 MEA = Managed Entry Agreement
 NUB = Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura)
 PAS = Patient Access Scheme (in gran parte, sconto)
 P&R = Prezzo e Rimborso
 SMR = Service Médical Rendu

Agenda

-
1. ATMP Forum, le origini del progetto e obiettivi

 2. Primo report italiano sulle ATMP: strutture e tematiche

 3. ATMP approvate nell'UE e ATMP rimborsate nei principali Paesi Europei

 4. **Il modello italiano di accesso alle CAR-T**

 5. Stima di impatto sulla spesa per farmaci delle ATMP

 6. Conclusioni

4. La selezione e accreditamento dei Centri CAR-T in Italia coinvolge tre attori: AIFA, le Regioni e le Aziende

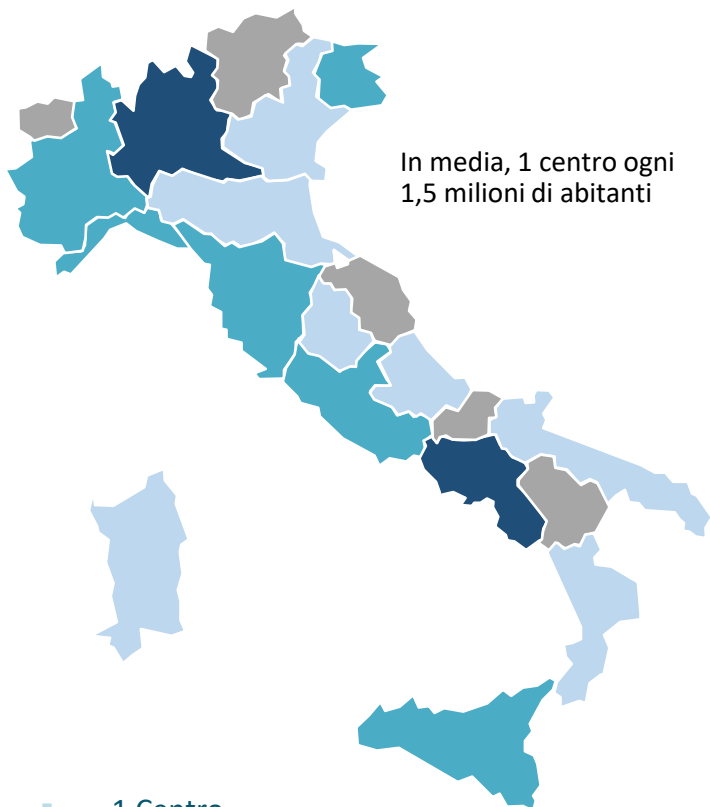
Figura 4: Schema di accesso della terapia CAR-T in Italia



4. Per la prima volta, AIFA ha stabilito criteri minimi di accreditamento per i centri da definire da parte delle Regioni

1. Certificazione del Centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU;
2. Accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione;
3. Disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione;
4. Presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

4. Ad oggi, 15 Regioni hanno accreditato complessivamente 43 Centri



- 1 Centro
- 2-4 Centri
- >4 Centri

Regione	Elenco Centri prescrittori	Data pubblicazione atto
Campania	Istituto nazionale tumori IRCCS Fondazione Giovanni Pascale, Napoli	14.12.2018
	AOU San Giovanni di Dio Ruggi D'Aragona, Salerno	(Aggiornamento 11.12.2019)
	AOU Federico II, Napoli	
	AORN Santobono-Pausilipon, Napoli	
	AORN Cardarelli, Napoli	
	AORN S.G. Moscati, Avellino	
Umbria	AOU di Perugia	17.05.2019
Emilia-Romagna	AOU di Bologna	08.07.2019
Liguria	IRCCS Istituto G. Gaslini (per i pazienti pediatrici), Genova	07.08.2019
	IRCCS Policlinico San Martino, Genova	
Puglia	PO SS Annunziata-Moscati, Taranto	23.08.2019
Toscana	AOU Careggi di Firenze	27.08.2019
	AOU Meyer di Firenze (per i pazienti pediatrici)	
	AOU di Pisa	
	AOU di Siena	
Sicilia	AO OR Villa Sofia-Cervello, Palermo	04.09.2019
	Istituto oncologico "La Maddalena", Palermo	
	AOU "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania	
Veneto	Ospedale di Vicenza dell'Azienda Ulss 8 Berica	10.09.2019
Calabria	Azienda ospedaliera GOM di Reggio Calabria	12.09.2019
Friuli-Venezia Giulia	PO "Santa Maria della Misericordia" - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine	27.09.2019
	Oncoematologia dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	
Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	12.11.2019
	Istituto Europeo di Oncologia, Milano	
	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano	
	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano	
	IRCCS Humanitas, Rozzano	
	IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano	
	ASST Spedali Civili di Brescia	
	ASST Spedali Civili Brescia - Clinica Pediatrica	
	ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo	
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - Dipartimento di Ematologia	
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - Oncoematologia Pediatrica		
ASST di Monza		
Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma		
Lazio	Policlinico Umberto I, Roma	La delibera ancora non pubblicata.
	Policlinico Agostino Gemelli, Roma	
	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	
Abruzzo	P.O. Santo Spirito, Pescara	24.09.2019 (Kymriah)
		02.12.2019 (Yescarta)
Sardegna	U.O. Ematologia e CTMO - Ospedale Businco, Cagliari	11.12.2019
Piemonte	A.O. Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria	07.02.2020
	AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Molinette, Torino	
	AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale infantile Regina Margherita, Torino	

4. 8 Centri sono stati qualificati dalla prima Azienda CAR-t e sono pronti a trattare i pazienti, a nov 2019.

Per le CAR-T, EMA ha richiesto alle aziende produttrici delle terapie CAR-T di qualificare i Centri prescrittori, effettuando una verifica dell'adempimento dei parametri decisi dalle aziende stesse, affinché il processo di controllo del rischio clinico sia gestito dall'Azienda:

- Lombardia: (5) Ospedale San Raffaele, Ospedale Humanitas, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, Pediatria dell'Ospedale San Gerardo di Monza e la Fondazione Istituto Nazionale Tumori di Milano
- Lazio (2)
- Emilia-Romagna (1)
- È in corso la qualificazione per le Regioni Piemonte, Veneto e Toscana

4. Il Governo ha deciso di investire nelle CAR-T attraverso il progetto CAR-T Cells

- **5 milioni di euro per il 2019 e 5 per il 2020** alla rete oncologica del Ministero per lo sviluppo di progetti di ricerca
- **60 milioni per la realizzazione di 6 Centri di eccellenza** per lo sviluppo della rete che possa effettuare attività di ricerca, produzione e trattamento dei pazienti oncologici con CAR T-Cell
- Fanno parte della rete:
 1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma;
 2. Ospedale S. Raffaele – Milano.
 3. Istituto di Candiolo – Candiolo;
 4. Istituto Oncologico Veneto – Padova;
 5. Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Roma;
 6. Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori – Meldola.
 7. Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (Milano);
 8. Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale – Napoli;
 9. CRO - Centro di Riferimento Oncologico – Aviano (PN);
 10. Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG);
 11. Istituto tumori Giovanni Paolo II – Bari;
 12. CROB- Centro di riferimento oncologico della Basilicata – Rionero in Vulture (PZ);
 13. IEO - Istituto Europeo di Oncologia – Milano;
 14. IFO- Regina Elena – Roma
 15. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori – Milano.

Nonostante le peculiarità, le ATMP presentano requisiti comuni

- **Personale altamente specializzato** e addestrato nell'utilizzo dell'ATMP.
- Attenta **pianificazione** del percorso del paziente verificando in anticipo l'effettiva disponibilità del farmaco.
- **Team multifunzionali** (specialista, chirurgo, farmacista ospedaliero, infermiere...) per gestire l'intero flusso fino alla somministrazione del farmaco.
- Personale esperto, se non dedicato, nella gestione delle terapie, capace di **riconoscere e gestire effetti collaterali in tempi molto rapidi**
- **Posti letto dedicati** in terapia intensiva (per le malattie ematologiche in particolare)
- **Facility** specifiche, come le camere sterili per la ricomposizione del prodotto (in alcuni casi)
- Garanzia di **qualità** sull'intera catena di produzione e distribuzione del farmaco con accreditamento GMP.

Agenda

-
1. ATMP Forum, le origini del progetto e obiettivi

 2. Primo report italiano sulle ATMP: strutture e tematiche

 3. ATMP approvate nell'UE e ATMP rimborsate nei principali Paesi Europei

 4. Il «valore» delle ATMP nel processo di ricerca e sviluppo

 5. **Stima di impatto sulla spesa per farmaci delle ATMP**

 6. Conclusioni

5. I passaggi per la costruzione del BIM

INPUT	RAZIONALE
1. ATMP DISPONIBILI NEI PROSSIMI 6 ANNI E RELATIVE INDICAZIONI DI MALATTIA	<ul style="list-style-type: none"> • ATMP che hanno concluso l'iter negoziale in Italia nel biennio 2018-2019 o che stanno negoziando con AIFA prezzo e rimborso. • ATMP in valutazione della Committee for Advanced Therapies (CAT) di EMA (aggiornamento 14 ottobre 2019) • Pipeline aziendali in fase di sviluppo più avanzata (fase III)
2. DATA DI COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA	<p>È stata utilizzata la data della GU italiana di rimborso e prezzo come data di lancio. Per le ATMP per le quali la GU non è disponibile, è stata stimata la data di lancio più probabile, assumendo 12 mesi di tempo per processo di P&R in Italia dalla data di autorizzazione EMA.</p>
3. DIMENSIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET	<p>È stata condotta un'analisi di letteratura dei dati epidemiologici, ove disponibili della realtà italiana. I dati sono stati successivamente validati da esperti dell'area terapeutica.</p>
4. TASSO DI TRATTAMENTO	<p>È stato stimato in funzione delle dimensioni epidemiologiche e validato da esperti</p>
5. COSTO/TRATTAMENTO PER PAZIENTE	<p>Il prezzo impiegato è il prezzo ex factory, al lordo di eventuali condizioni negoziali (non pubbliche), se già disponibile. Se non ancora disponibile in Italia, è stato impiegato o il prezzo dello stesso farmaco in altri Paesi, o il prezzo di una ATMP con una epidemiologia simile</p>

5. Sono state incluse nel modello 16 patologie per 17 ATMP

- ATMP con GU in Italia o in fase di negoziazione con AIFA
- ATMP in valutazione al CAT
- ATMP in fase avanzata di sviluppo

Zalmoxis è stata esclusa in quanto l'Azienda ha annunciato il prossimo ritiro dal mercato per motivi commerciali

	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA O CLASSE DI RIMBORSO
1	ADA-SCID	Strimvels (CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA)	Classe H
		OTL-101	Fase II
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNHE AD ALTO RISCHIO	ATIR-101 (linfociti T allogenici depleti ex vivo delle cellule T alloreattive mediante trattamento fotodinamico)	In valutazione CAT
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	Alofisel (darvadstrocel)	Classe C
4	LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL ± PMBCL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H
		Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Valutazione CPR
		Liso-cel (lisocabtagene maraleucel)	Fase II/III
6	DISTROFIE RETINICHE	Luxturna (voretigene neparovec)	Valutazione CTS
7	β -TALASSEMIA	Zynteglo (CD34+ autologhe codificanti β A-T87Q)	Valutazione CTS
8	SMA 1	Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)	Valutazione CAT
9	EMOFILIA A	Valrox (valoctocogene roxaparvovec)	Fase II/III
10	EMOFILIA B	SPK-9001 (fitanacogene elaparvovec)	Fase III
11	MIELOMA MULTIPO	Ide-cel (idecabtagene vicleucel)	Fase II/III
12	CALD	Lenti-D	Fase II/III
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	OTL-200	Fase II
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	AAV-hAADC-2	Fase II
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	SRP-9001	Fase II
16	MALATTIA DI STARGARDT	SAR422459	Fase II

5. Dove non disponibili, CHMP e GU in Italia sono state stimate arrotondando al semestre, considerando il primo (S1) o il secondo (S2) semestre dell'anno

Per stabilire i tempi di commercializzazione in Italia, sono stati adottati questi criteri:

- Per farmaci già approvati in Italia, la data della Gazzetta Ufficiale
- Per i farmaci con parere positivo del CHMP, è stata usata la data della decisione del CHMP a cui sono stati aggiunti 12 mesi relativi al processo italiano di rimborsabilità.
- Per farmaci non ancora approvati dal CHMP, il CHMP è stato stimato in funzione dei comunicati stampa-pipeline delle aziende, considerando 1 anno dalla sottomissione al CHMP.

Tabella 36: ATMP di recente immissione o più prossime al mercato incluse nel modello. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA O CLASSE DI RIMBORSO	DATA CHMP (*STIMA)	GU (*STIMA) RIMBORSO
1	ADA-SCID	Strimvelis (CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano) OTL-101	H Fase II	4/16 S1 2021*	8/16
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO	ATR-101 (linfociti T alloigenici depleti ex vivo delle cellule T alloreattive mediante trattamento fotodinamico)	In valutazione CAT	S1 2020*	S1 2021*
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	Aloftisel (darvadstrocel)	Classe C	12/17	S2 2020*
4	LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA (ALL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H	6/18	8/19
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H	6/18	8/19
		Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Valutazione CPR	6/18	S1 2020*
		Liso-cel (lisocabtagene maraleucel)	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
6	DISTROFIE RETINICHE	Luxturna (voretigene neparovec)	Valutazione CTS	9/18	S1 2020*
7	β -TALASSEMIA	Zynteglo (CD34+ autologhe codificanti β A-T87Q)	Valutazione	3/19	S2 2020*
8	SMA 1	Zolgensma (onasemnogene abeparovec)	Valutazione CAT	S1 2020*	S1 2021*
9	EMOFILIA A	Valrox (valoctocogene roxaparovec)	Fase II/III	S2 2020*	S2 2021*
10	EMOFILIA B	SPK9001 (fitidacogene elaparovec)	Fase III	S1 2021*	S1 2022*
11	MIELOMA MULTIPLO	Ide-cel (idecabtagene vicleucel)	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
12	CALD	Lenti-D	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	OTL-200	Fase II	S1 2021*	S1 2022*
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	AAV-hAADC-2	Fase II	S1 2021*	S1 2022*
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	SRP-9001	Fase II	S1 2022*	S1 2023*
16	MALATTIA DI STARGARDT	SAR422459	Fase II	S2 2023*	S2 2024*

5. Rispetto alla precedente analisi, c'è stato un ritardo nel processo di sottomissione ad approvazione EMA, o in Italia

Patologia	ATMP	Stima lancio in Italia	Oggi
A. Graft vs Host Disease (GVHD) in caso di trapianto per neoplasie ematologiche	viable T-cells ATIR-101	Feb 2019	Annunciato il ritiro dal Mercato- In valutazione CAT
B. Fistole perianali complesse da Morbo di Crohn	darvadstrocel	Lug 2019	Approvazione EMA
C. Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)	tisagenlecleucel	Lug 2019	GU del 12.08.2019
D. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL)	axicabtagene ciloleucel/ tisagenlecleucel JCAR017	Lug 2019 Gen 2021	in negoziazione GU del 12.08.2019 -
E. Distrofie Retiniche	voretigene neparovvec	Lug 2019	in negoziazione AIFA
F. β -talassemia	Lenti-G	Lug 2020	In negoziazione AIFA
G. Atrofia muscolare spinale di tipo 1 (SMA1)	AVXI-101	Lug 2020	In valutazione CAT
H. Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	Lenti-D	Gen 2021	-
I. Emofilia A grave	BMN270	Gen 2021	-
J. Mieloma Multiplo (MM)	bb2121	Gen 2022	-
K. Stargardt Disease	SAR422459	Lug 2022	-

5. La popolazione target è stata stimata in funzione dei dati epidemiologici in letteratura e validati tramite KOL. Sono state impiegate assunzioni per stabilire il tasso di trattamento

- 10% per le patologie con numero di pazienti superiore ai 1.000 in Italia, o per i quali esistono alternative terapeutiche, anche se meno efficaci o non risolutive (β -talassemia, fistole perianali complesse, GvHD, emofilia, mieloma multiplo e malattia di Stargardt).
- 40% per le patologie con numero di pazienti tra 30 e 1000, e caratteristiche di urgenza di trattamento (LLA, DLBCL, distrofie retiniche, deficit AADC, Duchenne) legate alla mortalità o gravità della malattia.
- 60% per le patologie con numero di pazienti inferiore a 30 (ADA-SCID, CALD, SMA1) ed elevata gravità di malattia.

Tabella 37 Stima della popolazione target e tasso di trattamento/anno (12 mesi). Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

	PATOLOGIA	POPOLAZIONE TARGET	TASSO TRATTAMENTO	TARGET/ANNO
1	ADA-SCID	2	60%	1
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO	508	10%	51
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	1.012	10%	101
4	LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA (ALL)	40	40%	16
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	700	40%	280
6	DISTROFIE RETINICHE	70	40%	28
7	β -TALASSEMIA	1.200	10%	120
8	ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)	27	60%	16
9	EMOFILIA A	1.850	10%	185
10	EMOFILIA B	898	10%	90
11	MIELOMA MULTIPLO	1.800	10%	180
12	ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)	3	60%	2
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	2	60%	1
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	60	40%	24
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	68	40%	27
16	MALATTIA DI STARGARDT	1.293	10%	129

5. Dove non disponibile in Italia, sono state utilizzate delle proxy per definire il costo trattamento/anno per paziente

- Per il prezzo ex factory di terapie già approvate, sono stati usati i prezzi pubblicati in Gazzetta Ufficiale, al lordo di sconti nascosti o condizioni negoziali confidenziali.
- Per farmaci non ancora rimborsati in Italia, sono stati usati i prezzi disponibili in altri Paesi europei, o in US, seguendo le dichiarazioni pubbliche dell'Azienda relative al prezzo.
- Per le terapie di cui non sono disponibili fonti dedicati, si è usato il proxy di terapie già approvate con dati epidemiologici simili.

Tabella 38: Prezzi/trattamento inseriti nel modello e rationale. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

	PATOLOGIA	COSTO DEL TRATTAMENTO (EX FACTORY LORDO)	RAZIONALE-FONTE
1	ADA-SCID	596.000 €	Prezzo GU Strimvels
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO	149.000 €	Prezzo GU Zalmoxs
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	60.000 €	Prezzo rimborsato in Spagna
4	LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
6	DISTROFIE RETINICHE	345.000 €	Prezzo rimborsato in Germania per occhio
7	β-TALASSEMIA	1,575 milioni € in 5 anni: 315.000 €/anno	Prezzo e condizioni US proposti dall'Azienda [239]
8	ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)	1,936 milioni € in 5 anni: 387.290 €/anno	Prezzo e condizioni US, proposto dall'azienda (tasso di cambio 0,91) [240]
9	EMOFILIA A	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
10	EMOFILIA B	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
11	MIELOMA MULTIPIO	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
12	ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)	1,575 milioni € in 5 anni: 315.000 €/anno	Prezzo Zynteglo in US, essendo della stessa Azienda
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	596.000 €	Prezzo GU Strimvels
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
16	MALATTIA DI STARGARDT	320.000 €	Prezzo GU Kymriah

5. Il prezzo usato per le CAR-T (Germania) corrisponde all'ex factory approvato da AIFA (Determina del 7.08.19), al lordo degli accordi confidenziali.

Patologia	Pazienti ATMP			Prezzo	
	Potenzialment e candidabili	Tasso di trattamento	Pazienti trattati	Valore	Proxy
A. GVHD per trapianto per neoplasie ematologiche	514	10%*	51	149.000 €	Prezzo di una infusione di Zalmoxis
B. Fistole perianali compl. CD	1.012	10%*	101	60.422 €	Prezzo darvadstrocel UK
C. LAL	40	20%*	8	320.000 €	Prezzo CAR-T (tisagenlecleucel) Germania
D. DLBCL + PMBCL	700	20%*	140	320.000 €	Prezzo CAR-T (tisagenlecleucel) Germania
E. Distrofie Retiniche	70	40%*	28	332.000 €	Prezzo voretigene neparovvec US (per occhio)
F. β-talassemia	4.769	10%**	477	372.500 €	Media Zalmoxis – Strimvelis
G. SMA1	23	40%**	9	596.000 €	Prezzo EF Strimvelis
H. CALD	3	30%	1	596.000 €	Prezzo EF Strimvelis
I. Emofilia A	4.094	10%	409	372.500 €	Media Zalmoxis - Strimvelis
J. MM	1.400	10%	140	320.000 €	Prezzo CAR-T (tisagenlecleucel) Germania
K. Stargardt Disease	1.293	10%***	129	372.500 €	Media Zalmoxis - Strimvelis

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 7 agosto 2019

Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 1264/2019). (19A05147)

(GU n.188 del 12-8-2019)

prezzo ex factory (IVA esclusa): € 320.000,00;
prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 528.128,00.

*Tasso di trattamento dimezzato per Y1: 2019

**Tasso di trattamento dimezzato per Y1: 2020

***Tasso di trattamento dimezzato per Y1: 2022

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10170/documents>
<https://www.bloomberg.com/news/articles/2018-09-12/novartis-faces-price-tussle-in-europe-after-cancer-breakthrough>
<http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/sindrome-di-stargardt>

Studio indipendente che ha calcolato il prezzo di produzione della singola ATMP

Il costo di produzione è per 85% variabile e sui 54mila €

Table IX. Total manufacturing costs of GMP-grade transduced hematopoietic stem cell products.

A. Variable costs of manufacturing GMP-grade transduced hematopoietic stem cell products.		Variable costs (\$)		
Variable resources (CTAT level 2)	Description	Master cell bank	Lentiviral vector	CD34 ⁺ cell transductions
1. Materials and supplies	Media and supplements and laboratory consumables	8814	6844	6844
	Transfection reagents	n/a	9500	n/a
	Sterilized purification columns	n/a	8500	n/a
	Apheresis product (mobilized peripheral blood stem cells)	n/a	n/a	8000
	Reagents for CliniMac	n/a	n/a	6000
	GMP-grade cytokines	n/a	n/a	3000
	Gamments (240 sets)	1838	1838	1838
2. Personnel	Production personnel	9640	9158	5784
	Electricity, water and medical-grade gases	1000	1250	550
3. Utilities	Corrective maintenance			
4. Maintenance	Media-fill and process validation	15,000	18,827	2047
5. Quality management system	Batch release testing (testing for sterility, and other parameters required by relevant regulations and guidelines)			
Total		36,292	55,917	34,063

The variable resources of the manufacturing process were identified according to the second level of the CTAT model. The estimated variable costs of the master cell bank and lentiviral vector production are supposed to be depreciated over 10 hematopoietic stem cell products. The costs of GMP-grade plasmid production were not included in this table because the process is being outsourced by the facility. However, these costs are supposed to be depreciated over 10 products and added to the final product costs.

B. Fixed and variable cost shares in manufacturing of a single lentiviral vector transduced autologous hematopoietic stem cell product.

	Unit fixed costs (\$)	Unit variable cost (\$)	Total unit cost (\$)
Master cell bank	1170.7	3629.2	4799.9
Lentiviral vector	2043	5591.7	7634.7
Cell transductions	4750	34,063	38,813
Total	7963.7 (15.5%)	43,283.9 (84.5%)	51,247.6
Outsourced (plasmid)		2900	2900
Total unit cost			54,147.6

The fixed costs represent 15.5% of the total manufacturing costs, and the variable costs represent 85%. The high percentage of variable costs is due to the complex steps of the manufacturing process.
n/a, not applicable.

Cytotherapy, 2013; 15: 362–383

International Society for Cellular Therapy
ISCT

Good Manufacturing Practices (GMP) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs

MOHAMED ABOU-EL-ENEIN^{1,3}, ANDY RÖMHILD¹, DANIEL KAISER¹, CAROLA BEIER¹, GERHARD BAUER², HANS-DIETER VOLK^{1,2} & PETRA REINKE^{1,3}

¹Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, ²Institute of Medical Immunology and ³Department of Nephrology and Internal Intensive Care, Charité University Medicine, Campus Virchow, Berlin, Germany, and ⁴Institute for Regenerative Cures, University of California Davis, Sacramento, California, USA

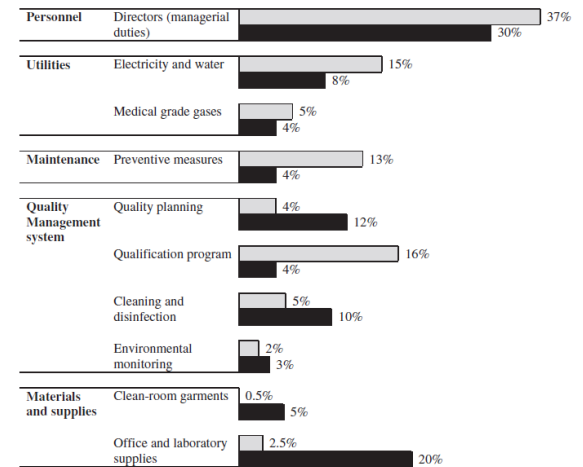


Figure 5. Average projected expenses share of the Berlin facility (gray bars) and the actual expenses share of the California facility (black bars) according to the CTAT model. Estimated operating expenses of the Berlin facility are presented as percentage for the year 2010–2012. The actual operating expenses of the California facility are presented as percentage for the year 2010–2011. The resources consumed were identified, and their value was measured using a micro-costing system. For the retrospective CTAT assessment in the California facility, financial data traced for the fiscal year 2011 budget were 100% allocated to the identified core and supporting processes. The absence of non-recoverable (sunk) costs suggests the accuracy of the model in identifying all the processes with strong correlation to the GMP manufacturing process. The difference between the expenses share of the two facilities and its significance is explained in the text.

In USA, le assicurazioni pubbliche Medicare e Medicaid impiegano diversi sistemi di pagamento delle terapie, come analizzato dalla *National Academy of Medicine's Vital Directions for Health and Health Care Initiative*

Initiative	Description	Example Programs
Accountable Care	Accountable Care Organizations and similar care models are designed to incentivize health care providers to become accountable for a patient population and to invest in infrastructure and redesigned care processes that provide for coordinated care, high quality and efficient service delivery.	<ul style="list-style-type: none"> Pioneer ACOs Medicare Health Care Quality Demonstration Comprehensive ERSD Care Model Rural Community Hospital Demonstration
Episode-Based Payment	Under these models, health care providers are held accountable for the cost and quality of care beneficiaries receive during an episode of care, which usually begins with a triggering health care event (such as a hospitalization or chemotherapy administration) and extends for a limited period of time thereafter.	<ul style="list-style-type: none"> Bundled Payments for Care Improvement Models
Primary Care Transformation	Primary care providers are a key point of contact for patients' health care needs. Strengthening and increasing access to primary care is critical to promoting health and reducing overall health care costs. Advanced primary care practices - also called "medical homes" - utilize a team-based approach, while emphasizing prevention, health information technology, care coordination, and shared decision making among patients and their providers.	<ul style="list-style-type: none"> Advanced Primary Care Practice (medical home) Comprehensive Primary Care Initiative Independence at Home Demonstration Multi-Payer Advanced Primary Care Practice Demonstration
Medicaid and CHIP	Medicaid and the Children's Health Insurance Program (CHIP) are administered by the states but are jointly funded by the federal government and states. Initiatives in this category are administered by the participating states.	<ul style="list-style-type: none"> Medicaid Innovation Accelerator Program Medicaid Incentives for Prevention of Chronic Diseases Strong Start for Mothers and Newborns
Dual-Eligibles (Medicare-Medicaid)	The Medicare and Medicaid programs were designed with distinct purposes. Individuals enrolled in both Medicare and Medicaid (the "dual eligibles") account for a disproportionate share of the programs' expenditures. A fully integrated, person-centered system of care that ensures that all their needs are met could better serve this population in a high quality, cost effective manner.	<ul style="list-style-type: none"> Financial Alignment Initiative Initiative to Reduce Avoidable Hospitalization Among Nursing Facility Residents
New Payment, Service Delivery, and Accountability Models	Many innovations necessary to improve the health care system will come from local communities and health care leaders from across the entire country. By partnering with these local and regional stakeholders, CMS can help accelerate the testing of models today that may be the next breakthrough tomorrow.	<ul style="list-style-type: none"> Accountable Health Communities Model Health Care Innovation Awards Health Plan Innovation Initiatives State Innovation Models
Best Practices Adoption	The Innovation Center is partnering with a broad range of health care providers, federal agencies professional societies and other experts and stakeholders to test new models for disseminating evidence-based best practices and significantly increasing the speed of adoption.	<ul style="list-style-type: none"> Community-based Care Transitions Program Health Care Payment Learning and Action Network Partnership for Patients

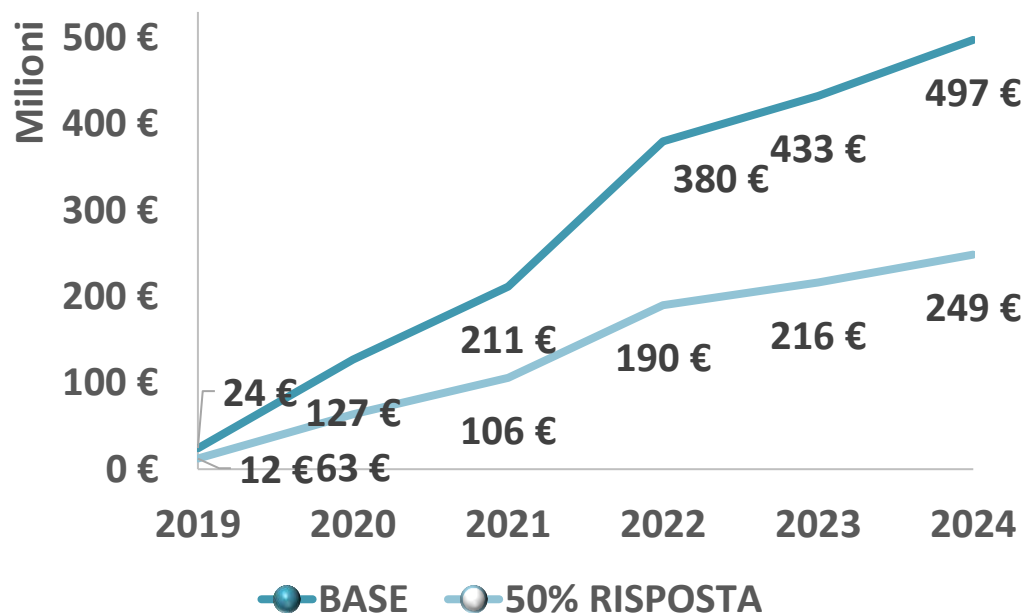
SOURCE: Centers for Medicare & Medicaid Services, 2016.

5. Nel caso base, la spesa incrementale per ATMP passa dalla previsione di 24 milioni di € nel 2019, a 497 milioni nel 2023; nello scenario *payment at result*, il valore della spesa viene dimezzato.

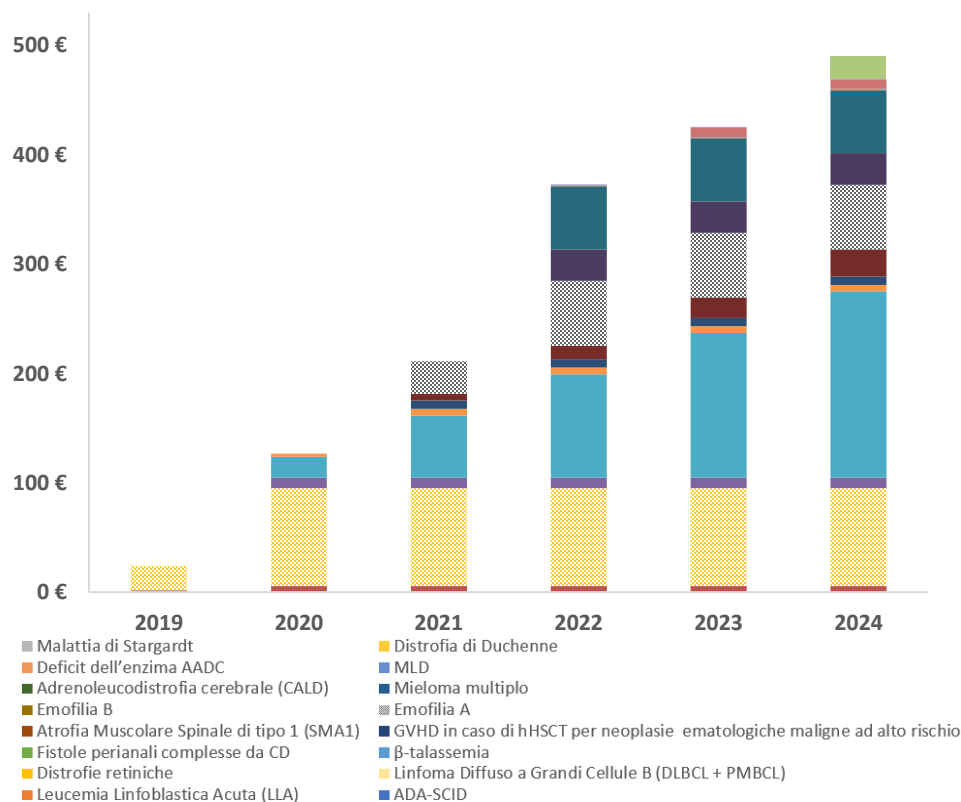
Nel primo report per il 2019 era prevista una spesa lorda complessiva pari a 44 milioni di €, mentre la proiezione attuale è di 22 milioni di €. Questo è dovuto a:

- ritardo di approvazione delle CAR-T e di Luxturna, rispetto a quanto previsto nel primo report,
- ritiro di Zalmoxis e il ritardo nella sottomissione ad EMA del secondo farmaco di oltre un anno

Il prezzo stimato per le CAR-T, pari al prezzo già disponibile in Germania lo scorso anno, è stato confermato.

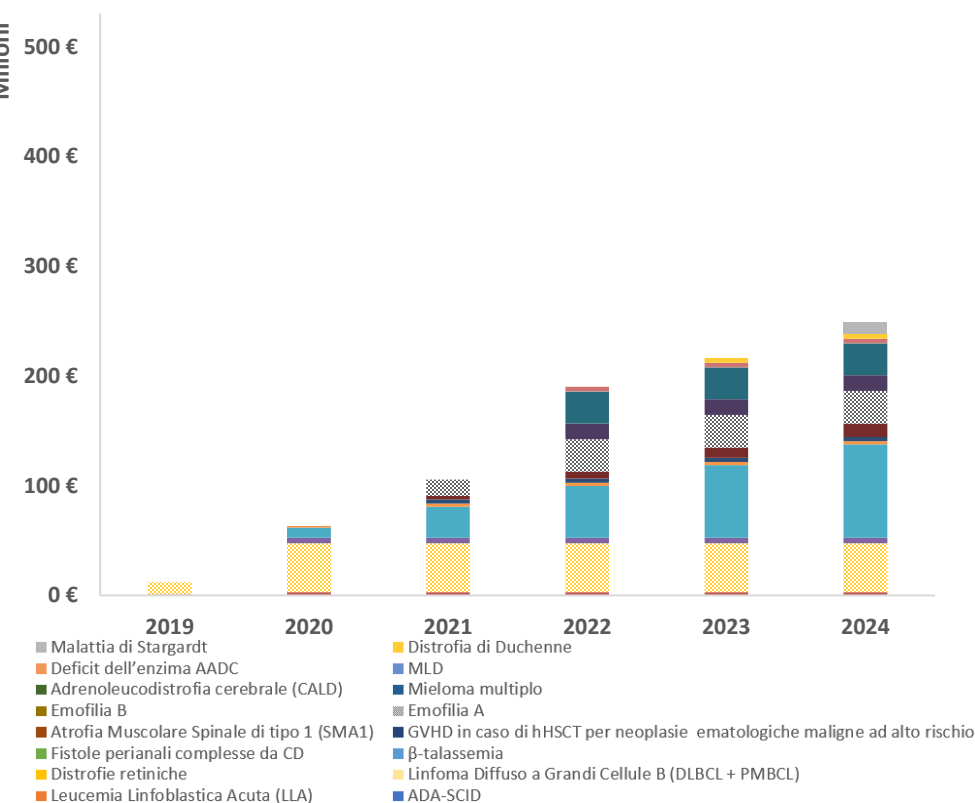


5. Dettaglio di spesa per area terapeutica (scenario BASE)



BASE	2019	2020	2021	2022	2023	2024
TOT	24.276.000 €	126.936.000 €	211.291.634 €	380.034.267 €	432.670.901 €	497.467.534 €
ADA-SCID	596.000 €	596.000 €	596.000 €	596.000 €	596.000 €	596.000 €
GVHD IN CASO DI HSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNHE AD ALTO RISCHIO			7.599.000 €	7.599.000 €	7.599.000 €	7.599.000 €
FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD		3.060.000 €	6.060.000 €	6.060.000 €	6.060.000 €	6.060.000 €
LEUCEMIA LINFBLASTICA ACUTA (ALL)	1.280.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €
LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	22.400.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €
DISTROFIE RETINICHE		9.660.000 €	9.660.000 €	9.660.000 €	9.660.000 €	9.660.000 €
β-TALASSEMIA		18.900.000 €	56.700.000 €	94.500.000 €	132.300.000 €	170.100.000 €
ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)			6.196.634 €	12.393.267 €	18.589.901 €	24.786.534 €
EMOFILIA A			29.760.000 €	59.200.000 €	59.200.000 €	59.200.000 €
EMOFILIA B				28.800.000 €	28.800.000 €	28.800.000 €
MIELOMA MULTIPLO				57.600.000 €	57.600.000 €	57.600.000 €
ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)				630.000 €	630.000 €	630.000 €
LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)				596.000 €	596.000 €	596.000 €
DEFICIT DELL'ENZIMA AADC				7.680.000 €	7.680.000 €	7.680.000 €
DISTROFIA DI DUCHENNE					8.640.000 €	8.640.000 €
MALATTIA DI STARGARDT						20.800.000 €

5. Dettaglio di spesa per area terapeutica (*scenario payment at result*)



TASSO DI RISPOSTA 50%	2019	2020	2021	2022	2023	2024
TOT	12.138.000 €	63.468.000 €	105.645.817 €	190.017.134 €	216.335.450 €	248.733.767 €
ADA-SCID	298.000 €	298.000 €	298.000 €	298.000 €	298.000 €	298.000 €
GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO			3.799.500 €	3.799.500 €	3.799.500 €	3.799.500 €
FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD		1.530.000 €	3.030.000 €	3.030.000 €	3.030.000 €	3.030.000 €
LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA (ALL)	640.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €
LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	11.200.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €
DISTROFIE RETINICHE		4.830.000 €	4.830.000 €	4.830.000 €	4.830.000 €	4.830.000 €
β-TALASSEMIA		9.450.000 €	28.350.000 €	47.250.000 €	66.150.000 €	85.050.000 €
ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)			3.098.317 €	6.196.634 €	9.294.950 €	12.393.267 €
EMOFILIA A			14.880.000 €	29.600.000 €	29.600.000 €	29.600.000 €
EMOFILIA B				14.400.000 €	14.400.000 €	14.400.000 €
MIELOMA MULTIPLO				28.800.000 €	28.800.000 €	28.800.000 €
ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)				315.000 €	315.000 €	315.000 €
LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)				298.000 €	298.000 €	298.000 €
DEFICIT DELL'ENZIMA AADC				3.840.000 €	3.840.000 €	3.840.000 €
DISTROFIA DI DUCHENNE					4.320.000 €	4.320.000 €
MALATTIA DI STARGARDT						10.400.000 €

Agenda

-
1. ATMP Forum, le origini del progetto e obiettivi

 2. Primo report italiano sulle ATMP: strutture e tematiche

 3. ATMP approvate nell'UE e ATMP rimborsate nei principali Paesi Europei

 4. Il «valore» delle ATMP nel processo di ricerca e sviluppo

 5. Stima di impatto sulla spesa per farmaci delle ATMP

 6. **Conclusioni**

6. PROPOSTE PER IL FUTURO

Il gruppo di ricerca ritiene importante proporre come spunto di discussione i seguenti elementi:

1. istituzione di un **gruppo di lavoro o tavolo permanente che coinvolga pubblico, privato e Stakeholder interessati**,
2. **Interazione con gli enti decisori ed *early dialogue*** Individuazione di modalità innovative di rimborso flessibili in funzione del tipo di ATMP e del tipo di patologia, che considerino il frequente disallineamento temporale tra costo sostenuto e benefici / costi evitati.
3. Necessità di **maggiore coinvolgimento della politica in termini di pianificazione strategica per attrarre investimenti e produrre oltre alla salute crescita economica**
4. **Investimenti in formazione** (i) degli studenti delle aree medico-scientifiche sulle caratteristiche delle ATMP e (ii) a supporto della ricerca nelle aree inerenti a questo settore, inclusa l'attività di ***technology transfer***.

Grazie per l'attenzione
(lanati@maprovider.com)

PER SCARICARE IL REPORT REGISTRARSI SU:



www.atmpforum.com