

Abstract submission - 8°Convegno nazionale, ISPOR Italy – Rome

Chapter

Superare le sfide nell'accesso e rimborso delle terapie geniche: prospettive e soluzioni per le terapie in fase di sviluppo per la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) alla luce del caso di atidarsagene autotemcel per la leucodistrofia metacromatica (MLD)

Mantovani Andrea^{1*}, Grandy Aaron², Yang Bin², Ruzza Chiara^{1*}, Naser Risvin³

¹Alira Health, Milan, MI, Italy, ²Alira Health, Basel, Switzerland, ³Alira Health, Paris, France

**Corresponding authors*

BACKGROUND E OBIETTIVI: La DMD è una rara malattia degenerativa neuromuscolare che causa nei pazienti una progressiva debolezza muscolare. È causata da una o più mutazioni del gene della distrofina, per le quali le terapie geniche rappresentano un'opzione terapeutica potenzialmente efficace. Questa ricerca identifica le sfide che le terapie geniche in via di sviluppo per la DMD devono affrontare e le possibili soluzioni per garantire risultati ottimali in termini di accesso e rimborso, tra cui la generazione di prove di efficacia, il ricorso a modelli di prezzo innovative e ad approvazioni condizionate, e il ruolo delle preferenze dei pazienti, a partire dal caso di successo di un'altra terapia genica, atidarsagene autotemcel per la MLD.

MATERIALI/ METODI: Abbiamo esaminato i rapporti di valutazione della FDA e dell'EMA sulle tecnologie di exon-skipping per la DMD, nonché gli esiti regolatori di atidarsagene autotemcel e i report di HTA di NICE, AIFA e G-BA. È stata effettuata una revisione narrativa degli studi clinici, della letteratura scientifica e della letteratura grigia per trarre conclusioni sulle potenziali strategie che le terapie geniche per la DMD possono utilizzare per massimizzare gli outcome di accesso e rimborso.

RISULTATI:

- DMD: L'EMA ha approvato ataluren. Altre terapie non hanno potuto accedere al mercato dell'UE, pur essendo state approvate dalla FDA dopo note discussioni. La maggiore criticità riguardava l'incertezza dell'efficacia clinica.
- MLD: Atidarsagene autotemcel è stato approvato dall'EMA per la MLD nel novembre 2021 e ha ricevuto una raccomandazione da NICE, AIFA e G-BA, ma non è disponibile negli Stati Uniti d'America. Nel Regno Unito, atidarsagene autotemcel ha ricevuto raccomandazioni nonostante le critiche sul prezzo e la mancanza di prove di efficacia a lungo termine. In Germania, la CUP è stata un fattore chiave di successo per atidarsagene autotemcel.

CONCLUSIONI: L'incertezza sugli esiti a lungo termine per i pazienti e l'impatto sul budget sono le maggiori sfide per l'accesso delle terapie geniche monodose. I contributi dei PAG e di managed entry agreements (MEA), che tengano conto degli aspetti epidemiologici, clinici ed economici, possono portare a risultati positivi in termini di accesso e rimborso. Sulla scorta delle resistenze subite dalle tecnologie di exon-skipping per la DMD e del successo di atidarsagene autotemcel dopo un'iniziale decisione di rimborso negativa, è indispensabile che i produttori, gli enti regolatori e gli organismi di HTA optino per efficacy accordo di accesso nell'interesse dei pazienti con DMD, per i quali il trattamento precoce è fondamentale.

Word count: 398

BIBLIOGRAFIA:

1. AIFA. Determina n. 246/2022. Published online March 24, 2022. Accessed September 30, 2022.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_246-2022_Libmeldy.pdf

2. AIFA. Report tecnico-scientifico AIFA su Libmeldy® (atidarsagene autotemcel). Published online May 20, 2022. Accessed September 30, 2022. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy_Report_Tecnico_20.05.2022.pdf
3. FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy. FDA. Published March 24, 2020. Accessed September 30, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-drug-duchenne-muscular-dystrophy>
4. FDA grants accelerated approval to first targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation. FDA. Published March 24, 2020. Accessed September 30, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>
5. FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation. FDA. Published February 25, 2021. Accessed September 30, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation-0>
6. Crossnohere NL, Fischer R, Crossley E, Vroom E, Bridges JF. The evolution of patient-focused drug development and Duchenne muscular dystrophy. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2020;20(1):57-68. doi:10.1080/14737167.2020.1734454
7. Crossnohere NL, Fischer R, Vroom E, Furlong P, Bridges JFP. A Comparison of Caregiver and Patient Preferences for Treating Duchenne Muscular Dystrophy. *Patient*. 2022;15(5):577-588. doi:10.1007/s40271-022-00574-y
8. EMA. Exondys. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed September 30, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exondys>
9. EMA. Libmeldy. European Medicines Agency. Published October 13, 2020. Accessed September 30, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy>
10. EMA. Qualification Opinion of IMI PREFER. Published online May 3, 2022. Accessed September 30, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-imi-prefer_en.pdf
11. G-BA. Benefit assessment procedure for the drug Atidarsagen autotemcel OTL-200 (metachromatic leukodystrophy with biallelic mutation in the ARSA gene) - Federal Joint Committee. Accessed September 30, 2022. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/>
12. McCormack P. Cell therapies for Duchenne muscular dystrophy: some ethical issues for personalised medicines. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(Suppl 1):P8. doi:10.1186/1750-1172-5-S1-P8
13. NICE. Recommendations | Atidarsagene autotemcel for treating metachromatic leukodystrophy | Guidance. Accessed September 30, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst18/chapter/1-Recommendations>
14. Orchard M. By Any Genes Necessary: The Role of MEAs for Gene Therapies. *Pharmaceutical Executive*. 2021;41(8). Accessed September 30, 2022. <https://www.pharmexec.com/view/by-any-genes-necessary-the-role-of-meas-for-gene-therapies>
15. FDA. Drug Approval Package: AMONDYS 45. Accessed September 30, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213026Orig1s000TOC.cfm
16. FDA. Drug Approval Package: Exondys 51 Injection (eteplirsen). Accessed September 30, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/206488_toc.cfm

17. FDA. Drug Approval Package: Vyondys 53 (golodirsen). Accessed September 30, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211970Orig1s000TOC.cfm
18. England's drug price watchdog rejects Orchard's groundbreaking gene therapy after first round of talks | Fierce Pharma. Accessed September 30, 2022. <https://www.fiercepharma.com/pharma/england-s-price-watchdog-rejects-orchard-s-pricey-gene-therapy-for-metachromatic>
19. Orchard Therapeutics Announces Recent Commercial and Regulatory Progress for Late-stage HSC Gene Therapy Programs and Outlines Key 2022 Milestones | Orchard Therapeutics. Accessed September 30, 2022. <https://ir.orchard-tx.com/news-releases/news-release-details/orchard-therapeutics-announces-recent-commercial-and-regulatory/>
20. Pfizer beats Sarepta to start of first late-stage Duchenne gene therapy trial. BioPharma Dive. Accessed September 30, 2022. <https://www.biopharmadive.com/news/pfizer-duchenne-gene-therapy-phase-3-sarepta/592936/>
21. Regulatory Advocacy. Parent Project Muscular Dystrophy. Accessed September 30, 2022. <https://www.parentprojectmd.org/advocacy/our-strategy-and-impact/regulatory-advocacy/>
22. Report tecnico-scientifico AIFA su Libmeldy® (atidarsagene autotemcel). Accessed September 30, 2022. <https://www.aifa.gov.it/en/-/report-tecnico-scientifico-aifa-su-libmeldy%C2%AE-atidarsagene-autotemcel->
23. Sarepta wins FDA approval of another drug for rare muscular dystrophy. BioPharma Dive. Accessed September 30, 2022. <https://www.biopharmadive.com/news/sarepta-amondys-45-approved-fda-duchenne/595754/>
24. Still chasing after an FDA nod, Orchard posts a long-term data win for its latest gene therapy | Fierce Biotech. Accessed September 30, 2022. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/orchard-gene-therapy-helps-kids-no-immune-system-new-study>
25. MDA Celebrates FDA Approval of Vyondys 53 for Treatment of DMD Amenable to Exon 53 Skipping. Muscular Dystrophy Association. Published December 13, 2019. Accessed September 30, 2022. <https://www.mda.org/press-releases/mda-celebrates-fda-approval-vyondys-53-treatment-dmd-amenable-exon-53-skipping>
26. Libmeldy: World's "most expensive" drug recommended for NHS use. *BBC News*. <https://www.bbc.com/news/health-60245738>. Published February 4, 2022. Accessed September 30, 2022.