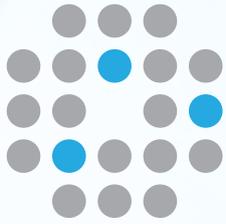


ISPOR

Italy-Rome Chapter

**IL RUOLO DELLE VALUTAZIONI
ECONOMICHE NEI PROCESSI
REGOLATORI DI PREZZO
E RIMBORSO DEI FARMACI**



ISPOR

Italy-Rome Chapter

IL RUOLO DELLE VALUTAZIONI ECONOMICHE NEI PROCESSI REGOLATORI DI PREZZO E RIMBORSO DEI FARMACI

GRUPPO DI LAVORO

- **Coordinatore:**
 - **Andrea Marcellusi** (EEHTA-CEIS, Università degli Studi di Roma Tor Vergata)
- **Facilitatore e Responsabile *consensus*:**
 - **Angela Ragonese** (Psicologa clinica)
- **Accademia (2):**
 - **Stefania Manetti** (Laboratorio MeS, Scuola Superiore Sant'Anna)
 - **Sara Mucherino** (CIRFF, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II)
- **Azienda (2):**
 - **Raffaella Viti** (Patient, Value & Access, Takeda Italia Spa)
 - **Matteo Ferrario** (Market Access, Roche Spa)
- **Società consulenza (2):**
 - **Carolina Moreno** (Value & Access Regulatory, Pharma Net Srl)
 - **Danilo Di Laura** (Senior Market Access Manager, MA Provider)
- **AIFA (1):**
 - **Angelica Carletto** (Ufficio Valutazioni Economiche AIFA)
- **Regioni (2):**
 - **Alberto Bortolami** (Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici Regione Veneto)
 - **Andrea Marinozzi** (PF Assistenza Farmaceutica ARS Regione Marche)

STEERING COMMITTEE

- **Prof. Pier Luigi Canonico** (President ISPOR Italy Rome Chapter)
- **Prof. Alberto Migliore** (Past President ISPOR Italy Rome Chapter)
- **Dr. Pierluigi Russo** (Direttore Ufficio Valutazioni Economiche e Ufficio Registri di Monitoraggio AIFA)
- **Prof. Francesco Saverio Mennini** (Direttore EEHTA-CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e Presidente SIHTA)
- **Prof.ssa Aleksandra Torbica** (SDA Bocconi School of Management, Bocconi University)
- **Dott.ssa Dominique Van Doorne** (Presidente Accademia del Paziente Esperto EUPATI)

INDICE

Gruppo di Lavoro.....	II
<i>Steering Committee</i>	II
Prefazione	1
Introduzione al documento	4
Terminologia e cenni metodologici	6
CAPITOLO 1 ● Le Linee Guida sulla stesura dei Dossier di Prezzo e Rimborso in Europa e ruolo della Valutazione Economica	8
1.1 INTRODUZIONE	9
1.2 Breve rassegna dei modelli di <i>governance</i> e delle pratiche correnti in Europa	9
1.2.1 Germania.....	9
1.2.2 Regno Unito	11
1.2.3 Francia.....	13
1.2.4 Spagna.....	15
1.2.5 Portogallo.....	16
1.2.6 Olanda	18
1.2.7 Danimarca.....	18
BIBLIOGRAFIA - Capitolo 1.....	21
CAPITOLO 2 ● Le Linee Guida per la stesura dei Dossier di Prezzo ed il Rimborso in Italia e ruolo della Valutazione Economica	23
2.1 INTRODUZIONE	24
2.2 Storia della determinazione del prezzo in Italia	24
2.2.1 Cronologia delle modalità di determinazione dei prezzi: l'Approccio <i>cost based</i> e il Prezzo medio europeo.....	26
2.3. Il ruolo degli aspetti economici nel corso degli anni per AIFA	27
2.3.1 Introduzione della Farmacoeconomia nella determinazione del prezzo dei farmaci.....	27
2.3.2 Riferimenti Normativi post Delibera CIPE 2001: la Legge 326/2003.....	29
2.3.3 Le prime Linee Guida del Capitolo 9	30
2.4. Le nuove Linee Guida AIFA per la sottomissione dei Dossier di P/R (pre-consultazione)	32
2.4.1 Le nuove Linee Guida post-consultazione.....	34
2.5. Dossier Prezzo e Rimborso in Italia	37
2.5.1 Le Valutazioni Economiche nelle nuove Linee Guida.....	38
2.6. Utilizzo effettivo delle Valutazioni Economiche all'interno del processo regolatorio	40
2.7. Modelli di <i>governance</i> e delle pratiche di valutazioni farmaco-economiche in ambito regionale	41
2.8. Conclusioni e sintesi del capitolo	43
BIBLIOGRAFIA - Capitolo 2.....	47

CAPITOLO 3 ● Un confronto sul ruolo delle Valutazioni Economiche nelle Linee Guida europee	49
3.1. Introduzione	50
3.2. Linee Guida a confronto	50
3.2.1 Prospettiva dell'analisi farmaco-economica	50
3.2.2 Popolazione	50
3.2.3 Medicinale utilizzato come comparatore dell'analisi	50
3.2.4 Orizzonte temporale	51
3.2.5 Tasso di sconto	51
3.2.6 Descrizione del modello	51
3.2.7 <i>Input</i> del modello	52
3.2.8 Probabilità di transizione	52
3.2.9 Dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico	52
3.2.10 Valori di utilità per stato di salute	53
3.2.11 Dati di consumo di risorse e di costo	53
3.2.12 <i>Output</i> del modello	55
3.2.13 Validazione e calibrazione del modello	55
3.2.14 Analisi di sensibilità	56
3.2.15 Rappresentazione dei risultati	57
3.3. Conclusioni	63
BIBLIOGRAFIA - Capitolo 3	64
CAPITOLO 4 ● Limiti e spunti di miglioramento emersi dalla consultazione pubblica	65
4.1. Introduzione	66
4.2. Quadro di sintesi dei contributi alla consultazione pubblica (un primo quadro d'insieme dei partecipanti alla consultazione)	66
4.3. I contenuti delle esperienze segnalate in consultazione	69
4.3.1 Criticità emerse su principali aspetti metodologici delle valutazioni di Impatto Economico-Finanziario	69
4.3.2. Criticità emerse su principali aspetti metodologici della Valutazione Economica	70
CAPITOLO 5 ● Proposte di ISPOR Italy Rome Chapter	78
5.1 Introduzione	79
5.2 Il questionario e le modalità di espressione del consenso	80
5.3 Il questionario	81
5.4 Il processo di validazione e l'erogazione del questionario	84
5.5 I risultati	85
5.6 Le proposte del gruppo ISPOR	95
5.7 Conclusioni	96
BIBLIOGRAFIA - Capitolo 5	96
Conclusioni del volume	97

PREFAZIONE

La revisione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci prevista dal Decreto del 2 agosto 2019 dal Ministero della Salute (rivista dopo quasi venti anni dalla deliberazione CIPE n. 3/2001), ha rappresentato una opportunità di riflessione per la nostra società scientifica, un momento importante per interrogarci sulla strada che i decisori vorranno prendere rispetto al contesto europeo in materia di definizione del “valore” di un farmaco.

In questa visione, che ruolo ha la Valutazione Economica? Quali sono le criticità tecniche nello sviluppo di queste analisi nel contesto nazionale? Come può l'ISPOR Italy Rome Chapter contribuire a questa definizione?

Questi i temi affrontati nel presente volume, che si pone l'obiettivo di combinare, da un lato, una visione tecnica del crescente utilizzo delle Valutazioni Economiche in ambito regolatorio, con la proposta, dall'altro, di suggerimenti su come migliorare gli aspetti più critici di queste complesse tecniche economiche.

Il volume utilizza un approccio analitico che parte da una visione europea del fenomeno per poi scendere in un dettaglio sempre più nazionale. L'obiettivo è quello di identificare criticità e punti di contatto tra le differenti esperienze europee in modo da poter riportare al lettore una visione d'insieme di come le istituzioni nazionali vedano il fenomeno delle Valutazioni Economiche e come queste possano contribuire alla definizione del “valore” di una tecnologia sanitaria.

Da non esperto dell'argomento, trovo che il volume rappresenti una opportunità, per tutti gli *stakeholder* sanitari, di contestualizzare il fenomeno delle Valutazioni Economiche in modo da poterle considerare come possibilità di crescita informativa, da utilizzare nel momento in cui si debbano prendere decisioni adeguate sia a livello nazionale che locale. In quest'ottica, il lavoro è rivolto sia ai decisori pubblici che a tutti gli attori del comparto sanità (accademia, Aziende Farmaceutiche, società di consulenza e pazienti).

L'idea di questo documento è nata dalla discussione interna del direttivo dell'ISPOR Italy Rome Chapter, composto da rappresentanti di tutti i principali attori del contesto sanitario, che durante la prima seduta ha da subito deciso di partire con un approccio propositivo e fattivo nella persecuzione degli obiettivi e della mission della società scientifica. La multidisciplinarietà della società scientifica di cui sono presidente e la rappresentatività di tutti gli attori che lavorano in ambito sanitario, ha contraddistinto tutte le fasi dello sviluppo di questo documento. Per la realizzazione e lo sviluppo del lavoro ci siamo affidati ad un gruppo di giovani associati che avessero quella spinta innovativa e critica che contraddistingue le nuove generazioni che si affacciano a questo contesto. A questi, si è affiancata una commissione di esperti proveniente anche da altre società scientifiche, dall'AIFA e da associazioni di pazienti esperti del settore. I due gruppi hanno collaborato e interagito in maniera fattiva per la buona realizzazione di un documento che ritengo adeguato e coerente con gli obiettivi che ci eravamo proposti come società di società di farmacoconomia ed *outcome research*. La *consensus* finale proposta in questo documento è la sintesi di quello che è il pensiero dell'ISPOR Italy Rome Chapter e cerca di fare chiarezza su quelli che sono i bisogni e la prospettiva dei nostri associati.

Pier Luigi Canonico

(Presidente ISPOR Italy Rome Chapter)

In Italia si parla di Valutazioni Economiche in relazione alla negoziazione del prezzo e rimborso dei medicinali ormai da oltre vent'anni, un dibattito alimentato spesso senza una piena consapevolezza tecnica, a volte caratterizzato da semplificazioni grossolane per lo più basate su pregiudizi. Tutto ciò ha inciso in modo molto negativo sul contesto culturale, istituzionale ed accademico italiano, rallentando un percorso di sviluppo di questo ambito di analisi in Italia e di acquisizione di una diffusa capacità critica; diversamente da quanto è invece accaduto in molti Paesi sviluppati.

Dall'*Office of Technology Assessment* americano, di cui rimangono ormai solo le vestigia di un tempo (1974-1996), celebrate attraverso un sito web (<https://ota.fas.org/>), passando per il *National Institute for Clinical Excellence* in UK, per arrivare a tutte le altre istituzioni analoghe ormai presenti in molti Paesi, le Valutazioni Economiche hanno visto una rilevante evoluzione tecnico-scientifica e metodologica, grazie anche al mondo accademico che negli anni ha ruotato attorno a queste istituzioni nazionali.

È sorprendente vedere proprio in queste settimane che il dibattito negli Stati Uniti, fuori e dentro il Congresso, stia riportando le Valutazioni Economiche al centro di una difficile quadratura tra interessi contrapposti rispetto alla negoziazione del prezzo dei farmaci, proprio nel paese con i prezzi più alti al mondo (Peter J. Neumann et al. Drug-Pricing Debate Redux — Should cost-effectiveness analysis be used now to price pharmaceuticals? NEJM 2021; 385; 21:1923).

Tuttavia, l'evoluzione nel contesto internazionale, direttamente o indirettamente, ha comunque esercitato un'influenza, rendendo non più differibili scelte organizzative e tecniche anche nel contesto istituzionale italiano. L'Agenzia Italiana del Farmaco, con il regolamento 2016 (GU n. 140 17/6/2016), ha introdotto nella propria organizzazione una struttura tecnica dedicata al tema delle Valutazioni Economiche dei medicinali. Ciò a posteriori ha rappresentato un crocevia strategico per il contesto italiano, in quanto ha aperto una finestra su una lettura approfondita delle Valutazioni Economiche, entrando non solo nel merito delle complessità tecniche conseguenti, ma anche nella relazione con i processi decisionali della Commissione AIFA e delle successive implicazioni per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il passaggio poi è stato breve verso la prima linea guida sulle Valutazioni Economiche, pubblicata nel maggio del 2020, e poi verso la successiva, attualmente vigente dal 1° marzo 2021, e oggetto di analisi in questo rapporto.

Questo percorso istituzionale ha innescato un coinvolgimento esteso nei processi decisionali dell'AIFA, del mondo accademico, della ricerca clinica ed economico-sanitaria in Italia, che è destinato a sviluppare ulteriormente competenze e valore a supporto del SSN.

Il rapporto di ISPOR Rome Chapter è una delle espressioni di questo percorso, un contributo che costituisce un punto di sintesi e di approfondimento nel merito delle Valutazioni Economiche e del loro ruolo nella negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali. Una opportunità di interscambio tra il mondo accademico e dei diversi *stakeholders*, mediato attraverso gli strumenti di una società scientifica, ed il mondo istituzionale con i suoi processi decisionali.

Auspicio che ulteriori occasioni possano contribuire a mantenere alta la discussione ed il confronto tecnico su molteplici aspetti collegati alla Valutazione Economica delle tecnologie sani-

tarie.

Che il “valore” sia un elemento informativo strategico nei processi decisionali direi di considerarlo un aspetto ormai scontato, in astratto non più sufficiente, è invece necessario fare un passo in avanti e arrivare a qualificare il “valore” di un medicinale sulla base di presupposti: metodologicamente consistenti, tecnicamente riproducibili e verificabili, economicamente validi, socialmente equi ed efficienti.

Le Valutazioni Economiche portano un contributo che si inquadra in pieno in tali presupposti, concorrendo alla trasparenza dei processi decisionali, ovvero “rendendo esplicito ciò che altrimenti sarebbe implicito. L’alternativa sarebbe fare affidamento sull’intuizione rispetto ai benefici e i costi di un farmaco, un approccio difettoso e vulnerabile soggetto all’influenza indebita di vari gruppi di interesse.”.

Pierluigi Russo

(Direttore Ufficio Valutazioni Economiche
e Ufficio Registri di Monitoraggio AIFA)

“By weighing a therapy's costs against its health benefits, including extended life expectancy and improved quality of life, cost-effectiveness analysis simply tries to make explicit what is otherwise implicit. The alternative is to rely on intuition about a drug's benefits and costs, an approach that is faulty and vulnerable to the undue influence of various interest groups.”

Peter J. Neumann et al. NEJM 2021; 385; 21:1923

INTRODUZIONE AL DOCUMENTO

Con il presente documento il capitolo italiano dell'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) si propone di mettere a disposizione una sintesi sulle Valutazioni Economiche e sugli elementi metodologici richiesti dalle agenzie regolatorie europee e del Regno Unito. Questa analisi rappresenta un tentativo di proporre soluzioni metodologiche condivise ed è il frutto di un attento lavoro condotto da un gruppo di giovani ricercatori e professionisti coinvolti a più livelli nel settore sanitario (Gruppo di Lavoro - GdL). Il documento, elaborato dal GdL, è stato successivamente revisionato da uno *Steering Committee* composto da esperti di Valutazioni Economiche in ambito sanitario e rappresentanti dei pazienti esperti; le soluzioni individuate sono state sottoposte agli associati attraverso un questionario on-line, in modo tale da rilevare il grado di accordo sulle *best practices* nella realizzazione della valutazione farmaco-economica nel contesto dell'assistenza sanitaria italiana.

Con l'introduzione delle nuove Linee Guida per la compilazione del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del DM 2 agosto 2019, si entra nel merito di molteplici aspetti metodologici inerenti le Valutazioni Economiche con il chiaro obiettivo di definire le informazioni necessarie da fornire all'ente regolatore per guidare il percorso valutativo dei farmaci in analisi. Tuttavia, gli aspetti tecnici diventano rilevanti nel momento in cui si vuole sviluppare una corretta analisi del valore aggiunto di un farmaco e, in quest'ottica, il ruolo di ISPOR Italy Rome Chapter dovrebbe essere quello di individuare e supportare l'adeguata scelta delle corrette metodologie in coerenza con le *good practice* promosse a livello internazionale. Questo approccio rappresenta, nella nostra prospettiva, un modo adeguato di promuovere il percorso virtuoso avviato dall'AIFA.

Coerentemente con i principi della nostra società scientifica e con gli obiettivi del progetto, il GdL ha articolato il proprio lavoro partendo da alcuni quesiti preliminari:

1. Che ruolo hanno le Valutazioni Economiche nei processi di prezzo e rimborso in altri Paesi simili al nostro?
2. Come è cambiato il ruolo delle Valutazioni Economiche in Italia nel corso del tempo?
3. Come si posizionano le nuove Linee Guida AIFA rispetto agli altri enti regolatori europei in merito all'utilizzo delle Valutazioni Economiche e alle metodologie adottate per svilupparle?
4. Quali sono le principali criticità sottoposte dalle società scientifiche alle Linee Guida italiane?
5. Come l'ISPOR Italy Rome Chapter con i suoi associati si pone rispetto a queste problematiche?

A tutte queste domande si è tentato di rispondere con i contenuti esposti nei capitoli che seguiranno, in cui il GdL di ISPOR Italy Rome Chapter, ha applicato gli standard internazionali di riferimento a garanzia di un adeguato rigore metodologico delle conclusioni e delle soluzioni proposte.

“A nome di tutti gli autori esprimo un profondo ringraziamento a Mirella Mastrantonio che ci ha affiancato durante tutto il lungo lavoro di coordinamento a supporto della stesura definitiva del documento. Grazie anche a tutto lo staff di 3P Solution che ha rivisto la grafica del volume lavorando alle nostre modifiche quotidiane. Infine, un grazie a tutto il direttivo di ISPOR Italy Rome Chapter (Pier Luigi Canonico, Alberto Migliore, Andrea Pierini, Maurizio Mezzetti, Patrizia Berto e Fulvio Luccini) per aver accettato e promosso l’idea di sviluppare questo lavoro credendoci sin dalla fase di ideazione e progettazione.

Speriamo che questo documento possa costituire un primo step di approfondimenti che avrà seguito in futuro e possa fornire utili indicazioni per chi opera nell’ambito dei processi regolatori e dell’economia sanitaria”.

Andrea Marcellusi

(Presidente Eletto
ISPOR Italy Rome Chapter)

TERMINOLOGIA E CENNI METODOLOGICI

Terminologia/ metodo chiave	Definizione
Valutazione Economica Sanitaria	Analisi comparativa tra due o più tecnologie sanitarie alternative che vengono valutate in termini dei loro costi (input) e degli effetti sulla salute (output).
Tipologie di Valutazione Economica Sanitaria	La Valutazione Economica è uno strumento per definire il valore di una tecnologia sanitaria in termini di costo-opportunità, dal punto di vista del paziente, del SSN e della società nel suo complesso. A seconda di come vengono misurati gli effetti di salute si ottengono le diverse tipologie di analisi economica.
Analisi Costo-Efficacia (CEA)	Analisi che calcola il rapporto tra costo e beneficio nel confronto tra due o più tecnologie sanitarie finalizzate al medesimo obiettivo terapeutico ma aventi efficacia clinica differente. In quest'analisi il beneficio viene misurato in unità fisiche o naturali. Ad esempio: anni di vita guadagnati, numero di vite salvate, che rappresentano indicatori di esito monodimensionali e risultano strettamente collegati ai risultati di un trial clinico.
Analisi Costo-Utilità (CUA)	Analisi che calcola il rapporto tra costo e beneficio nel confronto tra due o più tecnologie sanitarie finalizzate al medesimo obiettivo terapeutico ma aventi efficacia clinica differente. In quest'analisi, il beneficio viene misurato utilizzando il concetto di utilità. L'indicatore più usato è il <i>Quality Adjusted Life Years</i> (QALYs).
Quality Adjusted Life Years (QALYs)	Considera simultaneamente l'incremento qualitativo e quantitativo della vita. È calcolato come il prodotto aritmetico tra l'utilità associata ad un determinato stato di salute ed il numero di anni passati in quello specifico stato di salute (esempio dialisi).
Utilità	Sinonimo di preferenza espressa a livello individuale o collettivo verso un insieme di esiti che costituiscono un determinato stato di salute. È un numero compreso tra 0 e 1 dove 0 è equivalente alla morte e 1 alla piena salute.
Analisi di Minimizzazione dei Costi (CEM)	Analisi che calcola i costi incrementali nel confronto tra due o più tecnologie sanitarie, finalizzate al medesimo obiettivo terapeutico, aventi efficacia clinica simile. Analisi economica che tradizionalmente viene considerata appropriata quando è dimostrato che non vi è alcuna differenza di efficacia tra un intervento e i relativi comparatori.
Studio Clinico Randomizzato	Gli studi clinici sono studi di ricerca che hanno lo scopo di valutare un intervento medico, chirurgico o comportamentale. L'evidenza proveniente dallo Studio Clinico Randomizzato è considerata nella maggior parte dei casi una delle fonti di dati di efficacia clinica più appropriate.
Orizzonte temporale	L'orizzonte temporale principale per l'analisi del caso di riferimento dovrebbe essere sufficientemente lungo da riflettere tutte le differenze di costi e/o conseguenze tra gli interventi che vengono esaminati.

Terminologia/ metodo chiave	Definizione
Uso di modellistica decisionale	Si fa ricorso alla modellistica quando i dati vengono estrapolati oltre la durata delle sperimentazioni cliniche adattando il modello economico. La scelta della tecnica di modellazione (ad esempio albero decisionale, modelli di Markov ecc.) più appropriata dipende dalla domanda di ricerca.
Prospettiva di analisi	Le Valutazioni Economiche dovrebbero essere condotte come minimo dal punto di vista sanitario. Analizzando l'uso di risorse in relazione ad altri settori della società è però possibile aumentare l'utilità dell'analisi. La prospettiva della società è omnicomprensiva.
Costi	A seconda della prospettiva adottata, si possono avere diverse tipologie di costi: (i) costi diretti, che includono sia quelli sanitari (esempio costo delle visite), che non sanitari (esempio costo del trasporto del paziente e del caregiver per recarsi alla struttura); (ii) costi indiretti, che valorizzano la perdita di produttività del paziente e/o del caregiver; (iii) costi intangibili, che attribuiscono un valore al carico emotivo e psicologico associato alla malattia e vissuto sia dal paziente che dal caregiver.
Tasso di sconto	Il tasso di sconto per l'attualizzazione dei costi e degli effetti sanitari varia fortemente da un paese all'altro, in generale è compreso tra il 3% ed il 5%. Inoltre, è importante che nell'analisi di sensitività si vada ad esplorare l'effetto della variazione del tasso di sconto applicando differenti tassi di sconto. In genere si preferisce impostare un tasso di sconto inferiore per i benefici di salute rispetto ai costi o settarli entrambi a zero.
Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER)	Nelle analisi di Costo-Efficacia e Costo-Utilità (CEA e CUA) i risultati sono presentati in termini di valori assoluti ed incrementali. La differenza in costi tra due interventi sanitari viene messa in relazione con la loro differenza in efficacia clinica secondo un rapporto di tipo incrementale.
Incertezza	L'incertezza dell'analisi economica viene indagata attraverso analisi di sensitività deterministica o univariata, multivariata e/o attraverso l'analisi di sensitività probabilistica.

1

**LE LINEE GUIDA SULLA
STESURA DEI DOSSIER
DI PREZZO E RIMBORSO
IN EUROPA E RUOLO DELLA
VALUTAZIONE ECONOMICA**

1.1 • INTRODUZIONE

L'obiettivo del primo capitolo è quello di analizzare il contesto in cui si collocano le nuove Linee Guida AIFA in riferimento al ruolo delle Valutazioni Economiche nei processi di prezzo e rimborso in Europa. Partendo da quanto già pubblicato dallo *European Network for Health Technology Assessment* (EUNEHTA) nel corso del 2015 (*Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe*), il Gruppo di Lavoro ha riassunto i principali aspetti tecnici relativi alle Valutazioni Economiche, che vengono richiesti dagli enti regolatori europei e del Regno Unito. Laddove necessario si è provveduto ad aggiornare le informazioni per ciascun paese attraverso la consultazione dei siti internet degli enti analizzati.

1.2 • Breve rassegna dei modelli di governance e delle pratiche correnti in Europa

I percorsi di prezzo e rimborso dei farmaci e di Valutazione Economica nel contesto europeo sono particolarmente eterogenei, prevalentemente a causa della diversa organizzazione dell'assistenza sanitaria e nell'erogazione delle prestazioni nell'ambito dei diversi modelli sanitari pubblici.

1.2.1 • Germania

Il Sistema Sanitario tedesco si fonda su tre caratteristiche principali che sono: il decentramento istituzionale, un modello di finanziamento basato sul sistema assicurativo sociale e una partecipazione attiva alle decisioni pubbliche da parte degli organi professionali (modello corporativo).

Il principale organo di governo del sistema assicurativo sociale tedesco è la Commissione Federale Congiunta (*der Gemeinsame Bundesausschuss - G-Ba*), che opera a livello centrale. La G-Ba ha diverse competenze, oltre alla valutazione delle tecnologie, come la definizione del pacchetto di prestazioni sanitarie garantito dai fondi assicurativi e le modalità di rimborso delle prestazioni sanitarie in senso lato (*Rapporto OASI, 2009*).

La G-Ba deve motivare le proprie decisioni rispetto alla valutazione delle tecnologie sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili. A tale scopo, a partire dal 2004, è previsto che la produzione o la raccolta di evidenze scientifiche a supporto delle decisioni della G-Ba sia in capo ad un istituto indipendente costituito nello stesso anno: l'Istituto per la Qualità e l'Efficienza (*Gemeinsamen Bundesausschuss/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - IQWiG*), che svolge attività di revisione sistematica su farmaci, procedure chirurgiche, test diagnostici, linee-guida cliniche e programmi di *disease management*, ispirandosi ai principi dell'*evidence-based medicine* (EBM) (*Frank-Ulrich Fricke, 2009*).

L'IQWiG ha definito e pubblicato per la prima volta la sua metodologia di lavoro alla fine di febbraio 2005, in un documento intitolato "Metodi generali". Successivamente, nel gennaio 2008, ha aggiornato le proprie procedure pubblicando il documento: "Metodi di valutazione del rapporto tra costi-benefici". I metodi e i criteri definiti nel documento sono considerati dall'IQWiG come una linea guida generale per la valutazione di una specifica tecnologia. Inoltre, i metodi

di valutazione dell'IQWiG vengono aggiornati e rivisti annualmente per soddisfare i requisiti e gli sviluppi attuali nella ricerca sanitaria e nel sistema sanitario (*Frank-Ulrich Fricke, 2009; IQWiG, 2009*).

Dal 2011 è richiesto obbligatoriamente alle aziende produttrici un Dossier a supporto della valutazione di medicinali (ad eccezione dei farmaci orfani con fatturato < 50 milioni di Euro) all'indomani del lancio del prodotto nel mercato tedesco a prezzo libero. Nel Dossier viene richiesto in particolare di specificare il beneficio incrementale rispetto a un comparatore individuato dalla G-Ba, con eventuale declinazione della valutazione per sottogruppi di pazienti e la stima del costo atteso della terapia e il numero di pazienti eleggibili al trattamento previsto. Il Dossier viene sottomesso alla commissione G-Ba, coadiuvata, sotto il profilo tecnico (*pre-assessment*) dall'IQWiG o da altre agenzie di *Technology Assessment*. Durante la valutazione del Dossier da parte dell'IQWiG, la competenza medica e la prospettiva del paziente vengono di norma considerate attraverso il coinvolgimento di esperti esterni e associazioni di pazienti (*Jommi, 2009; Fricke, 2009*).

Tra le Agenzie di HTA assume particolare rilievo l'Agenzia per la valutazione delle tecnologie (*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment - DAHTA*), presso l'Istituto Tedesco per la Documentazione e l'Informazione sui Farmaci (*Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information - DIMDI*), costituita nel 2001.

L'IQWiG e la DAHTA costituiscono il principale punto di riferimento per la Valutazione Economica delle tecnologie: da un lato, l'IQWiG è strettamente legato all'attività di G-Ba e del Ministero della Salute, suoi unici possibili committenti; dall'altro, la DAHTA consente a tutti i soggetti interessati di richiedere una valutazione delle tecnologie. Tuttavia, le conclusioni finali emerse dalle valutazioni di HTA, direttamente condotte o coordinate dalla DAHTA, si traducono in Linee Guida non vincolanti per il decisore, ma largamente utilizzate a fini consultivi ai diversi livelli di governo del sistema (*Rapporto OASI, 2009; Fricke, 2009*).

L'IQWiG segue un approccio strutturato e trasparente nella produzione dei rapporti e delle raccomandazioni per le Valutazioni Economiche. Di seguito, alcune peculiarità rilevanti che emergono dalle raccomandazioni, metodi e criteri definiti dall'IQWiG per le Valutazioni Economiche, al fine di orientare i decisori nella fissazione dei prezzi massimi rimborsabili dei farmaci (*IQWiG, 2009; EUnetHTA, 2015*):

- L'utilizzo di analisi farmaco-economiche in particolare di costo-efficacia (CEA)
- L'inclusione di tutte le alternative terapeutiche considerate rilevanti in una particolare area terapeutica
- L'inclusione nella valutazione solo di sottogruppi di pazienti per i quali in precedenti RCTs (*Randomized controlled trials*) è stata stabilita una differenza statisticamente significativa e rilevante in termini di rischio-beneficio
- L'orizzonte temporale deve essere almeno della durata degli RCTs, ma l'orizzonte temporale appropriato dipende dalla natura della malattia. Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, il tasso di sconto da utilizzare nel caso base è del 3%, sia per i costi sia per i benefici. Il tasso di sconto può essere fatto variare nell'analisi di sensibilità univariata da 0 a 5% per valutare l'impatto sui risultati di ipotesi diverse del tasso di sconto

- L'utilizzo e la scelta dei modelli decisionali in base caratteristiche della patologia e/o dalla tecnologia in analisi
- L'utilizzo di dati provenienti da studi di bassa qualità è accettato, ma si sottolinea che la maggiore incertezza nei dati utilizzati potrebbe influenzare il risultato finale dell'analisi
- L'utilizzo di confronti indiretti è accettato in mancanza di studi *head-to-head* tra le due tecnologie
- Non viene definito un valore soglia dalla G-Ba, ma una frontiera dell'efficienza che indirettamente definisce il livello di efficienza dominante per ogni area terapeutica: su un asse si misurano i benefici (specifici per l'area terapeutica) e sull'altro si misurano i costi sanitari diretti (a carico dei sistemi sanitari, escludendo i costi sociali)
- L'utilizzo dell'analisi di sensibilità *one-way* e dell'analisi di sensibilità multivariata. Per gestire l'incertezza su specifici parametri, si raccomanda invece l'utilizzo dell'analisi di sensibilità probabilistica (PSA).

1.2.2 • Regno Unito

Il Sistema Sanitario del Regno Unito è stato fondato nel 1948 e rappresenta la prima istituzione di un Servizio Sanitario Nazionale (NHS - *National Health Service*) in Europa; si fonda su un sistema universalistico, posto a disposizione di tutti i residenti gratuitamente (o con bassi livelli di compartecipazione alla spesa) ed è finanziato dalla raccolta fiscale (*Cylus et al., 2015*).

Il Sistema Sanitario britannico è composto da tre sottosistemi sanitari nazionali: Inghilterra e Galles, Scozia e Nord Irlanda. Per quanto esistano sistemi strutturati di valutazione delle tecnologie anche in Scozia (*Scottish Medicine Consortium*) e nel Galles (*All Wales Medicines Strategy Group*) questa analisi si focalizza essenzialmente sul principale sistema per le Valutazioni Economiche dell'HTA inglese: il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE).

Il NICE è stato istituito nel 1999 come Autorità Sanitaria Speciale e classificato nel 2013 come organismo indipendente non ministeriale, con l'incarico di sviluppare Linee Guida nazionali finalizzate alla promozione della buona salute, alla prevenzione e al trattamento delle malattie.

Il NICE è l'istituzione responsabile della valutazione dei farmaci dispensati e rimborsati dall'NHS, tale valutazione viene condotta tenendo conto di diversi criteri: efficacia del medicinale, sicurezza, bisogni clinici insoddisfatti (*unmet clinical needs*) e del valore del rapporto di costo-efficacia. Alla pubblicazione delle valutazioni su farmaci ed altre tecnologie sanitarie (procedure e dispositivi medici), segue anche una fase di condivisione in cui vengono coinvolti i principali *stakeholders* (medici, pazienti, altre imprese). Le valutazioni del NICE si classificano in due tipologie distinte di raccomandazione: 1) singola valutazione (*STA - Single Technology Appraisal*), o 2) valutazioni multiple (*MTA - Multiple Technology Appraisal*). Nelle STA vengono poste a confronto l'efficacia clinica e la costo-efficacia di una singola tecnologia e/o farmaco, rispetto allo *Standard of Care* (SoC). Il SoC può essere rappresentato da altri prodotti con le stesse indicazioni approvate o, in mancanza di una terapia approvata, dalla *best supportive care* (BSC). Il processo MTA è invece organizzato per confrontare uno o più prodotti, dispositivi o altre tecnologie, su una o più indicazioni (*NICE, 2009*). Indipendentemente dalla tipologia di valutazio-

ne, gli esiti (*outcome*) delle valutazioni sono espressi essenzialmente in termini differenziali, più che in termini assoluti, utilizzando la misura del costo-efficacia risultante dall'analisi di costo-utilità (Corbacho B, 2012; NICE 2009).

Al riguardo, il NICE pubblica e aggiorna le proprie procedure di valutazione e le metodologie di analisi:

1. Linee Guida per i metodi di valutazione dei programmi delle tecnologie mediche (*Medical Technologies Evaluation Programme Methods Guide 2011*) (NICE, 2011)
2. Manuale del programma di valutazione dei diagnostici (*Diagnostics Assessment Programme 2011*)
3. Manuale per i metodi di valutazione delle tecnologie (*Guide to the methods of technology appraisal 2013*), all'interno del quale a partire dal 2017 il NICE ha introdotto raccomandazioni generali per condurre analisi di *Budget Impact* (BIA).

Sul piano metodologico le Linee Guida del NICE raccomandano :

- L'utilizzo dell'analisi costo-efficacia (CEA), qualora l'obiettivo dell'analisi sia quantificare i benefici clinici e l'impatto sul sistema sanitario delle risorse associate all'introduzione di una nuova tecnologia o di una tecnologia innovativa. I benefici clinici stimati e l'uso delle risorse associati alla tecnologia in analisi vengono confrontati con la pratica standard nel percorso sanitario corrente. Si raccomanda l'utilizzo del modello di costo-utilità (CUA) quando l'obiettivo dell'analisi è misurare il valore degli effetti di un programma in termini di QALYs guadagnati grazie ad un programma sanitario rispetto a un altro
- L'inclusione nella valutazione di tutte le tecnologie che sono attualmente utilizzate nella pratica clinica corrente, o che sono raccomandate dalle attuali Linee Guida del NICE
- L'orizzonte temporale deve tener conto dei costi e degli esiti stimati per la durata di vita residua stimata dei pazienti
- L'utilizzo e la scelta dei modelli decisionali in base caratteristiche della patologia e/o dalla tecnologia in analisi
- L'utilizzo di un tasso di sconto annuo del 3,5% sia per i costi che per i benefici (con variazioni del +/-1,5% nell'analisi di sensibilità)
- L'utilizzo di diversi tipi di studi e dati sulla qualità delle prove a seconda del tipo di tecnologia valutata (prodotti farmaceutici, dispositivi medici o diagnostici). Nelle Linee Guida vengono raccomandate anche diverse liste di controllo della qualità a seconda del tipo di tecnologia da valutare, ad esempio lo strumento QUADAS-2, che è indicato per la valutazione della qualità degli studi di accuratezza diagnostica
- L'utilizzo di confronti indiretti è accettato in mancanza di studi *head-to-head* tra le due tecnologie in analisi
- L'utilizzo dello strumento EQ-5D (EuroQoL) è preferibile per misurare la qualità di vita. Inoltre, possono essere utilizzate misure alternative per misurare la qualità di vita quando EQ-5D non è lo strumento più appropriato

- L'utilizzo dell'analisi di sensibilità deterministica univariata e l'analisi di scenario sono raccomandati al fine di far variare uno o più parametri contemporaneamente all'interno del loro intervallo di confidenza e verificare la robustezza dei risultati del modello. Inoltre, è raccomandato l'utilizzo dell'analisi di sensibilità probabilistica (PSA), per rappresentare l'incertezza rispetto ai parametri. I risultati della PSA devono essere presentati in forma di grafici a dispersione nel piano di Costo-Efficacia (CEAC).

Il NICE fa riferimento, sebbene non esplicitamente, ad un valore soglia dell'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) considerato accettabile pari a 20.000 £ - 30.000£ per *Quality-Adjusted-Life-Years (QALYs)* e fino a 100.000£/QALYs per le *highly specialized technologies* (NICE, 2018).

1.2.3 • Francia

In Francia, il Ministero della Salute ha un ruolo centrale nel processo di fissazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali ed è supportato in primo luogo dalla *Comité économique des Produits de Santé (CEPS)*. Il CEPS fissa il prezzo dei medicinali e delle tecnologie sanitarie e svolge una funzione di controllo sull'andamento della spesa sanitaria. Nella sua attività è supportato dall'*Haute Autorité de Santé (HAS)*, che svolge diverse attività tra cui l'accreditamento, attività di audit, promozione dell'appropriatezza tra i professionisti sanitari, monitoraggio dell'informazione sanitaria e funzioni di HTA [Epstein, 2020; Ferrè, 2017]. Pertanto, in Francia è l'HAS a svolgere compiti di valutazione dei medicinali e delle tecnologie sanitarie che opera in una posizione indipendente rispetto al Ministero della Sanità e ai fondi di assicurazione [Ferrè, 2017].

L'HAS produce un parere entro 90 giorni dalla sottomissione del Dossier di P/R strutturato sulla base di tre principali criteri: il beneficio clinico e l'interesse terapeutico (*Service Médical Rendu - SMR*), il livello di miglioramento del beneficio clinico (*Amélioration du Service Médical Rendu - ASMR*) ed il rapporto costo-efficacia [Epstein, 2020; Natz, 2014]. Tuttavia, intervengono anche altri criteri nella valutazione: ad esempio si tiene conto dell'impatto sul budget, dei fattori sociali e delle priorità politiche [Ferrè, 2017].

In Francia, l'analisi del rapporto costo-efficacia non viene richiesta per tutti i medicinali, ma solo se il produttore richiede il riconoscimento per il proprio medicinale di una classificazione come tecnologia associata ad un significativo miglioramento del beneficio clinico (ASMR di grado I-III), o se il prodotto ha un impatto significativo sulla spesa dell'assicurazione sanitaria (i.e.: superiore a 20 milioni di euro di fatturato nel secondo anno di commercializzazione) o un impatto sull'organizzazione delle cure, pratiche professionali o cura del paziente. L'HAS prevede una revisione delle decisioni ogni 5 anni, o quando diventano disponibili nuove evidenze [Epstein, 2020; Natz, 2014].

La valutazione dell'SMR viene utilizzata per determinare il livello di rimborso per un farmaco [Epstein, 2020; Natz, 2012]. Tale valutazione si basa sui criteri di efficacia e sicurezza, la gravità della malattia, la posizione del medicinale nella strategia terapeutica e l'esistenza o meno di alternative terapeutiche, il tipo di trattamento (preventivo, curativo o sintomatico) e l'impatto

sulla salute pubblica. Di questi, i primi due criteri sembrano essere i principali determinanti [Epstein, 2020; Le Pen, 2003]. La valutazione è graduata sulla base di diversi livelli di rating SMR in: importante, moderato, lieve o insufficiente [Natz, 2012].

Invece, l'HAS articola la valutazione dell'ASMR sulla base di cinque livelli: I, grande innovazione (un effetto dimostrato sulla mortalità in una malattia grave), fino al V, nessun miglioramento, rispetto alle terapie esistenti. A meno che il prodotto non sia il primo ad essere commercializzato nella sua classe, la valutazione viene effettuata rispetto a prodotti della stessa classe terapeutica. Il CEPS negozia con le Aziende Farmaceutiche il prezzo *ex-factory* in base al rating ASMR. I farmaci classificati ASMR V possono essere rimborsati solo se i costi sono inferiori ai comparatori. Invece, nel caso dei farmaci classificati ASMR I-IV possono essere negoziati ad un prezzo più alto rispetto al comparatore. I farmaci classificati ASMR I-III possono ottenere un accesso più rapido al mercato (notifica del prezzo invece di negoziazione) e la coerenza dei prezzi con quelli europei [Epstein, 2020; Natz, 2012].

Infine, l'HAS esamina anche il rapporto di costo-efficacia del farmaco in esame [HAS,2020] e, sebbene l'Agenzia non utilizzi un valore soglia di costo-efficacia esplicito (sebbene sia raccomandata la presentazione dei risultati sotto forma di *efficiency frontier*), è difficile comprendere a priori come questo parametro influenzi poi il processo di formazione del prezzo in Francia condotto dal CEPS [Toumi, 2017; Stefani 2016].

Nella negoziazione del prezzo il CEPS può riconoscere un *premium price* nel caso di un beneficio incrementale elevato (ASMR di grado I-III), negoziare sconti (spesso accordi prezzo-volume), identificare schemi di rimborsabilità e prezzo che tengono conto di studi *post-marketing*, e definire il livello di compartecipazione richiesta ai pazienti [Ferrè, 2017].

Per quanto riguarda la metodologia delle Valutazioni Economiche, sono disponibili Linee Guida per la Valutazione Economica pubblicate dall'HAS [HAS,2020]. Dal punto di vista metodologico, gli elementi salienti sono: revisione sistematica della letteratura, confronto rispetto a tutte le alternative terapeutiche rilevanti nella pratica clinica corrente, che devono essere considerate anche nelle Valutazioni Economiche (anche sulla base di confronti indiretti, in assenza di studi *head-to-head*). Se l'obiettivo principale dell'intervento è il miglioramento dell'aspettativa di vita e non è presente un effetto in termini di miglioramento della qualità della vita, la linea guida raccomanda l'uso di una CEA, riservando la CUA solo nei casi in cui invece sia presente un dimostrato miglioramento della qualità della vita. La CBA non è un'analisi preferita e può essere utilizzata solo come analisi addizionale.

In generale, l'uso dei modelli decisionali è raccomandato e la scelta dell'approccio nella simulazione deve tener conto delle caratteristiche della patologia e/o del medicinale oggetto di analisi.

In Francia, la linea guida raccomanda una prospettiva di analisi che include tutti i soggetti coinvolti, compresi i *caregivers*.

In termini di misurazione delle utilità per valutare la qualità della vita, le Linee Guida francesi specificano che gli strumenti preferiti sono l'EQ-5D o l'*Health Utilities Index* (HUI). Come detto in precedenza non è definito il *threshold* per l'ICER ma viene richiesto di illustrare i risultati sotto forma di *cost-effectiveness frontier* [HAS,2020].

Le analisi di sensibilità sono richieste per esplorare l'incertezza parametrica nei modelli di Valutazione Economica o di natura metodologica. In Francia, sia l'analisi di sensibilità *one-way* (OSA) che la *Probabilistic Sensitivity Analysis* (PSA) e l'analisi per scenario vengono accettate.

1.2.4 • Spagna

Il Sistema Sanitario Nazionale spagnolo è caratterizzato da un forte decentramento a livello regionale e la responsabilità dell'assistenza sanitaria è per la maggior parte di competenza delle 17 *Comunidades Autónomas* spagnole [Epstein, 2020; Ferrè, 2017]. Tuttavia, prima che qualsiasi nuovo medicinale possa essere commercializzato, le decisioni per stabilire il prezzo e il rimborso del SSN vengono prese a livello centrale dalla *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos* (CIPM) [Epstein, 2020; Oliva-Moreno, 2020]. Questo comitato comprende 8 membri dei Ministeri della Salute, delle Finanze, dell'Economia e dell'Industria, più 3 membri nominati a rotazione dalle 17 regioni. Gli esiti delle riunioni del comitato si traducono nei prezzi di listino approvati ma il processo di valutazione rimane sotto il velo della riservatezza. Ciò nonostante, di recente, nella primavera del 2019, le autorità hanno iniziato a pubblicare brevi motivazioni delle ragioni che hanno portato al rifiuto del rimborso [Epstein, 2020; Oliva-Moreno, 2020].

Una volta approvato un nuovo medicinale dall'*European Medicines Agency* (EMA), l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) informa il *Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social* (MSCBS) e avvia il processo di HTA. L'AEMPS è un'agenzia nazionale sotto il controllo diretto del MSCBS. Il produttore è invitato a presentare un Dossier contenente informazioni tecniche sul farmaco, incidenza e prevalenza dell'indicazione, il prezzo proposto dal produttore, vendite previste, impatto sul budget, evidenza di costo-efficacia, il prezzo di mercato in altri Paesi europei, informazioni sulla base di ricerca e produzione dell'azienda in Spagna e se la vendita del prodotto andrà a beneficio dell'economia spagnola [Epstein, 2020; Oliva-Moreno, 2020].

Allo stesso tempo, l'AEMPS produce un rapporto clinico di HTA (rapporto di posizionamento terapeutico; IPT). L'IPT riassume le prove circa l'efficacia e la sicurezza relativa del farmaco, la gravità, l'incidenza e la prevalenza della malattia, l'esistenza di alternative terapeutiche, se ci sono gruppi particolarmente vulnerabili che possono beneficiare del trattamento e qualsiasi altro aspetto che può interessare la valutazione. Lo scopo teorico di questo IPT è informare sul valore terapeutico aggiunto di un nuovo farmaco. Sebbene le conclusioni degli IPT facciano spesso riferimento alla necessità di considerare il criterio dell'efficienza, questi documenti non includono dati sul costo o sul rapporto costo-efficacia dei farmaci valutati [Epstein, 2020; Oliva-Moreno, 2020].

Un'altra Agenzia di HTA spagnola è l'*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AETS) che valuta l'efficacia e i costi di altre tecnologie sanitarie, come ad esempio la diagnostica e di solito non valuta nuovi farmaci [Epstein, 2020; Oliva-Moreno, 2020].

Entrambe le Agenzie sono indipendenti dal governo centrale ed hanno il compito di emettere delle raccomandazioni al Ministero della Salute [Epstein, 2020; Ferrè, 2017]. La funzione delle attività svolte dagli organismi HTA a livello nazionale e regionale è quello di consulenza per

migliorare l'uso razionale delle risorse e sostenere con evidenze la definizione delle priorità e i processi decisionali di copertura ai diversi livelli del sistema sanitario; non svolgono alcuna attività relativa alla negoziazione del prezzo e del rimborso [Epstein, 2020; Oliva-Moreno, 2020]

La valutazione delle tecnologie sanitarie ha sostanzialmente seguito l'evoluzione istituzionale del sistema sanitario [Epstein, 2020; Ferrè, 2017]. Nel marzo 2010, una volta riconosciuta la gravità della crisi economica, il *Consiglio Interterritoriale del SSN* ha concordato una serie di "azioni e misure per promuovere la qualità, l'equità, la coesione e la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale". Queste proposte includevano misure per rafforzare l'uso di criteri di costo-efficacia nella valutazione di prezzo e rimborso di nuovi farmaci e rafforzare il ruolo delle agenzie di HTA nella preparazione delle prove scientifiche. Tuttavia, al momento i progressi nell'applicazione pratica di questo concetto sembrano ancora limitati [Epstein, 2020; Oliva-Moreno, 2020].

In termini metodologici, in Spagna sono disponibili le Linee Guida per la Valutazione Economica pubblicate dall'*Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA)* [AETSA, 2013]. Queste Linee Guida descrivono le raccomandazioni metodologiche su come svolgere le analisi di Valutazione Economica. Per quanto riguarda la tipologia, si raccomanda di scegliere il tipo di Valutazione Economica da condurre in funzione delle caratteristiche della tecnologia, dalla natura della malattia o la disponibilità dei dati. In generale, *Cost-Minimization Analysis (CMA)* è raccomandata quando non c'è nessuna differenza nell'efficacia clinica tra una nuova tecnologia e il suo comparatore. La CBA viene inclusa nell'elenco di possibili analisi che possono essere eseguite. L'uso dei modelli decisionali è ampiamente accettato e richiesto, la cui scelta dell'approccio è da decidere sulla base delle caratteristiche della patologia e/o della tecnologia in analisi. I confronti indiretti possono essere utilizzati, in assenza di studi *head-to-head* che comparano direttamente due tecnologie. Viene richiesta una revisione sistematica della letteratura per l'identificazione degli articoli rilevanti.

A livello metodologico non c'è una posizione precisa su: l'uso della disponibilità a pagare (WTP) per valutare il valore dei risultati di salute, il valore soglia, per la mappatura della qualità di vita e la prospettiva dell'analisi.

In termini di tasso di sconto per *outcome* di efficacia e di costo, viene raccomandato il 3% per entrambi nel caso base e 0% - 5% nelle analisi di sensibilità per gli *outcome* di efficacia.

Sul tema dell'attualizzazione dei costi inclusi nelle analisi, alcuni enti di HTA regionali raccomandano di esprimere in valori di anno in corso.

Le analisi di sensibilità sono richieste per esplorare l'incertezza parametrica e/o metodologica nei modelli di Valutazione Economica. In Spagna, sia l'analisi di sensibilità *one-way (OSA)* che la *Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA)* e l'analisi per scenario vengono accettate per questo scopo. I risultati vengono richiesti in forma di grafici a dispersione nel piano di Costo-Efficacia e/o nelle curve di accettabilità di costo-efficacia (CEAC).

1.2.5 • Portogallo

Nel *Serviço Nacional de Saúde* portoghese, istituito nel 1979, la giurisdizione su farmaci, prodotti biologici e dispositivi medici è centralizzata in INFARMED, l'Autorità di regolamentazione

dei medicinali (*Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.*)

I prezzi dei farmaci sono regolati dal Sistema di valutazione delle tecnologie sanitarie (SiNATS). SiNATS è stato istituito con il Decreto Legge 97/2015 del 1° giugno che ha stabilito le disposizioni applicabili in materia di tariffazione, rimborso e procedure di valutazione preventiva.

Le Linee Guida per la Valutazione Economica sono finalizzate a valutare le prove economiche presentate rispetto a adeguatezza, portata e qualità, al fine di identificare i risultati relativi al vantaggio economico. Per determinare il vantaggio economico, è essenziale confrontare i benefici in salute derivanti dalla nuova tecnologia, con i costi aggiuntivi che può comportare per il SSN.

La Valutazione Economica dovrebbe essere basata su una valutazione di tutte le prove di efficacia contenute nella raccomandazione farmaco terapeutica del CATS (HTA Committee) e approvate dal Consiglio di amministrazione di INFARMED e analizzare l'uso della nuova tecnologia nell'intera popolazione target e nei relativi sottogruppi, definiti nell'ambito della valutazione farmaco terapeutica e inclusi nella raccomandazione farmaco terapeutica CATS. I comparatori pertinenti si riferiscono a tutte le alternative terapeutiche disponibili in Portogallo e possono includere sequenze terapeutiche, opzioni terapeutiche inattive, opzioni di trattamento attivo non terapeutico e regole *start-stop* per la nuova tecnologia. Quando l'alternativa più efficiente è ben stabilita, il confronto può essere fatto solo con questa. La selezione dei comparatori è effettuata dal CATS nella fase di definizione dell'ambito della valutazione, cioè prima della valutazione delle evidenze farmaco terapeutiche ed economiche. La Valutazione Economica è comparativa, in quanto i costi incrementali e le conseguenze di una nuova tecnologia dipendono dai costi e dalle conseguenze delle alternative con cui viene confrontata. I comparatori dovrebbero includere tutte le opzioni che possono essere adottate per controllare la malattia in assenza di nuove tecnologie. Lo standard di cura può comprendere più tecnologie e interventi. In un comparatore misto, le tecnologie da confrontare sono considerate insieme.

L'orizzonte temporale utilizzato nel modello costo-efficacia dovrebbe essere sufficientemente lungo da includere tutte le differenze rilevanti nelle tecnologie confrontate, in termini di costi e conseguenze, compresi eventuali effetti intenzionali e non intenzionali relativi a cure o malattie. L'orizzonte temporale deve essere identico per costi e conseguenze, in modo che ogni dimensione sia ugualmente rilevante: In Portogallo, il tasso di sconto annuale utilizzato, negli ultimi anni, per gli investimenti pubblici è stato del 4-5% circa.

Gli interventi dovrebbero essere valutati attraverso un'analisi incrementale completa. I risultati da presentare sono quelli delle stime probabilistiche per l'analisi di casi di riferimento, scenari e sottogruppi.

I risultati devono essere riportati come ICER: se ci sono più di due interventi da confrontare, i loro costi ed effetti attesi e gli eventuali rapporti incrementali rilevanti dovrebbero essere calcolati in sequenza. Nei modelli decisionali non lineari, i metodi probabilistici forniscono le migliori stime dei costi e delle conseguenze previste. Viene data preferenza al PSA, che dovrebbe essere effettuato nell'analisi del caso di riferimento, degli scenari e dei sottogruppi. Nei casi in cui la mancanza di linearità non comporti una notevole differenza tra risultati probabilistici e deterministici, il proponente può presentare risultati probabilistici solo per il caso di riferimento

e risultati deterministici per le restanti analisi.

1.2.6 • Olanda

L'attuale conformazione del Sistema Sanitario olandese deriva dalla riforma attuata a partire dal 2006, che prevede un modello di sanità in cui convivono un sistema universalistico (modello Beveridge) e uno mutualistico (modello Bismarck).

La Valutazione Economica si fonda sull'utilizzo di Linee Guida fondate sull'analisi standard che tutte le Valutazioni Economiche devono rispettare secondo lo Zorginstituut (Istituto Superiore di Sanità). Ogni deviazione dall'analisi standard (PICOT - P: Popolazione nella pratica olandese; C: Trattamenti standard e/o più comuni nei Paesi Bassi; T: vita; Scoping in anticipo con le parti interessate) deve essere adeguatamente giustificata e descritta. Nella descrizione della popolazione target è raccomandato l'utilizzo di dati epidemiologici olandesi, se disponibili e l'orizzonte temporale da considerare è quello permanente o in ogni caso tale da consentire un'affermazione valida e attendibile circa le differenze tra l'efficacia e i costi degli interventi da confrontare.

I costi devono essere attualizzati ad un tasso di sconto costante del 4% e titoli futuri all'1,5%.

I modelli più comunemente usati per il calcolo dei costi sono alberi decisionali, modelli di transizione di stato (noti anche come modelli di Markov), simulazioni di eventi discreti e modelli di trasmissione dinamica. È inoltre raccomandato l'utilizzo di analisi di sensibilità univariate e multivariate per fornire informazioni sull'influenza relativa dei parametri di *input* sull'ICER e sulle conseguenze di valori fissi nel modello come tassi di sconto e prezzi. Le implicazioni delle ipotesi strutturali devono essere rese trasparenti. Sia gli studi empirici che le valutazioni basate su modelli decisionali dovrebbero fornire informazioni sulla rilevanza dei risultati per la situazione specifica nei Paesi Bassi. Ciò riguarda sia la generalizzabilità dei risultati specifici degli studi empirici alla popolazione generale, sia la validità del modello decisionale utilizzato. La presentazione delle analisi di sensitività per l'incertezza dei parametri dovrebbe includere l'ICER minimo e massimo (scontato) dello *spread* prescelto, nonché i costi e gli effetti incrementali che compongono tali ICER. I risultati sono sempre presentati e confrontati con i risultati dell'analisi del caso base.

1.2.7 • Danimarca

Il Sistema Sanitario danese si articola su tre livelli: quello nazionale (centrale), quello regionale (5 regioni) e quello delle municipalità (98 municipalità). A livello centrale si danno linee di indirizzo, si stilano Linee Guida, si emanano leggi e si gestisce la copertura finanziaria.

Ad essere responsabile della definizione del quadro generale per il Sistema Sanitario Nazionale è il Ministero della Salute danese. In qualità di ente governativo sotto il Ministero della Salute, l'Agenzia danese per i medicinali (DKMA) è l'autorità responsabile del monitoraggio dei medicinali per uso umano e veterinario, compresi i medicinali biologici e i dispositivi medici. Il DKMA è responsabile dell'autorizzazione e dell'ispezione delle Aziende Farmaceutiche e di altri distributori, dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche, dell'autorizzazione dei medicinali,

della decisione sull'idoneità dei medicinali al rimborso, della supervisione della segnalazione di eventi avversi e del monitoraggio dei dispositivi medici. La principale normativa danese in materia di autorizzazione, fissazione dei prezzi e rimborso dei medicinali è il *Danish Medicines Act (Consolidated Act no. 99 of 16 January 2018, "Medicines Act")*.

L'analisi economica sanitaria deve riportare risultati sia deterministici che probabilistici. E deve essere spiegata la logica alla base delle distribuzioni di probabilità a cui è assegnato ciascun *input* del modello. Oltre ai dati sull'efficacia e sulla sicurezza devono essere considerati una serie di altri dati nell'analisi economica sanitaria, come: i valori di utilità dello stato di salute (HSUV) per il calcolo degli anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs), i dati sui costi e altre informazioni relative alle ipotesi per la costruzione del modello economico sanitario.

Quando si valutano i servizi, i costi unitari dovrebbero, per quanto possibile, riflettere i prezzi di mercato IVA esclusa. Esistono diverse opzioni per le stime *proxy* per i costi medi: per il consumo ospedaliero, il punto di partenza in genere saranno le tariffe DRG e DAGS pertinenti dell'Autorità danese per la salute e i medicinali; per i consumi del settore primario, il punto di partenza sono gli accordi tra le Regioni danesi e il partner negoziale pertinente; per il consumo comunale, il punto di partenza sono i dati forniti dai comuni o reperibili su www.tilbudsportalen.dk; per i medicinali, i dati sono disponibili su www.medicinpriser.dk.

L'analisi economica sanitaria deve includere tutte le analisi di sensibilità pertinenti, tuttavia è normalmente prevista almeno un'analisi di sensitività unidirezionale e bidirezionale. Inoltre, i risultati possono essere integrati con una stima dell'incertezza, quando rilevante (IC 95%, SD o simili). Oltre ai risultati complessivi dell'analisi, devono essere presentati i risultati suddivisi in diversi costi (ad es. costi dei farmaci, costi ospedalieri, costi delle cure) ed effetti sulla salute (principalmente QALYs e possibilmente anni di vita). Metodi, ipotesi e dati inclusi devono essere spiegati in modo che le singole parti dell'analisi siano facili da seguire e possano essere facilmente ripetute incorporando altre ipotesi.

Tabella 1.1 - L'uso di Valutazione Economica negli 8 Paesi considerati

Paese	Presenza di Linee guida Dossier P/R	Presenza di Linee guida Valutazione Economica	Valutazione Economica obbligatoria	Agenzie o enti principali	Definizione di un threshold value ICER	Tasso di sconto proposto	Altro da aggiungere (PSA, DSA o altro rilevante)
Germania	Sì	Sì	Sì per Farmaci (CEA)	IQWiG		3% Costi 3% QALYs	Tasso di sconto delle analisi di sensitività allo 0% e 5%
Regno Unito	Sì	Sì	Sì per Farmaci innovativi e rari (CUA/CCA)	NICE	Non prescrittiva. 20- 30.000 £/QALY	3,5% Costi 3,5% QALYs	Tasso di sconto delle analisi di sensitività allo 1,5%
Francia	Sì	Sì	Sì per Farmaci con raccomandazioni sul prezzo di negoziazione (CUA/CEA)	HAS		4% Costi 4% QALYs	
Spagna	Sì	Sì	No	AETS		3% Costi 3% QALYs 5% Costi 5% QALYs	
Portogallo	Sì	Sì	Sì per Farmaci (CUA/CEA/CMA/CBA)	INFARMED		5% Costi 5% QALYs	
Olanda	Sì	Sì	Sì per Farmaci (CUA/CEA/CMA)	ZIN		4% Costi 1,5% QALYs	
Danimarca	Sì	Sì	Sì per Farmaci (tipo di VE non esplicitata)	DHMA		Livello non raccomandato	

BIBLIOGRAFIA • CAPITOLO 1

- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Guía para informes de evaluación de medicamentos. Sevilla, Spain: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.*
- *Botelho J.S, Tellas L.R, The pharma legal handbook, Portugal. Pharma boardroom 2019.*
- *Collet C, Ørndrup J, The pharma legal handbook, Denmark. Pharma boardroom 2019.*
- *Corbacho B, Pinto-Prades JL. Health economic decision-making: a comparison between UK and Spain. Br Med Bull. 2012 Sep;103(1):5-20. doi: 10.1093/bmb/lds017. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22833571.*
- *Cylus J, Richardson E, Findley L, Longley M, O'Neill C, Steel D. United Kingdom: Health System Review. Health Syst Transit. 2015;17(5):1-126. PMID: 27049966.*
- *Epstein D, Espín J. Evaluation of new medicines in Spain and comparison with other European countries. Gac Sanit. 2020 Mar-Apr;34(2):133-140. doi: 10.1016/j.gaceta.2019.02.009. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31027840.*
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guideline: Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe. Sweden. May, 2015.*
- *Frank-Ulrich Fricke Health Technology Assessment: A Perspective from Germany Volume 12 Supplement 2, Value Nn Health 2009.*
- *Ferrè F, Bettelli C, Torbica A. Breve rassegna dei modelli di governance e l'uso dell'Health Technology Assessment in Europa. Innovazione e sostenibilità del Servizio sanitario N. 213. 2017.*
- *German national institute for quality and efficiency in health care (IQWiG). General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs (Version 1.0 dated 19/11/2009). Cologne, Germany: 2009.*
- *Haute Autorité de Santé (HAS). Choices in Methods for Economic Evaluation. Saint-Denis La Plaine, France: Department of Economics and Public Health Assessment, Haute Autorité de Santé, 2012.*
- *Jommi , "Innovation and Drugs Price and Reimbursement: A Comparison between Italy and the other Major EU Countries", GRHTA, vol. 2, no. 3, pp. 117-124, Sep. 2015.*
- *Le Pen C, Priol G, Lilliu H. What criteria for pharmaceuticals reimbursement? An empirical analysis of the evaluation of 'medical service rendered' by reimbursable medicines in France. Eur J Heal Econ. 2003;4:30-6.30.*
- *Natz A, Champion MG. Pricing and reimbursement of innovative pharmaceuticals in France and the new healthcare reform. Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2012; 13(2): 49-60.*
- *NICE Guide to the methods of technology appraisal 2013 Process and methods Published: 4 April 2013 nice.org.uk/process/pmg9.*
- *NICE Medical Technologies Evaluation Programme Methods guide, Aprile 2011 1 Introduction | Medical technologies evaluation programme methods guide | Guidance | NICE.*
- *NICE Diagnostics Assessment Programme manual, December 2011 Diagnostics-assessment-programme-manual.pdf (nice.org.uk).*
- *NICE Guide to the multiple technology appraisal process <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Guide-to-the-multiple-technology-appraisal-process.pdf>.*
- *Oliva-Moreno J, Puig-Junoy J, Trapero-Bertran M, Epstein D, Pinyol C, Sacristán JA. Economic Evaluation for Pricing and Reimbursement of New Drugs in Spain: Fable or Desideratum? Value Health. 2020 Jan;23(1):25-31. doi: 10.1016/j.jval.2019.06.012. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31952669.*
- *Rapporto OASI 2009 L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Capitolo 4 Il processo decisionale negli Istituti di Health Technology Assessment 2009.*

- *Rapporto OASI 2016 Il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia: possibili traiettorie di cambiamento. HTA per i farmaci nel panorama internazionale, 2016.*
- *Silverio N, Market Access in Portugal in Pharmaceutical Market Access in Developed Markets, EEd srl. 2018.*
- *Stefani I. The impact of cost-effectiveness evaluation in France and future path for cost containment. ICON Briefing. 2016.*
- *Toumi M, Motrunich A, Millier A, et al. Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France - wunderstanding the underlying philosophy of CEESP assessment. J Mark Access Heal Policy. 2017;5:1344088.34.*

2

**LE LINEE GUIDA PER
LA STESURA DEI DOSSIER
DI PREZZO E RIMBORSO
IN ITALIA ED IL RUOLO
DELLE VALUTAZIONI
ECONOMICHE**

2.1 • INTRODUZIONE

Nel presente capitolo vengono approfondite le Linee Guida per la stesura dei Dossier di prezzo e rimborso in Italia a partire da un *excursus* storico relativo alle modalità di definizione del prezzo dei farmaci, sino ad arrivare alle nuove Linee Guida pubblicate da AIFA.

Nel contesto italiano, la presenza dello Stato come soggetto terzo pagante e regolatore a tutela del bene farmaco e dei cittadini ha un importante ruolo in due specifiche attività:

- L'esigenza di controllare la composizione della domanda di registrazione ed il prezzo del farmaco
- La necessità di assoggettare l'offerta a diversi vincoli nelle varie fasi di ricerca, sperimentazione, sviluppo, produzione, promozione e commercializzazione dei prodotti farmaceutici.

I criteri principali attraverso cui lo Stato italiano esercita questo duplice ruolo sono:

1. La normativa sulla brevettazione
2. Il controllo delle fasi di sperimentazione di nuovi prodotti e l'obbligatorietà della registrazione prima dell'immissione in commercio del medicinale
3. La normativa sui canali distributivi (intermedi e finali)
4. La normativa sulla pubblicità delle specialità medicinali
5. La normativa relativa alla sorveglianza *post-marketing*
6. I criteri di classificazione e rimborso dei medicinali
7. I meccanismi di determinazione dei prezzi. Le ultime due forme di intervento pubblico sono rivolte al controllo della spesa farmaceutica pubblica, con conseguenti impatti sulla domanda di prodotti medicinali
8. L'intervento regolatore dello Stato e la struttura oligopolistica di molti mercati farmaceutici consentono alle imprese del settore di fissare prezzi secondo regole diverse da quelle dettate dalla libera concorrenza.

Nello specifico, in Italia, la richiesta di rimborsabilità e la negoziazione del prezzo di una nuova specialità medicinale avvengono previa presentazione, da parte dell'Azienda Farmaceutica, di una istanza corredata da apposita documentazione, o Dossier, da cui emergano:

- a. L'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale in rapporto ai principali trattamenti con cui il farmaco viene confrontato, tenendo in considerazione le alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica nazionale
- b. La documentazione che fornisca la Valutazione Economica
- c. Il confronto con altri Paesi in merito a commercializzazione, consumo e rimborsabilità
- d. La stima delle quote annue di mercato acquisibili
- e. L'autocertificazione attestante la capacità produttiva e di gestione di possibili imprevisti a previsione di eventuali rischi

- f. La previsione e le variazioni di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale derivante dai prezzi proposti, nelle distinte componenti
- g. La quantificazione autocertificata di eventuali contributi e incentivi di natura pubblica finalizzati a programmi di ricerca e sviluppo del farmaco
- h. Le quantificazioni dell'impatto economico-finanziario a carico del Servizio Sanitario Nazionale e relativi consumi conseguenti all'eventuale inclusione in programmi di accesso precoce
- i. Le quantificazioni dell'impatto economico-finanziario e relativi consumi conseguenti alla commercializzazione
- j. Ogni altra informazione che possa risultare utile ai fini della negoziazione, ivi incluso lo *status* brevettuale del medicinale.

Pertanto, il prezzo e la rimborsabilità del farmaco vengono stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a conclusione di una fase negoziale con l'Azienda Farmaceutica, seguendo il cosiddetto criterio del "prezzo legato al valore" (*value based pricing*), in cui il valore è *identificato sulla base di molteplici dimensioni*. In questo scenario, secondo l'AIFA "*le Valutazioni Economiche rappresentano uno strumento per definire il valore di un medicinale in termini di costo-opportunità, dal punto di vista del paziente, del SSN e della società nel suo complesso*" [<https://www.aifa.gov.it/web/guest/valutazioni-economiche>].

Il concetto di costo-efficacia e di sostenibilità nell'ambito della negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali a carico del SSN venne inizialmente introdotto il 30 gennaio 1997 con la Deliberazione CIPE n. 5 e richiamato dalla Deliberazione CIPE n. 3 del 1° febbraio 2001. A fronte di questo primo importante aspetto legislativo, le Valutazioni Economiche hanno acquisito una maggiore rilevanza nell'attività istruttoria e di negoziazione del prezzo dei medicinali solo a seguito di ulteriori azioni normative, tra cui l'adozione da parte di AIFA del nuovo regolamento di organizzazione, funzionamento e ordinamento del personale (Deliberazione del CdA 8 aprile 2016) che prevedeva l'inserimento nell'organigramma dell'Agenzia dell'Ufficio Valutazioni Economiche, e la recente pubblicazione delle nuove Linee Guida per la compilazione del Dossier, che prevedono una sezione specificamente dedicata agli studi farmacoeconomici sottomessi a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo.

2.2 • Storia della determinazione del prezzo in Italia

2.2.1 • Cronologia delle modalità di determinazione dei prezzi: l'Approccio *cost based* e il Prezzo medio europeo

Il prezzo dei medicinali prodotti industrialmente è stato per oltre cinquant'anni imposto dallo Stato secondo il cosiddetto criterio del “**prezzo amministrato**”. Tale prezzo infatti veniva stabilito dal Comitato Interministeriale Prezzi (CIP)¹ adottando metodi di calcolo che, per un certo periodo, tenevano in considerazione specificamente alcuni parametri come i costi derivanti dalle **materie prime** e quelli della **produzione** in generale. Fu a partire dal 2 maggio 1975 che con il **Provvedimento n. 13** emanato dal CIPE (Comitato per la Programmazione Economica), venne proposto un **nuovo metodo di calcolo** dei prezzi dei medicinali, a sua volta successivamente modificato e integrato con le Deliberazioni del 17 dicembre 1976 e del 27 luglio 1978.

Tale provvedimento diede inizio ad un lungo periodo **dal 1978 sino al 1993**, in cui vigeva incontestato un approccio cosiddetto *cost based* per la determinazione del prezzo delle specialità medicinali. Difatti, dal 1978 venne attuato un metodo con **struttura additiva** per il calcolo del prezzo, che si differenziava sensibilmente dal metodo in vigore ante-1975, che aveva una **struttura moltiplicativa**, con un solo coefficiente applicato ad una base ristretta di costi (materie prime, confezionamento, manodopera). Il metodo con struttura additiva, imposto dal CIP, partiva invece dall'ipotesi che il prezzo fosse correlabile non solo alle materie prime ed ai materiali di confezionamento, ma anche ad altri costi che caratterizzano il processo produttivo delle specialità medicinali. In sostanza era il processo industriale a governare il prezzo dei farmaci e ancora non era presente alcuna considerazione sui livelli di *outcome* né tantomeno aspetti di Valutazione Economica o di impatto.

Un'importante svolta si ebbe il 1° gennaio 1994: con la **Legge n. 537/1993** venne abrogato il sistema del prezzo amministrato, ovvero sorvegliato dal CIP, e venne introdotta la disciplina del **regime sorvegliato o contrattato**. A meno di un anno di distanza, si verificò un cambio repentino in merito alla determinazione dei prezzi dei farmaci rimborsabili: con il passaggio da un approccio *cost based* alla determinazione del prezzo medio europeo. Quest'ultimo venne imposto dal CIPE con **Deliberazione del 25 febbraio 1994** (“*Individuazione dei criteri per la determinazione del prezzo medio europeo d'acquisto delle specialità medicinali*”).

Il CIPE considerò il prezzo medio europeo quale valore massimo per la vendita al pubblico delle **specialità medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale**, prevedendo però un regime di prezzo libero per quelle specialità non rimborsabili dal SSN, con l'obbligo di rispettare il prezzo medio europeo qualora si fosse verificata un'ammissione alla rimborsabilità.

Fu con la **Legge n. 662 del 23 dicembre 1996**, che iniziò a figurare il ruolo delle Valutazioni Economiche in ambito di prezzo e rimborso dei farmaci. Difatti, venne stabilito che i **farmaci innovativi** venissero sottoposti alla procedura di autorizzazione di cui al Regolamento CEE n. 2309/93 e che fossero ceduti dal titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

¹Il CIP è stato istituito con DLL n. 374 del 19.10.1944 ed è stato reso subordinato al CIPE (Comitato per la Programmazione Economica); quest'ultimo è stato istituito con DPR n. 626 del 30.3.1968.

(AIC) ad un prezzo contrattato con il Ministero della Salute, secondo i criteri stabiliti dal CIPE.

I criteri per la contrattazione del prezzo di cessione al SSN dei suddetti farmaci innovativi furono stabiliti dal CIPE con **Deliberazione n. 5 del 30 gennaio 1997**, tenendo in considerazione il rapporto costo-efficacia del farmaco.

2.3 • Il ruolo degli aspetti economici nel corso degli anni per AIFA

2.3.1 • Introduzione della Farmacoeconomia nella determinazione del prezzo dei farmaci

Come menzionato nella precedente sezione, la **Delibera n. 5 del 30 gennaio 1997**, che si applicava alle specialità medicinali autorizzate all'immissione in commercio secondo la procedura centralizzata, ha individuato per prima la Valutazione Economica come uno dei criteri iniziali cui attenersi sia nella fase di contrattazione, sia per la fissazione del prezzo di cessione al SSN. Difatti, la delibera definiva che la negoziazione avvenisse secondo i seguenti criteri:

- a. Un rapporto di costo-efficacia positivo
- b. I prezzi esteri della specialità medicinale
- c. Le previsioni di mercato interno (fatturato, quota di mercato, numero di pazienti, numero di prescrizioni)
- d. Gli effetti/impegni economici per l'azienda derivanti dall'introduzione del nuovo farmaco (composizione del fatturato, investimenti aggiuntivi - occupazione, esportazione).

Successivamente, a causa di una definizione non ben delineata dei criteri e di problematiche emerse durante le contrattazioni, venne definita una seconda **Delibera CIPE**, la **n. 3 del 1° febbraio 2001**. Tale modifica permise sia l'estensione della procedura di negoziazione centralizzata ai prodotti di mutuo riconoscimento per la contrattazione del prezzo di medicinali, idonei all'inclusione nella lista dei farmaci rimborsabili dal SSN, sia un progressivo aumento delle specialità autorizzate secondo le procedure non nazionali. Al contempo, venne esplicitata la necessità di precisare l'ambito di applicazione ed introdurre specifici criteri di contrattazione. L'obiettivo della nuova Delibera era quello di standardizzare la documentazione fornita dalle imprese a sostegno della valutazione sui prezzi e di fornire un inquadramento sui tempi e modi delle procedure negoziali, attuando una integrale sostituzione della precedente Delibera (5/1997).

All'azienda, a supporto della propria richiesta di prezzo e rimborso, veniva richiesto di presentare una documentazione da cui fosse possibile evincere:

1. Un rapporto costo-efficacia favorevole in una delle seguenti situazioni:
 - il nuovo medicinale si dimostrava utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali non esisteva alcuna terapia efficace

- il nuovo medicinale si dimostrava utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali i medicinali già disponibili fornissero una risposta inadeguata
 - il nuovo medicinale aveva un rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a medicinali già disponibili in Prontuario per la stessa indicazione.
- 2.** Altri elementi di interesse per il SSN dovevano essere opportunamente quantificati qualora:
- il nuovo medicinale non presentava una superiorità clinica significativa rispetto a prodotti già disponibili
 - l'efficacia e la sicurezza del nuovo farmaco dovevano essere quantomeno uguali ad altri prodotti già disponibili.
- 3.** In ogni caso dovevano essere forniti altri elementi relativi:
- al prodotto oggetto della contrattazione, se già commercializzato in altri Paesi (prezzi, consumi, condizioni di rimborsabilità, ecc.)
 - alla classe terapeutica di appartenenza
 - alle quote di mercato acquisibili nei successivi ventiquattro mesi nello specifico segmento di mercato
 - alle variazioni di spesa prevedibili per il SSN nelle distinte componenti
 - ad ogni altra informazione che possa risultare utile alle parti.

Per la prima volta, con la nuova Delibera, veniva definito uno schema ben preciso per la predisposizione del Dossier di rimborsabilità e prezzo a cui le aziende dovevano attenersi.

Difatti, il **Capitolo 9** all'interno del Dossier richiesto all'Azienda, faceva specificamente riferimento alla possibilità di sottomettere studi farmacoeconomici a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo, senza definire, tuttavia, i requisiti di natura tecnica e metodologica degli studi presentati. Studi specifici di farmacoeconomia, infatti, venivano considerati di utilità solo nel caso in cui il farmaco era proposto per malattie orfane o se era fortemente innovativo rispetto a quanto esistente.

La struttura del Capitolo 9 definita dalla Delibera era costituita dai seguenti paragrafi:

- 9. Studi farmaco-economici disponibili
- 9.1. Obiettivo dello studio presentato
- 9.2. Tipologia dell'analisi economica impiegata e motivazioni della scelta
- 9.3. Punto di vista dell'analisi effettuata: SSN, società o altro
- 9.4. Trattamenti di confronto individuati per le analisi comparative e motivazioni della scelta dei competitors

- 9.5. Fonte dei dati di efficacia e indicatori di efficacia utilizzati
- 9.6. Fonte dei dati di costo e metodi utilizzati per la loro stima
- 9.7. Risultati espressi come indicatore di costo/efficacia (o di costo/utilità, costo/beneficio): in unità di risorse; in relazione alla somma dei costi diretti e indiretti; in relazione ai soli costi per il SSN
- 9.8. Metodologia statistica e analisi di sensibilità
- 9.9. Analisi di sensibilità
- 9.10. Sponsor dello studio.

Lo schema del Dossier era da ritenersi puramente indicativo in quanto non venivano richieste specifiche tecniche o suggerimenti scientifici relativi a Linee Guida specifiche a cui attenersi per la sottomissione degli studi.

2.3.2 • Riferimenti Normativi post Delibera CIPE 2001: la Legge 326/2003

L'approvazione della **Legge n. 326 del 24 Novembre 2003** ha rappresentato un momento cruciale per lo sviluppo dell'attuale *framework* di gestione dei farmaci nel contesto italiano, con l'introduzione, nell'articolo 48, di una serie di elementi che tuttora rappresentano un cardine del sistema di riferimento, quali: l'inserimento di un tetto di spesa sulla farmaceutica a carico SSN (allora un unico tetto al 16% complessivo sulla spesa sanitaria), l'istituzione dell'AIFA come ente giuridico responsabile della definizione di prezzi e rimborsabilità e la creazione di un fondo (Fondo 5%) finalizzato ad attività di ricerca indipendente e di accesso precoce ai farmaci.

All'interno dell'**Articolo 48** sono presenti alcuni chiari riferimenti, espliciti o impliciti, al ruolo ed all'utilizzo di Valutazioni Economiche a supporto dei processi decisionali, in particolare analisi di costo-efficacia e di impatto sul budget.

Nel primo caso, tra i compiti identificati per l'Agenzia, al **comma 5 (d)** dell'Art. 48 si riporta che AIFA deve prevedere, nel caso di immissione di nuovi farmaci comportanti, a parere della struttura tecnico scientifica individuata dai decreti di cui al comma 13, vantaggio terapeutico aggiuntivo, in sede di revisione ordinaria del prontuario, una specifica valutazione di costo-efficacia. Come termini di confronto devono essere assunti il prezzo di riferimento per la relativa categoria terapeutica omogenea ed il costo giornaliero comparativo nell'ambito di farmaci con le stesse indicazioni terapeutiche, prevedendo un premio di prezzo sulla base dei criteri previsti per la normativa vigente, nonché per i farmaci orfani. Pertanto, l'analisi di costo-efficacia viene identificata come uno strumento idoneo per aiutare a definire un prezzo congruo al valore aggiunto del farmaco.

Nel secondo caso, il riferimento alle analisi di impatto sul budget non è direttamente esplicitato, ma si evince dagli obiettivi definiti nel **comma 5 (e)**: provvedere alla immissione di nuovi farmaci non comportanti, a parere della predetta struttura tecnico scientifica individuata dai decreti di cui al comma 13, vantaggio terapeutico, in sede di revisione ordinaria del prontuario, solo se il prezzo del medesimo medicinale è inferiore o uguale al prezzo più basso dei medicinali per la relativa categoria terapeutica omogenea.

In **Tabella 2.1** si riporta una sintesi del processo di definizione del prezzo delineato dalla Normativa 326 del 2003. La normativa sancisce, in sintesi, la necessità di correlare il prezzo del farmaco al valore aggiunto che esso produce, non entrando in ulteriori dettagli in merito a modalità e criteri di contrattazione del prezzo, rimandando nel comma 33 a quanto definito nella Delibera CIPE del 1° febbraio 2001.

Tabella 2.1. - *Processo decisionale di definizione del prezzo e strumenti di Valutazione Economica a supporto*

Valore terapeutico aggiunto	Definizione del prezzo	Decision making	Valutazione economica di supporto
SI	<i>Premium price</i> versus Prezzo riferimento categoria terapeutica omogenea	Commisurare il prezzo al valore aggiunto	CEA/CUA
NO	Prezzo uguale o inferiore versus Prezzo riferimento categoria terapeutica omogenea	Garantire accesso al farmaco a condizione di nessuna spesa aggiuntiva/risparmi per il SSN	BIA

2.3.3 • Le prime Linee Guida del Capitolo 9

Istruzioni più dettagliate per la compilazione del Capitolo 9 sono state fornite da AIFA nel maggio del 2020, mediante la pubblicazione di raccomandazioni di natura non vincolante, poi quasi integralmente recepite nelle nuove Linee Guida per la compilazione del Dossier di rimborsabilità e prezzo, nella **sezione E**, specificamente dedicata agli studi farmacoeconomici.

Nelle Linee Guida per la compilazione del Capitolo 9 del Dossier era previsto che l'Azienda potesse presentare le seguenti tipologie di analisi:

1. Analisi di costo-efficacia (CEA) e/o di costo-utilità (CUA) del farmaco in domanda in confronto allo *Standard of Care* (SoC) nel contesto assistenziale italiano
2. Analisi di impatto sul budget per il SSN derivante dall'eventuale ammissione alla rimborsabilità del farmaco in domanda.

La presentazione di tali analisi era raccomandata per le seguenti **Tipologie Negoziali** (TN):

- **01:** farmaci orfani, comprese le eventuali estensioni delle indicazioni
- **02:** nuove entità chimiche, comprese le riclassificazioni di principi attivi già negoziati, ma non rimborsati, e le associazioni che contengono almeno un nuovo principio attivo
- **03:** estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaci soggetti a copertura brevettuale, eccetto il caso in cui si tratti di un'estensione della popolazione dell'indicazione già autorizzata e rimborsata.

In particolare, nel caso di medicinali per i quali si prevedeva il riconoscimento dell'innovatività da parte della CTS, era fortemente raccomandata la trasmissione ad AIFA dei modelli utilizzati per la valutazione farmaco-economica e per l'analisi di impatto sul budget, entrambi in formato Excel o TreeAge, modificabili nei parametri chiave. Al contrario, non era raccomandata la compilazione del Capitolo 9 per tutte le altre tipologie negoziali, di cui un esempio emblematico era la tipologia negoziale 03: farmaci generici, copie o importazione parallela. Veniva in ogni caso prevista la possibilità di trasmettere valutazioni farmacoeconomiche o di impatto sul budget in funzione di specifiche esigenze istruttorie dell'iter di richiesta del prezzo e della rimborsabilità.

Per la valutazione del potenziale impatto del farmaco in domanda in termini finanziari, la Linea Guida del Capitolo 9 richiedeva, inoltre, di presentare una analisi di *Budget Impact* (BIA) che mettesse a confronto il mix di trattamenti presenti nello scenario corrente (in assenza del farmaco in domanda), con il nuovo scenario di trattamento, nel quale il farmaco in domanda veniva progressivamente inserito nel mercato, con effetto complementare o sostitutivo rispetto al mix esistente.

Lo **scenario 1, senza il farmaco in domanda**, doveva riflettere il mix di trattamenti attualmente impiegato nel contesto assistenziale italiano per ciascuna indicazione in domanda. In assenza di trattamenti, lo scenario "senza trattamenti" poteva essere preso in considerazione.

Lo **scenario 2, con il farmaco in domanda**, doveva riflettere il cambiamento atteso dell'attuale mix di trattamenti come conseguenza dell'introduzione del nuovo farmaco sul mercato, in relazione ai dati presunti.

Nella descrizione dei mix di trattamenti degli scenari 1 e 2 occorre considerare anche la possibile evoluzione del mix nel tempo. Un esempio di ciò era rappresentato dal caso in cui un farmaco perdesse il brevetto o era previsto l'arrivo di un nuovo competitor nell'orizzonte temporale considerato.

Definiti i criteri generali, l'attività della Valutazione Economica consisteva nel valutare il profilo di costo-efficacia e sostenibilità dei medicinali nell'ambito del processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo a carico del SSN. La Valutazione Economica e finanziaria, attraverso l'utilizzo di strumenti e modelli di farmacoeconomia, costituiva una componente essenziale nello stimare l'impatto potenziale dei farmaci per il SSN. Si trattava, a tutti gli effetti, di un cambio di passo importante rispetto ai precedenti 19 anni. Finalmente veniva definita la prospettiva metodologica dell'analisi e gli aspetti tecnici richiesti per la conduzione delle due principali analisi economiche in ambito sanitario, analisi di *Budget Impact* e Analisi di costo-efficacia.

2.4 • Le nuove Linee Guida AIFA per la sottomissione dei Dossier di P/R (pre-consultazione)

Un evento di rottura rispetto al passato è avvenuto nel corso dell'estate 2019 con il Decreto Ministeriale (D.M.) del 2 agosto 2019, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 184 del 24 luglio 2020 ed entrato in vigore l'8 agosto 2020, il quale sostituisce difatti la delibera CIPE n. 3 del 2001, individuando i criteri e le modalità generali con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. In ottemperanza all'art. 2 del D.M. del 2 agosto 2019, l'AIFA pubblicava una prima versione delle nuove **Linee Guida** per la sottomissione dei Dossier di prezzo e rimborso, avviando contestualmente una consultazione pubblica il **16 settembre 2020** al fine di raccogliere commenti e suggerimenti da parte di tutti gli *stakeholder*. Le indicazioni tecniche sulle modalità di sottomissione degli studi farmacoeconomici sono contenute nell'Appendice 2 del documento di Linee Guida, il cui contenuto risulta sovrapponibile alla prima Linea Guida del capitolo 9 pubblicata sul sito AIFA pochi mesi prima.

Le Linee Guida per la sottomissione dei Dossier di prezzo e rimborso indicavano nel dettaglio, per ognuna delle sezioni previste nello schema del Dossier, quali erano le informazioni che AIFA riteneva necessarie acquisire ai sensi di quanto disposto in via generale dal Decreto, fornendo chiarimenti di carattere metodologico e indicando gli standard internazionali ai quali il Richiedente doveva attenersi. A tal proposito, va in primo luogo considerato che il Decreto introduceva una variazione della classificazione delle Tipologie Negoziali (TN), come di seguito raggruppate e schematizzate in **Tabella 2.2**.

Tabella 2.2 - Tipologie negoziali previste nelle Linee Guida provvisorie di pre-consultazione

Tipologie negoziali	Procedure specifiche	Riferimento
Nuovi medicinali e/o indicazioni di principi attivi mai precedentemente commercializzati	<ul style="list-style-type: none"> • Nuovo principio attivo • Farmaco orfano • Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco con brevetto • Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C 	TN1
Medicinali e/o indicazioni già commercializzate	<ul style="list-style-type: none"> • Nuova associazione di principi attivi • Nuova AIC per variazione di numero o peso di unità posologiche • Nuova AIC per nuova formulazione • Variazione di posologia di un'indicazione terapeutica già rimborsata • Farmaco copia o importazione parallela 	TN2
Medicinali e/o indicazioni terapeutiche di principi attivi a brevetto scaduto	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaco biosimilare • Farmaco equivalente • Estensione delle indicazioni di farmaco equivalente (indicazione rimborsata per l'originatore) • Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco equivalente (indicazione non rimborsata per l'originatore) 	TN3
Revisioni delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità	<ul style="list-style-type: none"> • Riclassificazione di confezione autorizzata in classe A-H • Incrementi di prezzo • Revisione delle condizioni negoziali a scadenza del contratto, o ai sensi del comma 554 dell'art. 1 della Legge 145/2018 • Revisione delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità (chiusura registro di monitoraggio, conferma innovatività) 	TN4
Procedure speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali e/o indicazioni terapeutiche in Lista 648 • Medicinali in classe C o Cnn acquistati per esigenze di salute pubblica • Rinegoziazioni avviate da AIFA per un medicinale: <ul style="list-style-type: none"> - dal significativo impatto in termini di spesa del SSN o di Inappropriatezza prescrittiva - mai stato oggetto di precedente negoziazione - collocato in fascia C per mancato raggiungimento di un accordo al termine di una precedente negoziazione 	TN5

A fronte della precedente schematizzazione, si riporta, in **Tabella 2.3**, un'ulteriore sintesi relativa alla sezione E del Dossier che il Richiedente, a seconda della tipologia negoziale d'interesse, doveva obbligatoriamente compilare in maniera corrispondente a quanto riportato nelle Linee Guida.

A seconda dei casi per le diverse tipologie negoziali, potevano essere richieste informazioni diverse e/o ulteriori: qualora la procedura di negoziazione fosse stata avviata autonomamente da

AIFA, i contenuti informativi necessari alla stessa venivano discussi e definiti dagli Uffici di AIFA con il titolare del Prodotto nel corso di uno o più incontri organizzativi.

Tabella 2.3 - Sezioni del Dossier da compilare per tipologia negoziale - Linee Guida pre-consultazione

Sezione E del Dossier	TN1	TN2	TN3	TN4	TN5
E - Impatto economico-finanziario					
E1 - Analisi di impatto sul budget	X	X	X	X	X
E2 - Valutazioni farmaco-economiche					
E3 - Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali					X

Con questa prima versione delle Linee Guida pre-consultazione, il Richiedente era tenuto a fornire un'analisi di impatto sul budget SSN del Prodotto per tutte le tipologie negoziali (cfr. paragrafo E.1), mentre nessun obbligo di sottomissione era previsto per le analisi farmaco-economiche di costo-efficacia, costo-utilità, costo-beneficio e costo-minimizzazione ritenute opportune (cfr. paragrafo E.2), incluse quelle già presentate per negoziazioni avvenute in altri Stati. Al riguardo, si sottolinea come **le analisi farmaco-economiche**, non espressamente obbligatorie in nessuna tipologia negoziale, potevano fornire, come esplicitato nelle Linee Guida, utili elementi di valutazione e negoziazione in particolare nel caso di farmaci orfani e che presentavano un valore terapeutico aggiunto. Ancora una volta la Valutazione Economica e l'approccio *value-based* faceva un passo indietro rispetto al resto d'Europa.

2.4.1 • Le nuove Linee Guida post-consultazione

A seguito della fase di consultazione pubblica sulle nuove Linee Guida conclusasi il 30 settembre 2020, i commenti ricevuti dai partecipanti sono stati resi disponibili sul sito AIFA e valutati al fine di giungere ad una versione definitiva delle stesse, adottata con Determinazione del Direttore Generale n. 372/2020 del 23/12/2020. In questa versione le Linee Guida indicano che, per le nuove tecnologie, l'eventuale assenza di un'analisi economica debba essere adeguatamente giustificata. Qualora questo non avvenga, AIFA ha diritto di richiederla portando ad una sospensione del processo di negoziazione. L'analisi economica dovrà dunque essere presentata nella Sezione E e nell'Appendice 2.2 del Dossier P&R.

Nelle nuove Linee Guida post-consultazione vengono inoltre modificate anche le tipologie negoziali, come raggruppate e schematizzate in **Tabella 2.4**.

Tabella 2.4 - Tipologie negoziali previste nelle Linee Guida post-consultazione

Tipologie negoziali	Procedure specifiche	Riferimento
Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati	<ul style="list-style-type: none"> • Nuovo principio attivo • Farmaco orfano • Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco originatore • Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C su istanza di parte 	TN1
Medicinali e/o indicazioni già commercializzate	<ul style="list-style-type: none"> • Nuova associazione di principi attivi • Nuova AIC per variazione di numero, peso di unità posologiche o confezionamento in sostituzione • Nuova AIC per nuova formulazione • Variazione di posologia di un'indicazione terapeutica già rimborsata • Farmaco-copia 	TN2
Medicinali e/o indicazioni terapeutiche di principi attivi a brevetto scaduto o in scadenza	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaco biosimilare • Farmaco equivalente • Estensione delle indicazioni di farmaco equivalente o biosimilare (indicazione rimborsata per l'originatore) • Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco equivalente o biosimilare (indicazione non rimborsata per l'originatore) 	TN3
Revisioni delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità	<ul style="list-style-type: none"> • Riclassificazione di confezione autorizzata in classe A-H • Incrementi di prezzo • Revisione delle condizioni negoziali a scadenza del contratto, o ai sensi del comma 554 dell'art. 1 della Legge 145/2018 • Revisione delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità (es. modifica o chiusura registro di monitoraggio, modifica piano terapeutico, conferma innovatività, chiusura accordi finanziari o basati sull'esito) 	TN4
Procedure speciali - Legge 648/96	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali e/o indicazioni terapeutiche in Lista ai sensi della Legge 648/96 	TN5
Altre procedure speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali in classe C o Cnn acquistati per esigenze di salute pubblica • Rinegoziazioni avviate da AIFA per un medicinale: <ul style="list-style-type: none"> - dal significativo impatto in termini di spesa del SSN o di inappropriatezza prescrittiva - mai stato oggetto di precedente negoziazione - collocato in fascia C per mancato raggiungimento di un accordo al termine di una precedente negoziazione 	TN6
Importazioni parallele	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali commercializzati in Italia da parte di importatori 	TN7

A fronte della precedente schematizzazione, si riportano in **Tabella 2.5** le sezioni del Dossier che il Richiedente, per la tipologia negoziale d'interesse, dovrà obbligatoriamente compilare in maniera corrispondente a quanto riportato nelle Linee Guida. Resta ferma la possibilità per il Richiedente di fornire nel proprio Dossier ulteriori informazioni ritenute utili ai fini negoziali, con la possibilità di chiarire esigenze specifiche tramite appositi contatti con AIFA, compreso lo *scoping meeting* di cui all'art. 3.3 del Decreto.

Con specifico riferimento alla tipologia TN-5, tenuto conto che il Richiedente non corrisponde necessariamente all'impresa titolare di AIC del Prodotto per cui viene prospettato l'inserimento nella Lista ai sensi della Legge 648/96, viene chiarito che a tale impresa sarà data immediata comunicazione formale dell'avvio della procedura, con richiesta di partecipare attivamente a essa.

Tabella 2.5 - Sezioni del Dossier da compilare per tipologia negoziale - Linee Guida post-consultazione

Sezione E del Dossier	TN1	TN2	TN3	TN4	TN5	TN6	TN7
E - Impatto economico-finanziario							
E1 - Analisi di impatto sul budget	X						
E2 - Valutazioni farmaco-economiche	X						

Con la pubblicazione delle Linee Guida di post-consultazione, si assiste quindi ad un netto cambiamento dell'approccio di AIFA in relazione alla sezione E. Infatti, per la TN1 risultano essere obbligatorie sia l'analisi di impatto di budget sia le valutazioni farmaco-economiche.

Le nuove Linee Guida definitive, dunque, entrano in vigore nel **marzo 2021**, segnando un importante cambiamento soprattutto nell'aver introdotto l'obbligatorietà della sottomissione di valutazioni farmaco-economiche per tutte le procedure rientranti nella TN1 (Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati), prevedendo comunque la possibilità di fornire opportuna motivazione alla mancata presentazione delle stesse. Questa volta la Valutazione Economica diventa rilevante nella definizione del valore delle specialità medicinali e viene riconosciuta l'importanza dell'utilizzo del rapporto di costo-efficacia come variabile di discriminazione del valore delle tecnologie sanitarie nella prospettiva del SSN.

2.5 • Dossier Prezzo e Rimborso in Italia

Le nuove Linee Guida per la compilazione del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo costituiscono, dunque, una parte integrante della Determinazione prevista dall'art. 2, comma 1, del D.M. 2 agosto 2019 (GU Serie Generale n. 185 del 24-07-2020), con l'obiettivo di supportare il Richiedente nella corretta e completa compilazione del Dossier.

Le Linee Guida chiariscono nel dettaglio, per ognuna delle sezioni previste nello schema del Dossier sotto descritto, quali sono le informazioni che l'AIFA ritiene necessario acquisire ai sensi di quanto disposto in via generale dal Decreto, fornendo chiarimenti di carattere metodologico e indicando gli standard internazionali ai quali il Richiedente deve attenersi in primis prevedendo le varie tipologie negoziali.

Sono elencate a seguire le parti del Dossier che il Richiedente, per la tipologia negoziale d'interesse, dovrà obbligatoriamente compilare in maniera corrispondente a quanto riportato nelle Linee Guida. Resta ferma la possibilità per il Richiedente di fornire nel proprio Dossier ulteriori informazioni ritenute utili ai fini negoziali, con la possibilità di chiarire esigenze specifiche tramite appositi contatti con AIFA, compreso lo *scoping meeting* di cui all'art. 3.3 del Decreto.

a. Identità del Richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi

Informazioni relative al Richiedente, Descrizione del Prodotto, Status regolatorio del Prodotto, Status regolatorio del Prodotto extra-UE, Status brevettuale, *Scientific advice*, Capacità produttiva, Gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN, Caratteristiche dell'uso del Prodotto, Motivazione a supporto della domanda.

b. Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto

Executive Summary, Descrizione generale della condizione clinica, Descrizione dei pazienti a cui il Prodotto è destinato e previsione del loro numero in Italia, Descrizione delle attuali modalità di gestione-diagnosi-cura della condizione clinica e posizionamento del Prodotto all'interno dello schema di trattamento; Identificazione dei medicinali comparatori, Bisogno terapeutico.

c. Descrizione dell'impatto del Prodotto sulla condizione clinica e valore terapeutico aggiunto

Innovatività.

d. Studi clinici a supporto della rimborsabilità

Executive summary, Sintesi del rationale del programma di sviluppo del Prodotto, Descrizione dei principali aspetti di farmacologia clinica, Descrizione delle prove di efficacia e sicurezza a supporto della domanda.

e. Prezzi proposti e costi per il SSN

Executive Summary, Prezzo del Prodotto proposto al SSN, Ulteriori proposte economiche ai fini della rimborsabilità (Schemi di rimborso condizionato, registro di monitoraggio, tetti di spesa, sconti, etc.), Prezzo dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano, Prezzi del Prodotto praticati in altri Stati UE e UK, Stime del fatturato nei primi tre anni di rimborsabilità del Prodotto, Calcolo del costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori utilizzati nel

contesto assistenziale italiano, Informazioni particolari per tipologie negoziali, Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali.

e. Valutazioni di impatto economico-finanziario

Executive Summary, Analisi di impatto sul budget, Valutazioni farmaco-economiche con apposita descrizione dello studio farmaco-economico.

f. Contributi e incentivi di natura pubblica allo sviluppo del Prodotto e status brevettuale

Contributi e incentivi di natura pubblica ottenuti per lo sviluppo del Prodotto, Status brevettuale del Prodotto; Bibliografia.

Inoltre, il Dossier dovrà contenere due appendici:

1. Sintesi degli studi clinici presentati: Studi clinici controllati, Studi clinici non controllati.

2. Modalità di sviluppo e presentazione delle Valutazioni Economiche e impatto economico-finanziario: Analisi di *Budget Impact*, Analisi costo-efficacia e costo-utilità.

Infine, in merito all'avvio e alla durata delle procedure di negoziazione, secondo quanto disposto dall' art. 3.1 del Decreto, la procedura di negoziazione va conclusa entro 180 giorni, compresi tra il suo avvio e la data dell'ultimo parere reso dal Comitato Prezzi e Rimborso. La decorrenza dei termini avviene, a seconda dei casi, dalla data di comunicazione formale a mezzo PEC da parte di AIFA.

2.5.1 • Le Valutazioni Economiche nelle nuove Linee Guida

Con il Decreto Ministeriale (D.M.) del 2 agosto 2019, le Valutazioni Economiche nelle nuove Linee Guida AIFA sono state ben stabilite e definite. Tale Decreto con la nuova struttura del Dossier di prezzo e rimborso ha modificato parzialmente ciò che era stato definito e stabilito per il **Capitolo 9 nella delibera CIPE 3/2001**.

Come sopramenzionato, le Valutazioni Economiche sono infatti riportate nell'apposita Sezione E, come disciplinato ai sensi dell'art. 2 (comma 2, lett. b) del Decreto: il Richiedente deve fornire obbligatoriamente un'analisi di impatto sul budget SSN del Prodotto (cfr. paragrafo E.1) (**Tabella 2.6**). Nell'ambito delle tipologie negoziali 1 (TN1), in particolare per i farmaci orfani, ci si attende che siano fornite anche analisi farmaco-economiche (costo-efficacia, costo-utilità e/o costo-minimizzazione): l'eventuale mancata produzione di tali analisi per le tipologie di prodotto appena menzionate deve essere debitamente motivata.

In tutti i casi in cui siano condotte e fornite analisi, queste devono conformarsi alle indicazioni contenute nella sezione E e nell'Appendice 2 del Dossier prezzo e rimborso (P&R); inoltre, i dati e i modelli utilizzati andranno resi contestualmente disponibili in formato Excel o TreeAge, modificabili nei parametri chiave, così come precedentemente richiesto nelle Linee guida per la compilazione del Capitolo 9, in modo da consentire agli uffici competenti di AIFA di procedere alle opportune verifiche a fini istruttori per le Commissioni CTS/CPR.

La presentazione dell'analisi di impatto sul budget e delle valutazioni farmacoeconomiche

sono espressamente richieste esclusivamente per i **nuovi medicinali**, per **farmaci orfani** e/o per **nuove indicazioni terapeutiche** di principi attivi coperti da brevetto già commercializzati che rientrano nella **TNI**. Per la valutazione del potenziale impatto del Prodotto in termini finanziari, si richiede un confronto tra l'insieme dei trattamenti presenti nello scenario corrente (in assenza del Prodotto), con il nuovo scenario di trattamento, nel quale il Prodotto viene progressivamente inserito nel mercato, con effetto complementare o sostitutivo rispetto all'insieme esistente. Anche in questo caso, lo scenario 1, senza il Prodotto, e lo scenario 2, con il Prodotto, riprendono le stesse condizioni da precedentemente enunciate nel Dossier come emanato nel Capitolo 9 della delibera CIPE 3/2001.

Le analisi farmacoeconomiche assumono particolare rilievo ai fini dell'attività negoziale condotta dal CPR con le Aziende Farmaceutiche, in particolare nel caso di medicinali che risultassero innovativi rispetto ai trattamenti già disponibili e nel caso di medicinali orfani per il trattamento di malattie rare. A tal fine, l'AIFA elabora pareri di natura non obbligatoria e non vincolante per il CPR, che costituiscano uno strumento di supporto nel processo decisionale di definizione e rimborsabilità del prezzo di un farmaco.

L'attività istruttoria prevede le seguenti fasi:

1. La valutazione critica degli studi farmacoeconomici presentati dalle Aziende Farmaceutiche all'interno del Dossier di Rimborsabilità e Prezzo
2. La revisione del modello farmacoeconomico, laddove trasmesso dall'azienda in formato aperto e modificabile
3. La revisione della letteratura per l'identificazione di ulteriori studi farmacoeconomici pubblicati relativi al contesto nazionale o internazionale
4. L'identificazione delle raccomandazioni e decisioni assunte in altri Paesi relativamente al medicinale in domanda
5. L'analisi dei costi di trattamento rispetto alle alternative terapeutiche; valutazione di impatto economico-finanziario (BIM).

Il processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali prende avvio con la presentazione della relativa istanza da parte dell'Azienda Farmaceutica e si conclude con la delibera del CdA dell'AIFA e la successiva pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, previo parere prima del CTS/CPR.

La valutazione critica degli studi farmacoeconomici presentati dalle Aziende Farmaceutiche viene effettuata verificando la conformità agli standard elaborati dalla **Task Force dell'ISPOR** per le analisi di costo-efficacia e di impatto sul budget (*Husereau et al., 2013; Sullivan et al., 2014*); inoltre, per la valutazione della qualità e della robustezza degli studi, AIFA si avvale di strumenti riconosciuti e validati a livello internazionale, quali ad esempio le **check-list di Drummond et al. 2015** e di **Philips et al., 2004**.

Il parere finale viene trasmesso al Segretariato HTA per la discussione in plenaria e successivamente ai componenti delle Commissioni all'interno della documentazione istruttoria.

2.6 • Utilizzo effettivo delle Valutazioni Economiche all'interno del processo regolatorio

Ma quanto effettivamente l'AIFA valuta le analisi economiche all'interno del processo regolatorio e quanto producono le Aziende Farmaceutiche in termini di analisi di *Budget Impact* e Valutazione Economica? Uno studio pubblicato nel 2008 (*Russo P. La valutazione farmaco-economica nel contesto regolatorio italiano: Analisi quali-quantitativa dei Dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità. PharmacoEconomics - Italian Research Articles 2008; 10 (2): 59-75*) ha dimostrato quanto fosse limitato l'utilizzo delle Valutazioni Economiche nei Dossier negoziali nei primi anni di vita dell'AIFA. L'analisi mostra come appena il 31% (34 su 109) dei Dossier sottomessi in AIFA tra agosto 2004 e novembre 2007, presentavano analisi economiche all'interno del capitolo 9. Di queste, appena 12 analisi erano Valutazioni Economiche propriamente dette e solo 7 (6% del totale Dossier sottomessi) riportavano un valore di ICER per QALYs guadagnato. L'ampia flessibilità lasciata alle Aziende Farmaceutiche nella compilazione del capitolo 9 e la difficoltà di individuare indicazioni tecniche da parte dell'agenzia avevano portato anche ad una elevata eterogeneità dei Dossier sottomessi mostrando come alcune informazioni di base erano presenti solo in rarissimi casi (ad esempio: la *cost-effectiveness acceptability curve* era presente solo nel 5% delle Valutazioni Economiche sottomesse). A novembre 2019, all'interno di un processo di maggiore trasparenza proposto dall'AIFA, l'Agenzia pubblicava un aggiornamento sulle Valutazioni Economiche sottomesse nel periodo 2016-2019 (Report di monitoraggio 2016-2019. Le Valutazioni Economiche sottomesse ad AIFA nei Dossier di richiesta della rimborsabilità e del prezzo. Novembre 2019). Questa volta, nei tre anni analizzati furono considerati oltre 166 Dossier sottomessi tra farmaci orfani, estensioni di indicazione e nuove molecole. Il numero di analisi economiche presenti nei Dossier saliva dal 31% registrato nel periodo 2004-2007 ad oltre l'81% nel periodo 2016-2019 (136 su 166). Questo suggerisce un incremento notevole del peso delle analisi economiche all'interno dell'intero processo ma anche un miglioramento degli aspetti tecnici delle analisi. Infatti, anche il numero delle Valutazioni Economiche era salito in questo periodo passando dal 6% registrato nel triennio 2004-2007 ad oltre il 42% registrato nell'analisi pubblicata nel 2019. Inoltre, oltre il 90% delle Valutazioni Economiche considerava i QALYs come indicatore di *outcome* di valutazione di costo-efficacia incrementale. Una analisi sulla valutazione della qualità metodologica degli studi farmacoeconomici sottomessi nel periodo ottobre 2016 - dicembre 2018 ha evidenziato, tuttavia, che in assenza di standard metodologici richiesti da AIFA, le analisi presentavano ancora un elevato livello di disomogeneità ed ampi margini di miglioramento nella conduzione e nel reporting dei risultati [*Quality of health economic evaluations submitted to the Italian Medicines Agency: current state and future actions*].

L'aggiornamento del report di monitoraggio del periodo 2020 (anno di introduzione delle nuove Linee Guida del Capitolo 9) ha confermato i dati registrati nel triennio precedente e sottolineato ancora una volta l'importante sforzo delle Aziende Farmaceutiche e dell'agenzia regolatoria di approcciare il valore delle tecnologie sanitarie in una prospettiva sempre più moderna e basata sul valore (Report di monitoraggio 2020 Valutazioni Economiche sottomesse ad AIFA nei Dossier di richiesta della rimborsabilità e del prezzo - Gennaio 2021).

2.7 • Modelli di *governance* e delle pratiche di valutazioni farmaco-economiche in ambito regionale

Alla fine di questo capitolo, ci sembra interessante dare uno sguardo a quanto accade in ambito regionale in riferimento alle valutazioni economiche e se, e come, queste vengano prese in considerazione dai decisori.

Nell'ordinamento italiano, in cui l'attività di *clinical governance* è articolata su più livelli istituzionali (comunitario, nazionale, regionale, aziendale), le Regioni sono coinvolte nella gestione dell'attività prescrittiva farmaceutica e nell'erogazione dei farmaci.

Le Regioni si sono progressivamente differenziate sia nella diversa applicazione degli strumenti nazionali di *governance*, sia nello sviluppo di specifici accorgimenti gestionali locali. Questi strumenti di *governance* regionale appartengono a momenti distinti:

- L'autorizzazione alla prescrizione del farmaco
- L'acquisto del farmaco
- La gestione vera e propria del processo prescrittivo, ovvero il governo dell'appropriatezza prescrittiva
- Valutazione farmaco-economiche e d'impatto di spesa per specifiche aree terapeutiche
- Raccomandazioni *evidence based* sull'utilizzo dei farmaci.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci ovvero valutazioni farmaco-economiche, impatto di spesa e *Budget Impact* dovrebbero costituire uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili.

Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il Sistema Sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente Determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del Decreto-Legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle Regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

Osservando i siti regionali, si è cercato di effettuare una prima mappatura dei diversi modelli e strumenti attualmente adottati dalle Regioni italiane nella gestione locale dell'innovazione farmaceutica, per proporre una riflessione sul come essi stiano contribuendo ad affrontare la sfida della qualità assistenziale, della sostenibilità economica, dell'equità nell'accesso alle cure e del supporto all'innovazione.

Quello che è emerso è che nella maggior parte delle Regioni è dichiarata la presenza di una struttura/servizio di HTA che però ha il compito di analizzare principalmente le tecnologie sani-

tarie come attrezzature sanitarie, dispositivi medici, sistemi diagnostici, procedure mediche e chirurgiche mentre i farmaci sembrano ricoprire un ruolo secondario.

Solo in due Regioni sono presenti documenti di indirizzo regionali, elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari, che riportano specifiche sull'analisi economica per l'impiego dei farmaci. In queste regioni viene dato mandato ai gruppi multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) di offrire una sintesi aggiornata di benefici, rischi ed impatti economici delle tecnologie in analisi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti e definirne il *place in therapy*.

Solo in una regione sono presenti Valutazioni Economiche dettagliate per farmaci oncologici e oncoematologici, in particolare sono definite analisi relative ai costi delle diverse strategie terapeutiche, definendo un *place in therapy* che tiene conto dell'analisi delle evidenze e dei costi del farmaco definendo una *Budget Impact* regionale.

Nel documento regionale è descritta la metodologia analisi dei costi del farmaco e sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia
- costo per mese di trattamento
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS)
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS)
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata.

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

2.8 • Conclusioni e sintesi del capitolo

Nei paragrafi precedenti si è tentato di sintetizzare quelle che sono state le principali caratteristiche del processo di negoziazione e rimborso dei farmaci in Italia. In oltre 43 anni di storia del nostro SSN, si è passati dall'approccio *cost-based* ad una reale negoziazione, che tende sempre più verso l'identificazione del valore di un farmaco nel contesto assistenziale italiano, anche in base a delle corrette Valutazioni Economiche (**Figura 2.1**). Con la Deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001 furono presentate le prime vere Linee Guida italiane per le Valutazioni Economiche, con lo scopo di fornire ai richiedenti informazioni dettagliate per il completamento del capitolo economico del Dossier P&R.

Tuttavia, nonostante i grandi passi avanti condotti verso la ricerca di un prezzo basato sul valore, la delibera CIPE 2001 ha governato la sottomissione delle Valutazioni Economiche in ambito negoziale per oltre 19 anni lasciando sempre una ampia variabilità di interpretazione su cosa e come sottomettere tra le evidenze dei Dossier di prezzo e rimborso delle specialità medicinali. Questa incertezza ha comportato un utilizzo molto ridotto delle analisi economiche nei primi periodi di applicazione della delibera negoziale che ha avuto bisogno di un lungo periodo di maturazione.

Fu nel maggio 2020 che finalmente si fece chiarezza su cosa e come presentare la parte economica dei Dossier di P/R. Difatti, era possibile sottomettere in AIFA un nuovo Capitolo 9 in grado di rappresentare uno standard tecnico per la corretta analisi tecnica delle Valutazioni Economiche e delle analisi di *Budget Impact* (a **Luglio 2020** vennero rese disponibili disponibili anche in lingua inglese). Questa tipologia di approccio promosso dall'AIFA ha permesso di rendere maggiormente chiaro cosa veniva richiesto da parte dell'agenzia alle aziende bio-farmaceutiche, garantendo un processo di valutazione del capitolo 9 maggiormente trasparente e chiaro nelle sue finalità. Nel giro di breve tempo, tutto il Dossier di P/R fu rivisto seguendo un dettaglio tecnico maggiore non solo nella parte economica ma anche in tutte le altre sezioni del documento (**16 Settembre 2020 che faceva seguito a quanto anticipato nel D.M. del 2 Agosto 2019**). Finalmente l'AIFA si rendeva promotrice di un documento di HTA che dettagliava le informazioni richieste per il processo di negoziazione su cui poi sviluppare l'intera negoziazione. In questa nuova versione, il capitolo 9 fu modificato nella attuale Sezione E (valutazioni di impatto economico-finanziario) riprendendo nell'Appendice 2 quasi per intero le Linee Guida pubblicate qualche mese prima.

Una importante novità in quest'ambito fu quella di rendere la struttura del nuovo Dossier pubblica sul sito istituzionale accogliendo tra Settembre e Dicembre 2020 le eventuali revisioni proposte dal mondo scientifico. Finalmente a Marzo 2021 il nuovo Dossier di P/R ha sostituito definitivamente la delibera CIPE 2001 mandando definitivamente in pensione un processo vecchio di quasi 20 anni ed allineandosi a quelle che sono le più moderne tecniche di individuazione del valore delle tecnologie sanitarie e dei processi di HTA.

La **Tabella 2.7** riporta una sintesi delle principali differenze tra le Linee Guida proposte dall'AIFA nel corso del periodo analizzato.

Infine, ad una nuova prospettiva farmaco-economica a livello nazionale, non corrisponde un approccio altrettanto evoluto a livello regionale. Difatti, in una preliminare revisione dei siti isti-

tuzionali, sono pochissime le regioni che adottano specifiche Linee Guida per la Valutazione Economica/*Budget Impact* dei farmaci commercializzati a livello locale. La considerazione degli aspetti di economia sanitaria per la valutazione del “valore” dei farmaci innovativi ricopre un ruolo estremamente differente tra quanto accade in AIFA e quanto poi viene trasferito a livello regionale. La Valutazione Economica viene menzionata raramente come aspetto decisionale e poco più spesso si parla di analisi *Budget Impact*. Inoltre, ancor più raramente si discute su aspetti tecnici e Linee Guida di valutazione a livello regionale. Difatti, l'eterogeneità regionale nella valutazione delle tecnologie sanitarie e la mancanza di uniformità metodologica, rappresentano due degli obiettivi futuri da raggiungere per colmare il gap valutativo tra AIFA e Regioni.

Figura 2.1 - Storia delle Valutazioni Economiche all'interno dei processi regolatori in Italia

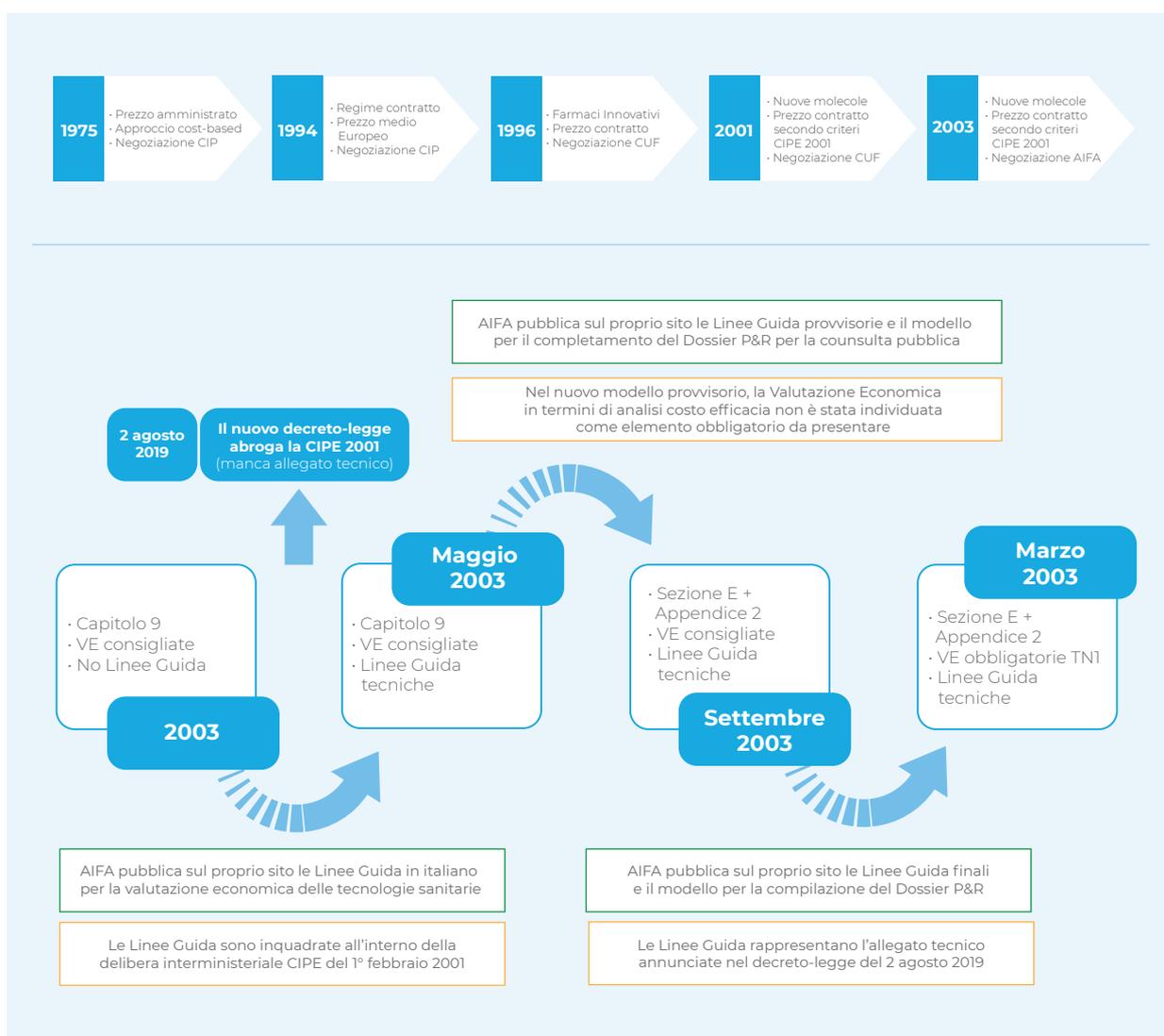


Tabella 2.7 - Differenze tra la Delibera CIPE 2001 e il Decreto Ministeriale 2019

Publicazioni AIFA	Riferimento Normativo	Presenza di Linee Guida Dossier P/R	Presenza di Linee Guida Valutazione Economica	Valutazione Economica obbligatoria BIM/CUA/ Altro	Riferimenti a Linee Guida internazionali	Definizione di un <i>threshold</i> value ICER	Tasso di sconto proposto	Altro
Deliberazione CIPE 2001	Delibera n. 3/2001	No	No	No	No	No	Non definito	NA
LG Capitolo 9 2019/2020	-	Sì solo per il Capitolo 9	Sì Implementate nel maggio 2020	No fortemente raccomandata per alcune tipologie negoziali	Sì*	No	3% nel caso base	PSA, DSA
Nuove LG 2020 (pre-consultazione)	Decreto ministeriale del 02 agosto 2019	Sì Sezione E	Sì	Sì solo per il BIM e per tutte le TN	Sì*	No	3% nel caso base	PSA, DSA
Nuove LG 2020 (post-consultazione)		Sì Sezione E	Sì	Sì BIM obbligatorio per le TN 1 e TN 2 (esclusa la TN 2.4 dove è atteso), CEA e CUA attese o con motivazione di assenza solo per le TN 1	Sì*	No	3% nel caso base	PSA, DSA

*EunetHTA. Methods for health economic evaluations. -A guideline based on current practices in Europe, 2015. Disponibile al seguente link: Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe

Tabella 2.8 - *Riepilogo del quadro normativo delle Linee Guida italiane per la Valutazione Economica*

DATA	EVENTO	NOTE
Maggio 2020	AIFA pubblica sul proprio sito le nuove Linee Guida in italiano per la Valutazione Economica delle tecnologie sanitarie	Le Linee Guida forniscono indicazioni metodologiche per la sottomissione di studi farmacoeconomici all'interno del Capitolo 9 del Dossier di prezzo e rimborso.
Luglio 2020	AIFA pubblica sul proprio sito le nuove Linee Guida in inglese per la Valutazione Economica delle tecnologie sanitarie	Le Linee Guida forniscono indicazioni metodologiche per la sottomissione di studi farmacoeconomici all'interno del Capitolo 9 del Dossier di prezzo e rimborso.
2 agosto 2019	Il nuovo decreto-legge abroga la CIPE 2001	Il decreto elenca le informazioni che dovrebbero essere incluse nella richiesta del Dossier P&R e rimanda ad AIFA la definizione delle indicazioni per la sottomissione dell'istanza corredata dalla documentazione
16 settembre 2020	AIFA pubblica sul proprio sito le Linee Guida provvisorie e il modello per il completamento del Dossier P&R per la consultazione pubblica	Nelle Linee Guida pre-consultazione, la Valutazione Economica in termini di analisi costo-efficacia non è stata individuata come elemento obbligatorio da presentare.
30 dicembre 2020	AIFA pubblica sul proprio sito le Linee Guida finali post-consultazione e il modello per la compilazione del Dossier P&R	Le Linee Guida finali sono state adottate ai sensi del decreto ministeriale del 2 agosto 2019 e nella versione post-consultazione prevedono la sottomissione di valutazioni farmacoeconomiche per le procedure TN1 o, in caso di mancata sottomissione, l'esplicitazione delle opportune motivazioni.

BIBLIOGRAFIA • CAPITOLO 2

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA avvia la consultazione pubblica sulle Linee Guida per la domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-avvia-la-consultazione-pubblica-sulle-linee-guida-per-la-domanda-di-rimborsabilita-e-prezzo-di-un-medicinale>.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'AIFA approva le nuove Linee Guida per la contrattazione dei prezzi e rimborsi dei farmaci. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-approva-le-nuove-linee-guida-per-la-contrattazione-dei-prezzi-e-rimborsi-dei-farmaci>.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le valutazioni economiche nel Dossier Prezzo e Rimborso. Valutazioni economiche. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linea guida per la compilazione del capitolo 9 del Dossier. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/linea-guida-capitolo-9>.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/629739/Regolamento_AIFA_2016_3.pdf.
- Carletto, A., Zanuzzi, M., Sammarco, A., Russo, P. Quality of health economic evaluations submitted to the Italian Medicines Agency: current state and future actions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 1-9.
- CIPE, Provvedimento n. 13 del 2.05.1975, recante: "Determinazione del nuovo metodo di calcolo dei prezzi delle specialità medicinali, modifiche ed integrazioni alle direttive del 27.7.1971".
- Decreto 2 agosto 2019. Pubblicato in GU Serie Generale n. 185 del 24-07-2020, recante: "Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (20A03810)".
- Decreto del 2 agosto 2019, pubblicato in G.U. Serie Generale n. 184 del 24-07-2020, recante: "Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (20A03810)".
- Delibera CIP del 27.07.1978, recante: "Conferma, modifiche ed integrazioni alle direttive emanate con le delibere del 27.07.1971, 2.05.1975 e 17.12.1976".
- Delibera CIPE 1° febbraio 2001, n. 3, pubblicata nella GU. n. 73 del 28 marzo 2001, recante: "Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci".
- Delibera CIPE 30 gennaio 1997, n. 5, pubblicata nella GU n. 109 del 13 maggio 1997, recante: "Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci innovativi".
- Delibera n. 12 del CDA, 8 aprile 2016, recante: "Adozione modifiche Regolamento di organizzazione, amministrazione, dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco".
- Deliberazione CIPE 25 febbraio 1994, pubblicata in G.U. S.O. n. 74 del 30.3.1994, recante: "Individuazione dei criteri per la determinazione del prezzo medio europeo d'acquisto delle specialità medicinali".
- Deliberazione CIPE del 17 dicembre 1976, recante: "Modifiche ed integrazioni alla delibera del 2 maggio 1975".
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press.
- EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Available from www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.
- EUnetHTA. *Methods for health economic evaluations. A guideline based on current practices in Europe*. Disponibile al seguente link: <https://www.eunetha.eu/eunetha-methodological-guideline-methods-for-health-economic-evaluations/>.

- Fiorentino F, Urbinati D. *First Italian guidelines for the economic evaluation of health technologies: how do they compare to NICE standards? GIHTAD (2021) 14:5.*
- Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., et al. (2013). *Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. Cost Effectiveness and Resource Allocation, 11(1), 6.*
- Lakdawalla, D. N., Doshi, J. A., Garrison Jr, L. P., Phelps, C. E., Basu, A., & Danzon, P. M. (2018). *Defining elements of value in health care—a health economics approach: an ISPOR Special Task Force report [3]. Value in Health, 21(2), 131-139.*
- Legge 23 dicembre 1996 n. 662, pubblicata in G.U. n. 303 del 28.12.1996, recante: “Misure di razionalizzazione della finanza pubblica”.
- Legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata in G.U. del 28.12.1993, n. 303 - S. O. n. 121, recante: “Interventi correttivi di finanza pubblica”. Art. 8 “Disposizioni in materia di sanità”.
- Legge 24 novembre 2003, n. 326 pubblicata nella G.U. n. 274 del 25 Novembre 2003, recante: “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell’andamento dei conti pubblici”.
- Philips, Z., Ginnelly, L., Sculpher, M., Claxton, K., Golder, S., Riemsma, R., et al. (2004). *Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. In NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library.*
- Philips, Z., Ginnelly, L., Sculpher, M., Claxton, K., Golder, S., Riemsma, R., et al. (2004). *Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. In NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library.*
- Regolamento del Consiglio dell’Unione Europea (CEE) n. 2309/93 del 22 luglio 1993, recante “Regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l’autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un’Agenzia europea di valutazione dei medicinali”.
- Sullivan, S. D., Mauskopf, J. A., Augustovski, F., Caro, J. J., Lee, K. M., Minchin, M., et al. (2014). *Budget impact analysis—principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health, 17(1), 5-14.*

3

**UN CONFRONTO SUL
RUOLO DELLE VALUTAZIONI
ECONOMICHE NELLE
LINEE GUIDA EUROPEE**

3.1 • INTRODUZIONE

Il capitolo che segue propone un confronto tra le Linee Guida discusse nei capitoli precedenti prendendo come riferimento gli aspetti tecnici analizzati nell'appendice 2.2 delle Linee Guida per la compilazione del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019. La **Tabella 3.1** è stata sviluppata cercando di individuare eventuali punti di contatto o differenza tra l'Italia e gli altri Paesi analizzati. L'obiettivo è stato quello di verificare come le nuove Linee Guida AIFA sulle Valutazioni Economiche si pongono rispetto ad altri Paesi e se gli standard tecnici richiesti sono omogenei o meno a livello europeo. Come per il resto del presente documento, tre differenti ricercatori membri del gruppo di lavoro hanno individuato, tradotto e sintetizzato le informazioni riportate all'interno delle Linee Guida per lo sviluppo delle Valutazioni Economiche in ciascun paese. Un breve commento di ciascuna sezione viene riportato nei paragrafi successivi e, nelle conclusioni, è stata inserita una sintesi sui principali risultati dell'analisi di confronto.

3.2 • Linee Guida a confronto

La **Tabella 3.1** mostra una sintesi delle differenze principali riscontrate nei diversi Paesi rispetto ai principali aspetti tecnici già discussi nei precedenti capitoli. Nei paragrafi successivi si cercherà di individuare, per ciascun aspetto metodologico rilevante nell'analisi di Valutazione Economica, il tipo di approccio considerato dai diversi Paesi analizzati tentando di sottolineare eventuali differenze.

3.2.1 • Prospettiva dell'analisi farmaco-economica

In tutti i Paesi considerati, la prospettiva da cui muove l'analisi farmaco-economica è quella del SSN, integrata, nella maggior parte dei casi, con quella sociale.

3.2.2 • Popolazione

In generale, la prassi è quella di considerare tutta la popolazione oggetto della specifica richiesta di rimborsabilità e specificare se coincide con quella dell'indicazione autorizzata o se eventuali sottogruppi sono stati esclusi dall'analisi. Nel modello francese e in quello spagnolo viene inoltre specificato che le analisi dei sottogruppi devono essere presentate separatamente.

3.2.3 • Medicinale utilizzato come comparatore dell'analisi

Tutti i Paesi indicano di considerare medicinali/tecnologie identificabili come *Standard of Care* nell'area terapeutica di riferimento (nel Regno Unito viene inoltre specificamente richiesto il riferimento alle Linee Guida NICE). Portogallo e Danimarca, inoltre, indicano rispettivamente di considerare anche opzioni terapeutiche inattive o opzioni di trattamento attivo non terapeutico e i trattamenti preventivi o palliativi.

3.2.4 • Orizzonte temporale

Rispetto all'orizzonte temporale da prendere in esame, in Italia si richiede di considerare un orizzonte temporale ampio che dia modo di valutare l'impatto complessivo economico sul SSN. In particolare, nel caso base deve essere *lifetime* (o comunque di un periodo sufficientemente lungo da catturare tutte le differenze tra le alternative confrontate), con costi e risultati incrementali presentati anche dopo 5 e 10 anni dall'inizio del confronto tra le alternative. In Spagna, Francia e Olanda l'indicazione è quella di un orizzonte *lifetime*, in Germania il *follow-up* è determinato dalla durata degli RCTs. Nel Regno Unito, in Portogallo e in Danimarca è variabile e correlato al tipo di patologia e in ogni caso sufficientemente lungo da consentire di valutare tutte le differenti tecnologie in termini di esiti e di costi.

3.2.5 • Tasso di sconto

In Italia, Spagna e Germania il tasso di sconto, nel caso-base, è pari al 3% e può variare, nell'analisi di sensibilità univariata (da 0 a 5%), per valutare l'impatto sui risultati di ipotesi diverse del tasso di sconto. In Francia, le indicazioni differiscono in funzione degli anni di simulazione passando dal 2,5% se <30 anni al 1,5% se >30 anni. Nel Regno Unito, l'indicazione è del 3,5% sia per i costi che per i benefici (con variazioni del +/-1,5% nell'analisi di sensibilità), un punto in meno di quanto previsto in Portogallo. L'Olanda indica attualmente un tasso costante al 4% mentre in Danimarca la richiesta è quella di applicare un tasso di sconto corrispondente al tasso di sconto socio-economico applicabile in qualsiasi momento dal Ministero delle Finanze.

3.2.6 • Descrizione del modello

Italia, Francia, Germania, Regno Unito e Spagna richiedono una descrizione dettagliata della struttura del modello, le motivazioni e le fonti relative alla scelta di tale struttura, i relativi stati di salute/*pathway* e la durata dei cicli. In Italia, in particolare, si raccomanda di specificare l'eventuale applicazione di una correzione "*half-cycle*" o di altro tipo (es. "*life-table*"). In Germania e Regno Unito, inoltre, deve essere descritto in modo dettagliato, chiaro e trasparente il decorso della malattia specificando quali sono gli stati di salute e i trattamenti utilizzati/raccomandati dalle Linee Guida disponibili nel paese. Anche la Danimarca specifica la necessità di illustrare nel dettaglio e motivare la scelta del modello, non indicandone tuttavia caratteristiche specifiche che si ritiene debbano variare in funzione della patologia in esame.

3.2.7 • *Input del modello*

In tutti i Paesi considerati è richiesta la descrizione dettagliata dei parametri considerati, in Italia è richiesto specificatamente che la stima sia effettuata, laddove possibile, con riferimento al contesto epidemiologico ed assistenziale italiano.

Oltre ai dati sull'efficacia e sulla sicurezza, generalmente è richiesta una serie di altri dati, come: i valori di utilità dello stato di salute (HSUV) per il calcolo dei QALYs, i dati sui costi e altre informazioni relative alle ipotesi per la costruzione del modello economico sanitario. Nella maggior parte dei Paesi, si richiede espressamente che tutti gli *input* nel modello devono essere completamente manipolabili e, in caso di modifiche, il modello deve aggiornare automaticamente tutti i risultati (questo viene previsto anche nelle nuove Linee Guida italiane).

3.2.8 • Probabilità di transizione

Tra i modelli più comunemente usati si riportano gli alberi decisionali, modelli di transizione di stato (noti anche come modelli di Markov), simulazioni di eventi discreti e modelli di trasmissione dinamica. In Italia è richiesto che le probabilità di transizione siano riferite alla storia naturale della malattia, così come nel Regno Unito, ed è raccomandato l'impiego di dati epidemiologici relativi al contesto italiano, rispetto a probabilità ottenute dalla letteratura. La Francia richiede espressamente di identificare tutti i dati clinici della tecnologia e suoi *competitor* tramite revisione sistematica della letteratura attraverso la metodologia riconosciuta dall'HAS.

3.2.9 • Dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico

La richiesta, trasversale, è quella di specificare in modo dettagliato come siano stati estrapolati i dati degli studi clinici oltre l'orizzonte temporale dello studio o dopo la sospensione del trattamento, esplicitando le relative assunzioni sulla durata media del trattamento e sulla persistenza dell'effetto nel tempo. Nell'analisi di sensibilità, si richiede di esplorare l'incertezza insita in tali assunzioni e presentare i risultati considerando scenari alternativi. In Francia, si richiedono confronti diretti in studi randomizzati controllati e meta-analisi definendoli come fonte migliore per l'efficacia comparativa. In alternativa si richiede l'utilizzo di metodi di confronto indiretto che devono essere motivati e descritti in modo dettagliato.

La Spagna, nel caso di analisi basate su *trial* con risultati di breve periodo, consente l'uso di modelli per estrapolare i dati e stimare i risultati su un orizzonte temporale di lungo termine.

In Germania, è accettato l'utilizzo di dati provenienti da studi di bassa qualità, ma si sottolinea che la maggiore incertezza nei dati utilizzati potrebbe influenzare il risultato finale dell'analisi, mentre l'utilizzo di confronti indiretti è accettato in mancanza di studi *head to head* tra le due tecnologie. Nel Regno Unito, le indicazioni variano in base al tipo di tecnologia valutata (prodotti farmaceutici, dispositivi medici o diagnostici). Per le valutazioni tecnologiche: le prove sui risultati dovrebbero essere ottenute da una revisione sistematica della letteratura esistente;

gli RCT sono considerati i più appropriati, cui possono essere integrati, se necessario, dati provenienti da studi non randomizzati.

In Portogallo, l'indicazione è quella di privilegiare gli studi clinici randomizzati. In Olanda, è possibile, se necessario, utilizzare tecniche di estrapolazione.

3.2.10 • Valori di utilità per stato di salute

In Italia, Linee Guida prevedono che il beneficio clinico possa essere espresso in termini di QALYs ed in tal caso si richiede di indicare i valori di utilità medi attribuiti a ciascuno stato del modello e gli eventuali decrementi di utilità medi associati alla comparsa di eventi avversi o altri eventi. Nel caso vengano identificate molteplici fonti alternative di dati, si richiede che l'incertezza che ne deriva debba essere testata nell'ambito dell'analisi di sensibilità. Laddove possibile, si richiede l'utilizzo di dati riferiti al contesto di riferimento.

In Francia, tra i sistemi di classificazione disponibili, si consiglia EQ 5D-5L (*value set* francese EQ-5D-5L). In mancanza, come misura transitoria, può essere usato il sistema di classificazione EQ-5D-3L. In assenza di utilità da un sistema di classificazione EQ5D, può essere scelto un approccio di mappatura, a condizione che sia basato sugli standard metodologici disponibili e validati.

La Germania e il Regno Unito richiedono che per ogni stato di salute siano definiti i valori di utilità. Inoltre, le modalità con cui vengono ricavate le informazioni sulla qualità della vita devono essere descritte dettagliatamente, così come in Spagna, in particolare in termini di popolazione target considerata e modalità di "elicitazione" delle preferenze.

Come in Francia, anche in Portogallo l'EQ-5D-5L è lo strumento elettivo per la valutazione della qualità della vita correlata alla salute (HRQL). Gli effetti sulla salute devono essere espressi in QALYs. Qualora l'HRQL non sia stato ottenuto durante gli studi clinici utilizzati per valutare l'efficacia del trattamento, l'EQ-5D o i risultati di altri strumenti generici basati sulle preferenze possono essere ottenuti sulla base della letteratura; attraverso studi osservazionali o attraverso survey. In Olanda, quando i QALYs sono stimati da un'area sotto l'analisi della curva, dovrebbe essere mostrato l'andamento della qualità media della vita nel tempo. Quando le valutazioni della qualità della vita sono tratte dalla letteratura, per ciascuna valutazione devono essere indicati: il questionario o la tecnica di valutazione, la nazionalità degli intervistati e la prospettiva (valutazioni del paziente o valutazioni sociali).

3.2.11 • Dati di consumo di risorse e di costo

In Italia, le tipologie di costo da considerare dipendono dallo specifico ambito terapeutico d'impiego del Prodotto e dalla prospettiva dell'analisi. Nel caso base, che deve riflettere la prospettiva del SSN, si richiede di includere esclusivamente i costi diretti sanitari a carico del SSN. Quando in aggiunta viene presentata un'analisi dalla prospettiva sociale, si richiede di includere separatamente anche i costi diretti sanitari e non sanitari a carico del paziente e/o della società (e.g.: costi di trasporto verso il centro di cura, costi dell'assistenza socio-sanitaria) e i

costi indiretti (e.g.: perdita di produttività a causa della malattia del paziente e/o del *caregiver*, costi previdenziali e sociali). I dati di utilizzo delle risorse e i dati unitari di costo devono essere presentati separatamente e in modo dettagliato all'interno di specifiche tabelle riportate nelle Linee Guida (Tabelle E.2.4 e E.2.5). Per calcolare il costo dei trattamenti farmacologici occorre applicare il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al netto delle riduzioni di legge (con l'eccezione dei farmaci innovativi, qualora non abbiano rinunciato alla non applicazione delle riduzioni di prezzo di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006). I costi diretti possono essere stimati mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti, laddove disponibili, o sulla base di studi condotti ad hoc in centri italiani. Se viene presentata una analisi aggiuntiva nella prospettiva sociale (facoltativa), devono essere inclusi anche i costi indiretti legati alla perdita di produttività, all'assistenza informale e ad altri costi indiretti attesi.

In Francia, la valutazione dei costi diretti viene basata sui costi di produzione o, in mancanza, sulla loro tariffa/prezzo. Per quanto riguarda la Spagna, i costi unitari dovrebbero essere tratti da pubblicazioni ufficiali, prezzi di mercato o le tariffe di servizi del SSN. Inoltre, tutti i costi che vengono inclusi nell'analisi devono essere giustificati (es. costi assistenza informale, costi indiretti su perdita di produttività etc).

In Germania, in maniera del tutto simile al nostro paese, le tipologie di costo da considerare dipendono dalla prospettiva dell'analisi. Il consumo delle risorse può essere stimato mediante l'utilizzo dei DRG e la *Uniform Value Scale* (per il settore ospedaliero e ambulatoriale). Invece, per la stima dei costi dei farmaci vi è una distinzione tra il settore ospedaliero e quello ambulatoriale. Nel settore ospedaliero, il prezzo dei farmaci da considerare è quello rimborsato. Se vengono negoziate ulteriori tariffe aggiuntive per i farmaci queste devono essere incluse nell'analisi. Nel settore ambulatoriale, inizialmente vengono utilizzati i prezzi al pubblico della farmacia come base per il calcolo dei prezzi. Inoltre, se ci sono degli ulteriori sconti applicati questi devono essere forniti nell'analisi mentre gli sconti che sono stati negoziati da un singolo fondo SHI o da un gruppo di fondi e che sono soggetti a riservatezza non vengono inclusi nell'analisi. Nel Regno Unito, vengono esclusi costi di produttività, costi futuri non correlati alla tecnologia in analisi, mentre i costi sostenuti dai pazienti che non sono rimborsati dal SSN e dai servizi sociali personali possono essere presentati separatamente, così come quelli associati ai *caregivers*.

Le fonti per la stima dei costi e delle risorse sono: per i farmaci i prezzi al pubblico considerando eventuali sconti a livello nazionale mentre per gli altri costi diretti sanitari si possono considerare i costi unitari medi nazionali di un HRG. I dati basati sugli HRG potrebbero non essere appropriati in tutte le circostanze (ad esempio, quando la nuova tecnologia e il comparatore rientrano entrambi nello stesso HRG o quando il costo medio non riflette l'utilizzo delle risorse in relazione alla nuova tecnologia oggetto di valutazione) e altre fonti, ad esempio: studi di microcosti, tariffe o costi unitari.

In Portogallo, si richiede di identificare tutte le risorse sanitarie rilevanti per l'analisi, fornendo informazioni separate e dettagliate sulle risorse sanitarie utilizzate (misurate in unità fisiche) e su come sono valutate (prezzi o costi unitari).

In Olanda, si richiede di far riferimento a raccomandazioni specifiche per l'individuazione dei costi, in modo da garantire uniformità e la standardizzazione dell'identificazione, misurazione

e valutazione dei costi all'interno delle Valutazioni Economiche degli interventi sanitari. La Danimarca, infine, richiede di includere nell'analisi anche tutte le risorse pertinenti necessarie per utilizzare i medicinali in questione; deve essere possibile distinguere tra il consumo di risorse e la sua valutazione. Esistono diverse opzioni per le stime *proxy* per i costi medi: per il consumo ospedaliero, il punto di partenza in genere saranno le tariffe DRG e DAGS pertinenti dell'Autorità danese per la salute e i medicinali; per i consumi del settore primario, il punto di partenza sono gli accordi tra le Regioni danesi e il partner negoziale pertinente; per il consumo comunale, il punto di partenza sono i dati forniti dai comuni rappresentativi o su www.tilbudsportalen.dk; per i medicinali, i dati sono disponibili su www.medicinpriser.dk.

3.2.12 • Output del modello

In tutti i Paesi è necessario che i risultati siano presentati in forma dettagliata. L'Italia richiede la rappresentazione dei principali *output* del modello, distinti per ciascun braccio di trattamento considerato, in forma tabellare e/o grafica lungo l'orizzonte temporale dell'analisi. Vengono fornite dalle Linee Guida delle specifiche tabelle da riempire per la determinazione del rapporto di costo-efficacia incrementale del prodotto in negoziazione.

In Francia, è specificato che i risultati quantitativi dovrebbero essere presentati e interpretati in linea con l'obiettivo della Valutazione Economica mentre in Spagna è necessario che i risultati siano presentati come un'analisi incrementale (costo incrementale per unità di esito sanitario incrementale ottenuto-ICER), confrontando alternative rilevanti e separando le prospettive d'analisi e sottogruppi.

Nel Regno Unito, il NICE richiede tabelle dettagliate sul tipo di *output* da fornire oltre a specificare il dettaglio di stima economica da fornire all'ente di valutazione.

3.2.13 • Validazione e calibrazione del modello

In Italia, per la validazione del modello si richiede di far riferimento alle *best-practices* individuate dall'ISPOR e di presentare il confronto tra gli *output* del modello e i dati reali italiani. Nell'adattamento del modello alla realtà italiana, laddove necessario, deve essere previsto un processo di calibrazione.

La Germania prevede un processo di validazione interna, validazione esterna e validazione predittiva. In Portogallo, la convalida del modello è considerata un passaggio essenziale per promuovere la fiducia nei risultati di un modello decisionale e deve chiarire se il modello: è adeguato allo scopo che si prefigge; è quello giusto per rispondere al problema decisionale; è stato costruito correttamente. Tuttavia, non vengono riportate ulteriori specifiche tecniche.

In Olanda, la convalida del modello deve riguardare il modello concettuale, i dati di *input*, l'implementazione del software (codice) e i risultati del modello. Il rapporto deve fornire informazioni su come è stata eseguita questa convalida e quale è stato il risultato. Al fine di rendere in modo ottimale la validazione del modello, è preferibile utilizzare uno strumento appositamente sviluppato per questo come checklist per i relativi componenti e test e per

una rappresentazione sistematica delle fasi di validazione eseguite. Un esempio di strumento disponibile per questo è AdViSHE. Tutti gli altri Paesi parlano di validazione solo in termini di analisi di sensibilità.

3.2.14 • Analisi di sensibilità

In Italia, l'analisi di sensibilità deterministica univariata deve essere presentata mediante un diagramma Tornado, mentre i risultati della PSA dovranno preferibilmente essere presentati sia sul piano costo-efficacia, sia mediante la curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC, *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*). Ogni assunzione relativa al range di variazione dei parametri e alla distribuzione assegnata dovrebbe essere adeguatamente giustificata.

In Francia, l'esplorazione dell'incertezza viene effettuata attraverso approcci deterministici e probabilistici mentre le indicazioni spagnole sono quelle di eseguire un'analisi di sensibilità per tenere conto dell'incertezza e giustificare le ipotesi incluse. In entrambi i casi non vengono forniti dettagli tecnici.

In Germania, sono richieste sia analisi di sensibilità deterministica (DSA), univariate e multivariate (i risultati devono essere riportati sia in forma tabellare sia tramite diagramma Tornado), sia analisi di sensibilità probabilistica (PSA). Possono essere condotte anche analisi di sensibilità strutturale per esplorare l'impatto delle diverse ipotesi del modello. Per quanto riguarda la DSA, dovrebbero essere identificati i valori dei parametri, per i quali la nuova tecnologia è *cost-saving* o è al di sopra o al di sotto della frontiera dell'efficienza. Nella PSA, deve essere fornita la percentuale di simulazioni che generano risparmi sui costi o portano a una posizione al di sopra o al di sotto della frontiera dell'efficienza.

Anche nel Regno Unito è raccomandato l'utilizzo dell'analisi di sensibilità deterministica univariata e l'analisi di scenario al fine di far variare uno o più parametri contemporaneamente all'interno del loro intervallo di confidenza e verificare la robustezza dei risultati del modello. Inoltre, è raccomandato l'utilizzo dell'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) per rappresentare l'incertezza rispetto ai parametri. Similmente a quanto accade in Italia, i risultati della PSA devono essere presentati attraverso il piano di costo-efficacia e la CEAC.

Per quanto riguarda il Portogallo, le analisi indicate per l'identificazione di fonti significative di incertezza sono le analisi di sensibilità univariata (a una via), l'analisi del caso migliore/peggiore e le analisi di sensibilità multivariata (ad esempio a due vie).

Rispetto all'Olanda, si richiede che nell'analisi di sensitività vengano chiaramente presentati gli effetti della variazione dei parametri di *input*. La presentazione delle analisi di sensitività per l'incertezza dei parametri dovrebbe includere l'ICER minimo e massimo (scontato) dello *spread* prescelto, nonché i costi e gli effetti incrementali che compongono tali ICER. Occorre inoltre che siano chiariti quali valori limite sono stati scelti per la diffusione e perché. Si consiglia di visualizzare i risultati dei parametri più influenti sia in una tabella che graficamente sotto forma di diagramma Tornado. I risultati sono sempre presentati e confrontati con i risultati dell'analisi del caso base. I risultati delle analisi di scenario sono preferibilmente presentati in forma tabellare, contenente i costi e gli effetti incrementali e l'ICER.

La Danimarca, infine, richiede che siano incluse nell'analisi economica tutte le analisi di sensibilità pertinenti (di norma almeno un'analisi di sensitività unidirezionale e bidirezionale).

3.2.15 • Rappresentazione dei risultati

In Italia, i risultati della Valutazione Economica devono essere presentati specificando i valori medi attesi per paziente per ciascun *outcome* di interesse, nonché le differenze tra i gruppi di confronto. Se la Francia non fornisce indicazioni specifiche in merito alla modalità di presentazione dei risultati in Spagna è invece richiesto che i principali risultati (costi ed esiti) siano presentati sia separatamente che all'interno della tabella di costo-efficacia specificando le differenti voci di costo ed *outcome* e garantendo la replicabilità dei risultati.

In Germania, è richiesto che benefici/costi netti per paziente siano presentati per ogni intervento in un diagramma e una frontiera di efficienza.

Il Portogallo indica come risultati da presentare quelli delle stime probabilistiche per l'analisi di casi di riferimento, scenari e sottogruppi. In relazione alle analisi di base, i risultati dovrebbero essere presentati disaggregati per stato di salute e categoria di costo (ad es. costi di acquisizione e amministrazione della tecnologia, monitoraggio degli eventi avversi, ecc.). In particolare: i risultati devono essere riportati come ICER. Se ci sono più di due interventi da confrontare, i loro costi ed effetti attesi e gli eventuali rapporti incrementali rilevanti dovrebbero essere calcolati in sequenza.

Per l'Olanda, la scelta di un particolare risultato dipende dalla popolazione di pazienti da studiare, dalla condizione e dall'obiettivo del trattamento. La raccomandazione è di utilizzare misure di esito convalidate, che abbiano una chiara relazione con la condizione e gli obiettivi previsti del trattamento.

In Danimarca, oltre ai risultati complessivi dell'analisi, devono essere presentati i risultati suddivisi in diversi costi (ad es. costi dei farmaci, costi ospedalieri, costi delle cure) ed effetti sulla salute (principalmente QALYs e possibilmente anni di vita).

Tabella 3.1 - Linee Guida a confronto (1 di 5)

	Italia	Francia	Spagna	Germania	Regno Unito	Portogallo	Olanda	Danimarca
Prospettiva Analisi farmaco Economica	Prospettiva SSN.	Prospettiva collettiva/SSN.	Prospettiva sociale/SSN.	Prospettiva sociale/SSN.	Prospettiva sociale/SSN.	Prospettiva SSN.	Prospettiva sociale/Analisi PICOT.	Prospettiva socioeconomica/sociale.
Popolazione	Tutta la popolazione target.	Tutta la popolazione target (direttamente o indirettamente).	Tutta la popolazione target (direttamente o indirettamente).	Tutta la popolazione target.	Tutta la popolazione target (+ analisi sottogruppi).	Tutta la popolazione target (+ analisi sottogruppi).	Tutta la popolazione target (+ analisi sottogruppi).	Tutta la popolazione target.
Medicinale Utilizzato come Comparatori Dell'analisi	Giustificare selezione + indicare tutte le caratteristiche del comparatore.	Giustificare selezione + identificare tutti gli interventi clinicamente rilevanti nella popolazione analizzata.	Giustificare la selezione + confronto con lo <i>standard of care</i> attuale.	Tutti gli interventi sanitari rilevanti nell'area terapeutica di riferimento.	Tutte le tecnologie utilizzate nella pratica clinica corrente o raccomandate dalle attuali Linee Guida del NICE.	Tutte le opzioni utilizzabili per controllare la malattia in assenza di nuove tecnologie.	Attuale <i>Standard of Care</i> / raccomandazione da Linea Guida.	Attuale <i>Standard of Care</i> o reali alternative (compresi i trattamenti preventivi e palliativi)
Orizzonte Temporale	Lifetime caso-base, 5 e 10 anni	Variabile/ Lifetime	Variabile/ Lifetime	Almeno durata RCT	Variabile/suff lungo da valutare esiti/costi	Variabile/suff lungo da valutare esiti/costi	Variabile/Lifetime	Variabile/suff lungo da valutare esiti/costi
Tasso di Sconto	Se orizzonte temporale > 1 anno = 3% Analisi di sensibilità: tra 0% e il 5%.	<30 anni 2.5% Costi 2.5% Esiti di salute > 30 anni 1.5 Costi 1.5 Esiti di salute.	Caso base: 3% Analisi di sensibilità: tra 0% e il 5%.	3% per i costi e benefici. Analisi di sensibilità tra 0% e il 5%.	3,5% sia per i costi che per i benefici. Analisi di sensibilità: tra 0% e il 5%.	Caso base: 4-5%.	Tasso di sconto costante del 4% e titoli futuri all'1,5%.	Deve corrispondere al tasso di sconto socio-economico applicabile in qualsiasi momento dal Ministero delle Finanze.
Descrizione del modello	Descrizione dettagliata di struttura del modello Specificare eventuale applicazione di una correzione "half-cycle".	Descrizione dettagliata struttura del modello.	Descrizione dettagliata struttura del modello.	Descrizione dettagliata struttura del modello.	Descrizione dettagliata struttura del modello. Descrizione dettagliata del percorso di cure (diagramma). Spiegazione di eventuali discordanze con linee guida NICE.			Sono utilizzabili modelli internazionali adattati al contesto danese in relazione a: pratica clinica, caratteristiche del paziente, effetti sulla salute, attualizzazione e costi.

Tabella 3.1 - Linee Guida a confronto (2 di 5)

	Italia	Francia	Spagna	Germania	Regno Unito	Portogallo	Olanda	Danimarca
Input del modello	La scelta del modello e i suoi input devono essere dettagliati e giustificati. Utilizzare parametri riferibili al contesto epidemiologico ed assistenziale italiano.	La scelta del modello e i suoi input devono essere dettagliati e giustificati.	La scelta del modello e i suoi input devono essere dettagliati e giustificati.	La scelta del modello e i suoi input devono essere dettagliati e giustificati.	Tutti i parametri utilizzati devono essere presentati dettagliatamente in forma tabellare e devono essere riportate tutte le fonti bibliografiche.	Descrizione dei parametri utilizzati	Descrizione parametri, utilizzo di analisi di sensibilità univariate e multivariate per informazioni sull'influenza relativa dei parametri di input sull'ICER e sulle conseguenze di valori fissi nel modello come tassi di sconto e prezzi.	Spiegare la logica alla base delle distribuzioni di probabilità a cui è assegnato ciascun input. Tutti gli input nel modello devono essere manipolabili e, il modello deve aggiornare automaticamente tutti i risultati
Probabilità di transizione	Probabilità di transizione devono essere riferite alla storia naturale della malattia. Raccomandato l'impiego di dati epidemiologici relativi al contesto italiano.	Identificare tutti i dati clinici della tecnologia e suoi competitor tramite revisione sistematica della letteratura attraverso la metodologia riconosciuta dall'HAS.	Possibile usare tecniche di modellizzazione per stimare le probabilità di transizione.	Per ogni stato di salute devono essere identificate e definite le probabilità di transizione.	Le probabilità di transizione devono essere riferite alla storia naturale della malattia. Si richiede che venga fornita la matrice di transizione.			La documentazione di base per tutti i parametri, comprese le probabilità di transizione devono essere incluse
Dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico	Specificare modalità di estrapolazione dei dati e l'orizzonte temporale dello studio. Esplicitare assunzioni sulla durata media e sulla persistenza dell'effetto. Nell'analisi di sensibilità, esplorare l'incertezza insita in tali assunzioni considerare scenari alternativi.	I confronti diretti in studi randomizzati controllati e meta-analisi sono la migliore fonte per l'efficacia comparativa. In alternativa utilizzare metodi di confronto indiretto che devono essere motivati e descritti in modo dettagliato. La metanalisi è preferibile.	Quando l'analisi si basa su un trial con risultati di breve periodo, è consentito l'uso di modelli per estrapolare i dati e stimare i risultati su un orizzonte temporale di lungo termine. Quando i dati sull'efficacia non sono disponibili, utilizzare tecniche statistiche appropriate.	Utilizzo di dati da RCT e MCT. L'utilizzo di dati provenienti da studi di bassa qualità è accettato, ma potrebbe influenzare il risultato finale dell'analisi. L'utilizzo di confronti indiretti è accettato in mancanza di studi head to head tra le due tecnologie.	Utilizzo di diversi tipi di studi e dati sulla qualità delle prove a seconda del tipo di tecnologia valutata.	Valutazione di tutte le prove di efficacia. La quantificazione dell'efficacia degli interventi alternativi da utilizzare nel modello economico, compresa la quantificazione dell'incertezza. Per quantificare l'efficacia utilizzare preferibilmente prove da studi clinici randomizzati.	I dati longitudinali time-to-event sono principalmente estrapolati assumendo una distribuzione parametrica per i dati. L'incertezza che circonda questi parametri dovrebbe essere inclusa nel PSA. Motivare sempre la scelta del modello utilizzato. Riportare i risultati dei test statistici utilizzati per confrontare il grado di adattamento delle diverse distribuzioni ai dati osservati.	

Tabella 3.1 - Linee Guida a confronto (3 di 5)

	Italia	Francia	Spagna	Germania	Regno Unito	Portogallo	Olanda	Danimarca
Valori di utilità per stato di salute	<p>Il beneficio clinico è espresso in termini di QALYs. Se molteplici fonti di dati, analisi di sensibilità.</p>	<p>Si consiglia utilizzo del EQ-5D-5L. In mancanza, come misura transitoria, può essere usato il sistema di classificazione EQ-5D-3L.</p>	<p>Fornire i dettagli sulle scale di valutazione impiegate per misurare le preferenze del paziente.</p>	<p>Per ogni stato di salute devono essere definiti i valori di utilità.</p>	<p>Per ogni stato di salute devono essere definiti i valori di utilità e lo standard di stima è rappresentato dal questionario EQ-5D.</p>	<p>Si consiglia utilizzo del EQ-5D-5L. Gli effetti sulla salute devono essere espressi in QALYs. La HRQoL deve essere misurata da popolazioni di pazienti rilevanti</p>	<p>Quando i QALYs sono stimati da un'area sotto l'analisi della curva, mostrare il andamento della qualità media della vita nel tempo. Quando le valutazioni sono tratte dalla letteratura, devono essere indicati: la nazionalità degli intervistati e la prospettiva</p>	<p>QALYs è raccomandato come misura dell'entità dei benefici per la salute; possibilmente inquadrate come anni di vita guadagnati</p>
Dati di consumo di risorse e di costo	<p>Variabili in base a ambito terapeutico e prospettiva dell'analisi. Nel caso base si richiede di includere esclusivamente i costi diretti sanitari coerentemente con la prospettiva del SSN. I dati devono essere riferiti al contesto sanitario italiano.</p>	<p>Costi diretti basati sui costi di produzione o, in mancanza, sulla loro tariffa/prezzo.</p>	<p>I costi unitari dovrebbero essere tratti da pubblicazioni ufficiali, prezzi di mercato o le tariffe di servizi del SSN. La fonte dei dati dovrebbe essere pienamente giustificata. Se inclusi, per i costi indiretti e intangibili deve essere giustificato il metodo scelto.</p>	<p>Variabili in base a prospettiva dell'analisi. I costi da considerare possono essere i costi diretti sanitari e non; costi indiretti e intangibili; costi futuri (solo nel base case); costi di investimento ed implementazione per la fornitura dei servizi sanitari e Transfer payments.</p>	<p>I costi diretti devono essere inclusi mentre sono esclusi i costi di produttività. Possono essere esclusi i costi futuri non correlati alla tecnologia in analisi.</p>	<p>Tutte le risorse sanitarie rilevanti per l'analisi devono essere identificate. Devono essere presentati tutti i costi con impatto sul budget del SSN e rilevanti nell'ambito della tecnologia oggetto di valutazione</p>	<p>Per l'identificazione, la misurazione e la valutazione dei costi deve essere fatto riferimento a quanto contenuto nelle raccomandazioni su metodologia di ricerca dei costi e prezzi di riferimento per l'economia in sanità.</p>	<p>Includere tutte le risorse pertinenti necessarie per utilizzare i medicinali in questione. Deve essere possibile distinguere tra il consumo di risorse e la sua valutazione; riflettere sui costi alternativi a breve e lungo termine.</p>
Output del modello	<p>La distribuzione dei pazienti nei vari stati di salute del modello deve essere rappresentata, in forma tabellare e/o grafica lungo l'orizzonte temporale dell'analisi.</p>	<p>I risultati dovrebbero essere presentati e interpretati in linea con l'obiettivo della valutazione.</p>	<p>I risultati dovrebbero essere presentati come un'analisi incrementale confrontando alternative rilevanti e separando le prospettive d'analisi e sottogruppi.</p>	<p>Benefici/costi netti per paziente devono essere presentati dettagliatamente per ogni intervento.</p>	<p>Il NICE richiede il dettaglio dei tracciati markoviani sulla distribuzione dei pazienti all'interno dei differenti stati di salute nel corso del tempo</p>			

Tabella 3.1 - Linee Guida a confronto (4 di 5)

	Italia	Francia	Spagna	Germania	Regno Unito	Portogallo	Olanda	Danimarca
Validazione e calibrazione del modello	<p>Il braccio del modello che descrive la storia naturale della malattia, deve essere validato esternamente. Per la validazione, far riferimento alle best-practices individuate dall'ISPOR e presentare il confronto tra gli output del modello e i dati reali italiani.</p>			<p>Validazione interna, validazione esterna e validazione predittiva. Il modello deve riflettere adeguatamente il decorso della malattia e del trattamento e deve generare risultati predittivi che riflettono il "mondo reale".</p>	<p>I metodi di controllo della qualità e la validazione del modello devono essere dettagliatamente descritti.</p>	<p>La validità del modello dovrebbe essere valutata in relazione al contesto portoghese. Può includere: analisi residue, sintesi di misure di adeguatezza statistica, verifica di ipotesi e, ove siano disponibili dati esterni, validazione di dataset alternativi.</p>	<p>Dovrebbe riguardare: modello concettuale, dati di input, implementazione del software e risultati. È consigliato utilizzare checklist con una rappresentazione sistematica delle fasi di validazione eseguite</p>	<p>Per la validazione eseguire analisi di sensibilità unidirezionali di tutti i parametri nel modello. La presentazione dei risultati dall'analisi di sensibilità unidirezionale dovrebbe includere una panoramica di grafico o tabella con analisi di sensibilità dei parametri chiave del modello.</p>
	Analisi di sensibilità	<p>L'analisi di sensibilità deterministica univariata deve essere presentata mediante diagramma Tornado, mentre i risultati della PSA dovranno essere presentati sia sul piano costo-efficacia, sia mediante la curva di accettabilità. Giustificare ogni assunzione relativa al range di variazione dei parametri e alla distribuzione assegnata.</p>	<p>Esplorazione dell'incertezza attraverso approcci deterministici e probabilistici</p>	<p>Fornire dettagli sul metodo utilizzato, e giustificare la scelta delle variabili incluse. Quando possibile, eseguire un'analisi di sensibilità probabilistica. La distribuzione statistica delle variabili analizzate dovrebbe essere il più trasparente possibile. Eventuali test statistici eseguiti dovrebbero essere presentati, così come gli intervalli di confidenza.</p>	<p>Analisi univariate e multivariate (risultati riportati sia in forma tabellare sia con diagramma Tornado); PSA (presentata come distribuzione cumulativa dei risultati). Possono essere condotte anche analisi di sensibilità strutturale. DSA: identificare i valori dei parametri per i quali la nuova tecnologia è cost-saving o è al di sopra o al di sotto della frontiera dell'efficienza. PSA: fornire percentuale di simulazioni che generano risparmi sui costi o portano a una posizione al di sopra o al di sotto della frontiera dell'efficienza.</p>	<p>L'utilizzo dell'analisi di sensibilità deterministica univariata e l'analisi di scenario sono raccomandati al fine di far variare uno o più parametri contemporaneamente all'interno del loro intervallo di confidenza e verificare la robustezza dei risultati del modello. Inoltre, è raccomandato l'utilizzo dell'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) per rappresentare l'incertezza rispetto ai parametri. I risultati della PSA devono essere presentati in forma di grafici a dispersione nel piano di Costo-Efficacia (CEAC).</p>	<p>A analisi di sensibilità univariata (a una via), peggiori e le analisi di sensibilità multivariate (ad esempio a due vie). Se l'autorizzazione all'immissione in commercio (IMA) fa riferimento a un sottogruppo della sperimentazione regolatoria, l'effetto del trattamento da considerare dovrebbe riflettere la realtà di quel sottogruppo e non quella dell'intera popolazione. Inoltre, dovrebbe essere utilizzata un'analisi di sensibilità per testare l'impatto dell'uso dell'effetto terapeutico sull'intera popolazione.</p>	<p>La presentazione delle analisi di sensibilità per l'incertezza dei parametri dovrebbe includere l'ICER minimo e massimo (scostato) dello spread prescelto, nonché costi ed effetti incrementali che compongono tali ICER. Chiarire quali valori limite sono stati scelti per la diffusione e perché. Riportare i risultati sia in forma tabellare che con diagramma Tornado. I risultati sono sempre presentati e confrontati con i risultati dell'analisi del caso base.</p>

Tabella 3.1 - Linee Guida a confronto (5 di 5)

Italia	Francia	Spagna	Germania	Regno Unito	Portogallo	Olanda	Danimarca
<p>I risultati della Valutazione Economica devono essere presentati utilizzando i format in appendice, specificando i valori medi attesi per paziente per ciascun outcome di interesse, nonché le differenze tra i gruppi di confronto.</p>	<p>La Valutazione Economica dovrebbe essere presentata in modo ben strutturato, chiaro e dettagliato.</p>	<p>Presentare i principali risultati (costi ed esiti) sia separatamente che insieme. Quando viene eseguita un'analisi probabilistica, includere piano costo-efficacia/costo-utilità e curva di accettabilità nei risultati.</p>	<p>Benefici/costi netti per paziente sono presentati per ogni intervento in un diagramma e una frontiera di efficienza.</p>	<p>Technology Appraisals and Diagnostics Assessment Programme: ICER e Risultati medi attesi (costi ed outcome clinici). La probabilità che il trattamento è costo-efficace con un ICER considerato accettabile pari a £ 40.000 per QALYs guadagnato.</p>	<p>I risultati da presentare sono quelli delle stime probabilistiche per l'analisi di casi di riferimento, scenari e sottogruppi. In relazione alle analisi di base, i risultati dovrebbero essere presentati disaggregati per stato di salute e categoria di costo.</p>	<p>La scelta dipende dalla popolazione di pazienti da studiare, dalla condizione e dall'obiettivo del trattamento. La raccomandazione è di utilizzare misure di esito convalidate, che abbiano una chiara relazione con la condizione e gli obiettivi previsti del trattamento. Il QALYs è la misura di esito standard.</p>	<p>Oltre ai risultati complessivi, devono essere presentati i risultati suddivisi in diversi costi ed effetti sulla salute (principalmente QALYs e possibilmente anni di vita).</p>

Rappresentazione dei risultati

3.3 • CONCLUSIONI

Nel nostro continente le Linee Guida del NICE rappresentano sicuramente uno standard tecnico e di trasparenza molto importante. Il NICE fornisce un dettaglio delle informazioni richieste molto evoluto e sono richiesti standard tecnici elevatissimi se confrontati con quanto riportato da tutti gli altri Paesi. L'attuazione delle nuove Linee Guida AIFA ha sicuramente portato l'agenzia ad un livello di dettaglio maggiormente appropriato se paragonato a quanto disponibile a livello europeo. Gli aspetti tecnici sono esplosi con accuratezza e viene fornito ai compilatori un ottimo dettaglio di tabelle in modo tale da standardizzare le valutazioni.

Le richieste degli enti regolatori in riferimento alle analisi di Valutazione Economica sembrano essere tutte sostanzialmente coerenti (prospettiva dell'analisi, comparatori, orizzonte temporale, analisi di sensibilità) ed in linea con le principali Linee Guida scientifiche (*Linee Guida AIES 2009, CHEERS Good Practice ISPOR 2013*). Qualche differenza permane in riferimento al metodo di stima dei costi, al valore del tasso di sconto ed agli specifici *output* del modello richiesti nel documento tecnico. Tutti i Paesi considerati richiedono una validazione del modello ma sono pochi (Italia, Inghilterra e Germania) quelli che parlano specificatamente di una calibrazione delle proiezioni su dati nazionali. In molti casi la validazione può avvenire attraverso la sola analisi di sensibilità.

La Valutazione Economica rappresenta una richiesta mandatoria per la maggior parte dei Paesi considerati (Germania e Francia sembrano essere gli unici Paesi in controtendenza). L'utilizzo di questa tecnica di analisi è stato accettato come una componente rilevante per la definizione del valore di una tecnologia sanitaria innovativa. Tuttavia, nella quasi totalità dei Paesi considerati, non viene specificato una disponibilità a pagare che definisca a quale valore di ICER una tecnologia viene definita costo-efficace rispetto all'alternativa considerata. Difatti, solo il Regno Unito ha proposto degli specifici "*threshold Value*" per QALYs guadagnato mentre rimane incerto il tipo di valutazione che viene fatta negli altri Paesi. Tuttavia, su questo la letteratura scientifica si interroga da tempo e rappresenta la vera sfida da affrontare nei prossimi anni per completare il processo di trasparenza nel percorso di valutazione del valore dei farmaci innovativi.

BIBLIOGRAFIA • CAPITOLO 3

- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Guía para informes de evaluación de medicamentos. Sevilla, Spain: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.*
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guideline: Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe. Sweden. May, 2015.*
- *Epstein D, Espín J. Evaluation of new medicines in Spain and comparison with other European countries. Gac Sanit. 2020 Mar-Apr;34(2):133-140. doi: 10.1016/j.gaceta.2019.02.009. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31027840.*
- *Ferrè F, Bettelli C, Torbica A. Breve rassegna dei modelli di governance e l'uso dell'Health Technology Assessment in Europa. Innovazione e sostenibilità del Servizio sanitario N. 213. 2017.*
- *Haute Autorité de Santé (HAS). Choices in Methods for Economic Evaluation. Saint-Denis La Plaine, France: Department of Economics and Public Health Assessment, Haute Autorité de Santé, April 2020.*
- *Le Pen C, Priol G, Lilliu H. What criteria for pharmaceuticals reimbursement? An empirical analysis of the evaluation of 'medical service rendered' by reimbursable medicines in France. Eur J Heal Econ. 2003;4:30-6.30.*
- *Natz A, Champion MG. Pricing and reimbursement of innovative pharmaceuticals in France and the new healthcare reform. Farneconomia. Health economics and therapeutic pathways 2012; 13(2): 49-60.*
- *Oliva-Moreno J, Puig-Junoy J, Trapero-Bertran M, Epstein D, Pinyol C, Sacristán JA. Economic Evaluation for Pricing and Reimbursement of New Drugs in Spain: Fable or Desideratum? Value Health. 2020 Jan;23(1):25-31. doi: 10.1016/j.jval.2019.06.012. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31952669.*
- *Stefani I. The impact of cost-effectiveness evaluation in France and future path for cost containment. ICON Briefing. 2016.*
- *Toumi M, Motrunich A, Millier A, et al. Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France - understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. J Mark Access Heal Policy. 2017;5:1344088.34.*
- *Gruppo di Lavoro coordinato da Giovanni Fattore. Associazione Italiana di Economia Sanitaria. Proposta di Linee Guida per la Valutazione Economica degli interventi sanitari. Aprile-Giugno 2009, Vol. 10, N. 2 doi 10.1706/441.5195.*
- *Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluations Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013;16(2):231-250.*

4

**LIMITI E SPUNTI
DI MIGLIORAMENTO EMERSI
DALLA CONSULTAZIONE
PUBBLICA**

4.1 • INTRODUZIONE

Con il pensionamento della Delibera CIPE 2001 è stato dato un segnale di svolta e di forte evoluzione rispetto al passato. Questo è particolarmente vero in considerazione del fatto che, per la prima volta, il 7 settembre 2020 l'Agenzia ha reso disponibile per consultazione pubblica sul proprio sito istituzionale il documento contenente le indicazioni richieste dall'art. 2 del D.M. 2 agosto 2019 "Criteri e modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale" (GU n. 185 del 24 luglio 2020). La consultazione era aperta a tutti gli *stakeholder* del settore sanitario ed i contributi dovevano pervenire in forma non anonima/anonimizzata esclusivamente in formato word o pdf alla casella di posta elettronica dell'Agenzia entro il termine ultimo del 30 settembre 2020.

Nel rispetto dei principi di partecipazione, trasparenza ed efficacia, tutti i documenti pervenuti sono stati resi pubblici in un'apposita pagina del sito istituzionale di AIFA, in conformità alla normativa vigente in materia di trattamento dei dati personali. Le indicazioni e i commenti ricevuti, pur formando oggetto di valutazione da parte di AIFA, non sono stati necessariamente inseriti nel documento definitivo ma hanno reso possibile una discussione scientifica aperta e trasparente.

L'obiettivo di questo capitolo è stato quello di analizzare e rivedere i contributi pervenuti all'Agenzia nel corso del mese di settembre 2020 cercando di sintetizzare i principali aspetti di criticità emersi relativamente alla Sezione E (Valutazioni di impatto economico-finanziario). Per fare questo sono stati considerati i differenti paragrafi della Sezione E1 (Analisi di impatto sul budget) ed E2 (Valutazioni Farmaco-economiche) riportate nelle appendici tecniche e sono stati raggruppati i principali spunti emersi dalla consultazione pubblica.

4.2 • Quadro di sintesi dei contributi alla consultazione pubblica (un primo quadro d'insieme dei partecipanti alla consultazione)

Al termine del periodo di consultazione pubblica, sono pervenuti in AIFA 42 contributi pubblici di revisione delle Linee Guida sui differenti aspetti considerati. Poco più della metà di essi erano contributi derivanti da Associazioni, Società scientifiche o Fondazioni tra le quali: Associazione Italiana Farmaceutici Industria (**AFI**), Associazione Italiana *Contract Research Organization* (**AICRO**), Associazione Importatori Medicinali Italia (**AIM**), Associazione Italiana Sclerosi Multipla (**AISM**), Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare (**APMARR**), **Biopharma Network**, **Cittadinanzattiva**, Associazione Nazionale per lo sviluppo delle Biotecnologie (**Assobiotec**), Associazione nazionale industrie farmaci generici e biosimilari (**Assogenerici**), Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (**FAVO**), **Farindustria**, Fondazione per la Ricerca Farmacologica **Gianni Benzi**, **ISPOR** Italy Rome Chapter, Osservatorio Farmaci Orfani (**OSSFOR**), Associazione PaLiNUro (**APS**), Società Italiana Attività Regolatorie Accesso e Farmacovigilanza (**SIARV**), Società Italiana di Farmacologia (**SIF**), Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici (**SIFEIT**), So-

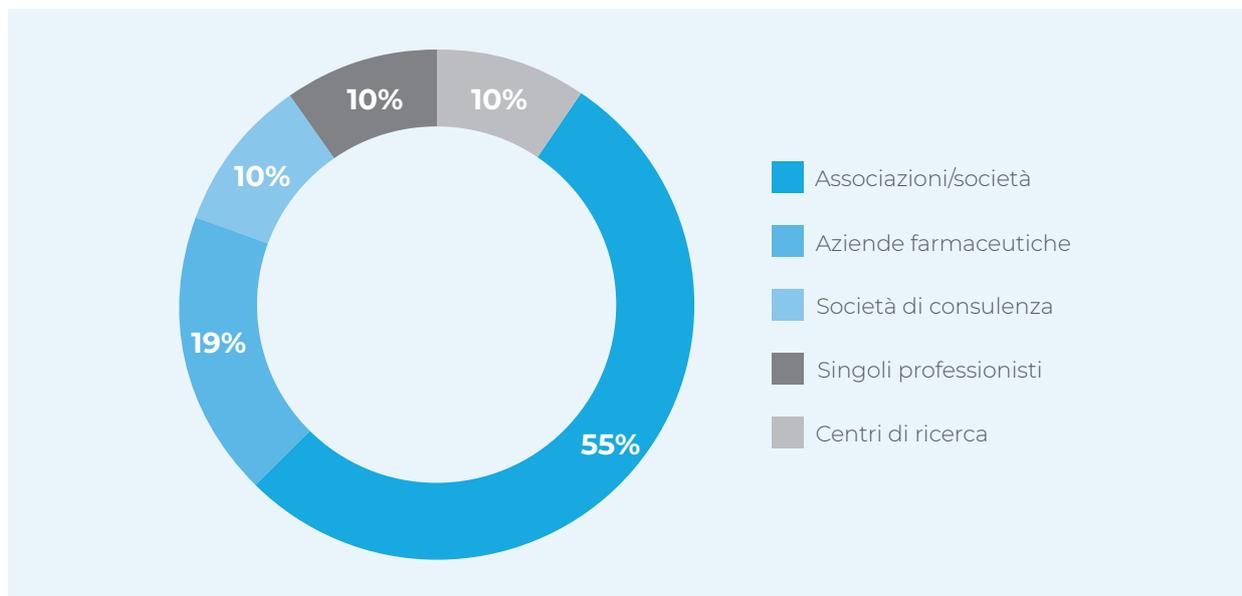
cietà Italiana di *Health Technology Assessment* (**SIHTA**), *European Network of Excellence for Paediatric Research* (**TEDDY**), Associazione Italiana Talassemici, Fondazione The Bridge.

Le imprese farmaceutiche che hanno risposto alla consultazione pubblica hanno rappresentato il 10% e tra queste figurano: **Alnylam Italy, AstraZeneca, Clifford Chance, G.M.M. farma, Merk Serono, NextraResearch, Roche, SOBI**.

Un ulteriore 10% è rappresentato da singoli professionisti e società di consulenza come: **MA Provider, PharmaValue, RAREg, Specialfarma**.

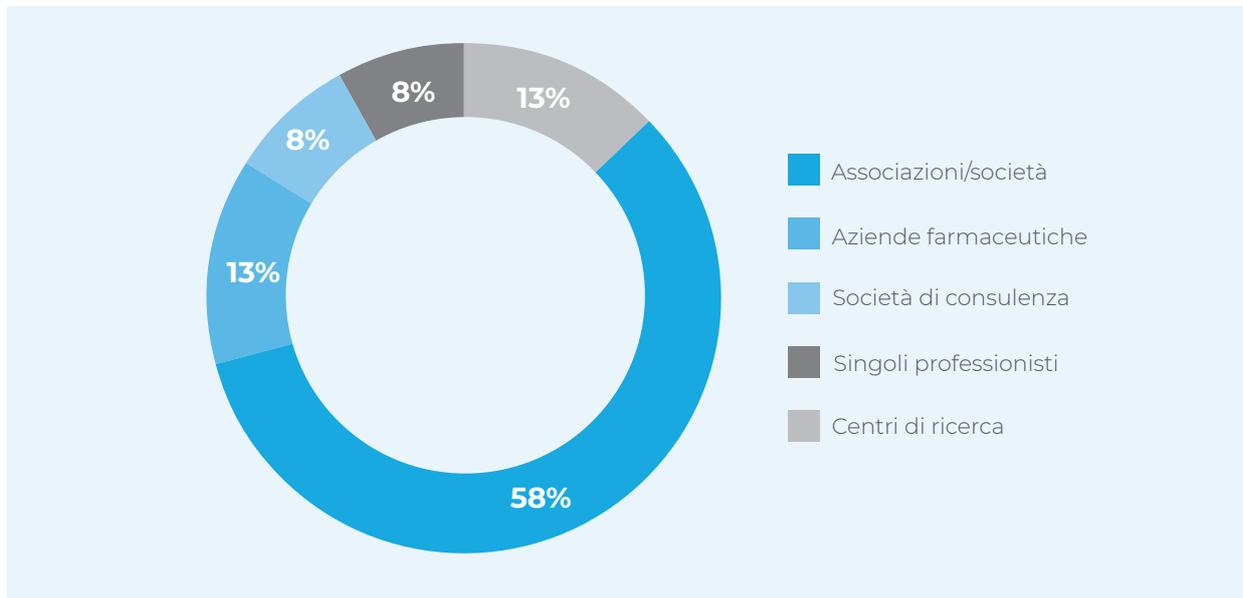
Infine, il restante 7% dei contributi è derivato da organizzazioni/centri di ricerca nel settore sanitario quali: **Axess4you**, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (**Altems**), *Centre For Research on Health and Social Care Management* (**Cergas**), Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (**CREA**).

Figura 4.1 - Ripartizione dei contributi alla consultazione pubblica segnalati



Dei 42 contributi pervenuti, il 57% (24 su 42) riportava commenti alla Sezione E1 o E2 e il 42% (18 su 42) riportava commenti sulla specifica sezione delle Valutazioni Economiche: 14 associazioni/società, 3 Aziende Farmaceutiche, 3 centri di ricerca, 2 singoli professionisti, 2 società di consulenza (**Figura 4.2**).

Figura 4.2 - Ripartizione dei contributi alla consultazione pubblica segnalati relativi alla Sezione E ed Appendici 2.1 e 2.2



4.3 • I contenuti delle esperienze segnalate in consultazione

Seppure non oggetto di analisi del presente volume, ci sembra interessante osservare anche le principali criticità emerse e segnalate in riferimento alle valutazioni di impatto economico finanziario (analisi di *Budget Impact*). Di conseguenza, in questa sezione vengono riassunte le criticità emerse per entrambe le analisi economiche richieste dall'Agenzia.

4.3.1 • Criticità emerse su principali aspetti metodologici delle valutazioni di Impatto Economico-Finanziario

La Sezione E del Dossier P&R, riportata nelle nuove Linee Guida pubblicate da AIFA e sottoposte a consultazione pubblica, verte principalmente sulle valutazioni di impatto economico-finanziario. Nelle due sezioni E1 ed E2, difatti, è descritta al Richiedente la modalità con cui fornire analisi di impatto sul budget e di costo-efficacia/costo-minimizzazione/costo-utilità. L'Agenzia specifica che l'eventuale mancata produzione di tali analisi per le tipologie di prodotto andrà debitamente motivata.

Analizzando le revisioni inviate in AIFA su questi due aspetti, le principali criticità riguardavano gli obblighi di presentazione. Su entrambe le analisi sono emerse due criticità contrapposte:

- **Rimuovere l'obbligo di fornire Analisi di Impatto sul Budget per tutte le Procedure**

Negoziati: le Linee Guida proposte dall'Agenzia prevedevano l'obbligatorietà della compilazione della Sezione E1 del Dossier P&R. Questo aspetto è stato molto criticato dalla maggioranza dei commenti (20% dei commenti riportati), ed è stata forte la richiesta di considerare l'Analisi di Impatto sul Budget obbligatoria solo per selezionate tipologie negoziali, come la TN1 (Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati) e facoltativa per le altre categorie. È fatto noto che, nonostante l'analisi economica proposta sia quella del *Budget Impact*, questa non si configura quale approccio "economico" se non come un approccio di natura finanziaria/contabile con lo scopo di comprendere meglio l'*affordability* della decisione dell'Agenzia rispetto agli equilibri finanziari del SSN.

- **Valorizzazione delle Analisi farmaco-economiche:** con la stessa frequenza con cui viene richiesta la riconsiderazione dell'obbligatorietà della presentazione della BIA, i contribuenti alla Sezione E della consultazione richiedono esplicitamente l'estensione delle valutazioni farmaco-economiche a più tipologie negoziali (la versione proposta dall'AIFA non prevedeva l'obbligatorietà di presentare una Valutazione economica). La consultazione pubblica ribadisce con forza che tali analisi dovrebbero essere richieste per le tipologie negoziali TN1, ma anche per le procedure TN2 (Medicinali e/o indicazioni già commercializzate) e TN3 (Medicinali e/o indicazioni terapeutiche di principi attivi a brevetto scaduto o in scadenza). Viene difatti sottolineato che le analisi di costo-efficacia, costo-utilità, costo-beneficio e costo-minimizzazione rivestono un ruolo fondamentale nell'impatto economico-finanziario che un nuovo prodotto può avere in una prospettiva di lungo periodo. Quasi il 50% dei commenti, infatti, ribadisce che le Valutazioni Economiche sono un corretto completamento di una analisi di *Budget Impact* per una più appropriata valutazione del prezzo in una prospettiva *value-based*.

4.3.2 • Criticità emerse su principali aspetti metodologici della Valutazione Economica

A supporto della Sezione E delle nuove Linee Guida, l'AIFA ha riportato nell'Appendice 2 le *modalità di sviluppo e presentazione delle Valutazioni Economiche e impatto economico-finanziario*. Dunque, in tutti i casi in cui siano condotte e fornite analisi di impatto sul budget e analisi farmaco-economiche, queste dovranno conformarsi alle indicazioni contenute nella Sezione E e nell'Appendice 2.

In **Appendice 2.1** sono riportate indicazioni dettagliate per la compilazione **dell'Analisi di Budget Impact**. Differenti sono i punti relativi alla metodologia su cui sono richiesti modifiche o chiarimenti da parte dei partecipanti alla consultazione pubblica. La nostra revisione si è focalizzata sugli aspetti riportati nei sottoparagrafi dell'Appendice 2 del documento cercando di riassumere le principali criticità riscontrate dai revisori.

Con riferimento alla *prospettiva dell'analisi*, i contributi ricevuti sembrano concordare con l'idea dell'Agenzia, ovvero che le Valutazioni Economiche andrebbero sempre condotte nella prospettiva del pagatore come *reference case*, ma richiedono di considerare anche la prospettiva della società valorizzando i costi diretti non sanitari, i costi collegati all'assistenza informale ed i costi collegati alla perdita di produttività. Pertanto, sia la comunità scientifica che le aziende del settore farmaceutico richiedono all'AIFA una maggiore attenzione nella corretta valorizzazione degli impatti economici in una prospettiva più ampia di quella del SSN. Sicuramente, si richiede di non soffermarsi sulla sola spesa farmaceutica. A supporto di tali osservazioni, viene sottolineata dunque la necessità di esplicitare con tale prospettiva il valore economico dell'impatto preso in considerazione ed il totale dei costi diretti sanitari e non sanitari oltre che i costi indiretti. In realtà anche nella prima versione delle Linee Guida (pre-consultazione) la prospettiva sociale era considerata come scenario aggiuntivo al caso-base. Tuttavia, l'Agenzia ha effettuato un approfondimento sulla classificazione delle voci di costo. La nuova classificazione riportata nella versione finale è stata:

- Costi diretti sanitari a carico del SSN
- Costi diretti sanitari e non sanitari (a carico del paziente e/o della società, e.g.: costi di trasporto verso il centro di cura, costi dell'assistenza socio-sanitaria)
- Costi indiretti (e.g.: perdita di produttività a causa della malattia del paziente e/o del caregiver, costi previdenziali e sociali).

Con riferimento alla *Metodologia dell'analisi* tanto la comunità scientifica che le società farmaceutiche o di consulenza non hanno sottolineato limiti o perplessità nella sezione di *Budget Impact*. Una sola revisione richiede all'ente regolatore di specificare se è preferibile una determinazione di impatto sul budget condotta secondo il criterio economico dell'incidenza o della prevalenza. Anche in questo caso la revisione è stata accolta dall'AIFA specificando che la stima della popolazione deve essere coerente con il numero prevedibile di soggetti interessati al trattamento indicato nel Dossier, inclusivo sia degli eventuali pazienti prevalenti che degli incidenti.

Con riferimento all'*Orizzonte temporale* un solo contributo ha suggerito che un orizzonte

temporale minimo di due anni potrebbe risultare limitato non consentendo dunque di valutare pienamente alternative che per loro natura sviluppano i propri effetti a lungo termine. Difatti questo rappresenta un limite dell'analisi di *Budget Impact* così come viene definita dalle principali Linee Guida e di *good practice* dell'analisi. Anche in questo caso l'AIFA non ha modificato le diciture riportate nella prima stesura delle Linee Guida. Un orizzonte minimo di due anni potrebbe essere giustificabile nel contesto italiano in cui la durata del contratto è generalmente di 24 mesi.

Per quanto concerne la *Distribuzione delle quote di mercato negli scenari senza e con il Prodotto*, l'unico contributo che ha affrontato questo punto ha contestato l'obbligatorietà di fornire informazioni su quote di mercato dei comparatori per la specifica indicazione, dosaggi nella pratica clinica reale, e confezioni vendute, facendo notare che tali informazioni non necessariamente sono disponibili al Richiedente. L'Agenzia non ha fornito dettagli su questo punto mantenendo invariato quanto riportato nella prima versione, in cui comunque si chiedeva di effettuare delle stime, con tutti i limiti del caso.

Per quanto concerne invece la *Stima dei costi del trattamento farmacologico e di altre risorse sanitarie negli scenari senza e con il Prodotto* è stato richiesto all'Agenzia di dettagliare le tipologie di costi da considerare nell'analisi in modo da avere un riferimento tecnico sulla corretta prospettiva da adottare. L'Agenzia ha di fatto accolto la specifica riportando il dettaglio delle tipologie di costi da riportare nell'analisi di *Budget Impact* aggiungendo una nota nella versione definitiva delle nuove Linee Guida.

Infine, con riferimento all'*Analisi di impatto del farmaco in termini di outcome sanitari* dalla consultazione è stato richiesto ad AIFA di considerare *outcome* sanitari aggiuntivi che la tecnologia sanitaria oggetto di indagine consente di conseguire rispetto allo *Standard of Care*. Anche in questo caso, tale suggerimento è stato accolto dall'Agenzia riportandolo nella versione definitiva delle nuove Linee Guida.

Nessun commento specifico e dettagliato è sopraggiunto invece per quanto concerne le alternative terapeutiche di una BIA, la popolazione, risultati dell'analisi di impatto sul budget, analisi di sensibilità.

Tabella 4.1. - Commenti relativi all'Appendice 2.1 delle nuove LG: Analisi di Budget Impact (1 di 2)

Appendice 2.1	Prospettiva dell'analisi di impatto sul budget	Metodologia dell'analisi	Alternative terapeutiche	Orizzonte temporale	Popolazione	Distribuzione delle quote di mercato negli scenari senza e con il Prodotto	Stima dei costi del trattamento farmacologico e di altre risorse sanitarie negli scenari senza e con il Prodotto	Analisi di impatto del farmaco in termini di outcome sanitari	Assunzioni	Risultati dell'analisi di impatto sul budget	Analisi di sensibilità	Altro
SOCIETA'/ASSOCIAZIONI												
AFI												Valorizzazione delle valutazioni FE
AIM	Non applicabile ai medicinali di importazione parallela											
ASM							Specifica delle tipologie di costi					
APMARR								Focus su customer satisfaction				
ASSOGENERICI												Obbligatorietà della BIA per tutte le TN
FARMINDUSTRIA												Valorizzazione delle valutazioni FE
ISPOR Italy Rome Chapter												Obbligatorietà della BIA per tutte le TN
OSSFOR	Importanza prospettiva sociale						Rilevanza costi indiretti					
SIARV												Obbligatorietà della BIA per tutte le TN
SIF												Maggiore rilevanza ai costi evitati non farmacologici
SIFEIT	Prospettiva Sociale											Obbligatorietà della BIA per tutte le TN

Tabella 4.1. - Commenti relativi all'Appendice 2.1 delle nuove LG: Analisi di Budget Impact (2 di 2)

Appendice 2.1	Prospettiva dell'analisi di impatto sul budget	Metodologia dell'analisi	Alternative terapeutiche	Orizzonte temporale	Popolazione	Distribuzione delle quote di mercato negli scenari senza e con il Prodotto	Stima dei costi del trattamento farmacologico e di altre risorse sanitarie negli scenari senza e con il Prodotto	Analisi di impatto del farmaco in termini di outcome sanitari	Assunzioni	Risultati dell'analisi di impatto sul budget	Analisi di sensibilità	Altro
SITHA												Obbligatorietà della BIA per tutte le TN
GMM FARMA S.r.l.												Non applicabile ai medicinali di importazione parallela
MERCK SERONO												Obbligatorietà della BIA per tutte le TN; Difficile per farmaci in lista 648
CENTRI DI RICERCA												
ALTEMS				Limitato								Contestazione dell'obbligatorietà della BIA per tutte le TN
CERGAS	Importanza prospettiva sociale							Modifiche minori				
CREA Sanità						Non applicabile in tutti i casi						
SOCIETA' DI CONSULENZA												
MA Provider												Valorizzazione delle valutazioni FE
SINGOLI PROFESSIONISTI												
Dr. Carlo Lazzaro	Importanza prospettiva sociale	Necessarie maggiori specifiche					Eccessivo dettagliato nella tabellazione	Aggiungere outcome sanitari addizionali			Modifiche minori	Aggiungere riferimento
Prof. Stefano Capri	Specificità delle tipologie di costi						Modifiche minori					

In **Appendice 2.2** delle Linee Guida AIFA sono riportate indicazioni dettagliate per la compilazione delle **Analisi costo-efficacia e costo-utilità**. Anche in questo caso, differenti sono i punti relativi alla metodologia su cui sono state richieste modifiche o chiarimenti da parte dei partecipanti alla consultazione pubblica. Anche in questo caso, l'Agenzia ha accolto in parte alcune di queste revisioni.

Con riferimento alla *prospettiva dell'analisi farmaco-economica* i contributi sono risultati sostanzialmente sovrapponibili a quanto emerso nella revisione della sezione sul *budget impact*. Pertanto, l'Agenzia ha provveduto a specificare nella versione finale che nel caso base, le analisi devono essere condotte dalla prospettiva del SSN, ma se opportuno, il Richiedente potrà fornire in aggiunta una valutazione condotta dalla prospettiva della società.

Con riferimento al *Medicinale utilizzato come comparatore dell'analisi*, contributi più frequenti hanno messo in risalto la necessità di esplicitare in modo maggiormente dettagliato la definizione dello *Standard of Care* (SoC) dando priorità a farmaci approvati e raccomandati nelle Linee Guida nazionali e/o internazionali rispetto a tutti i farmaci utilizzati nel contesto locale, escludendo pertanto i farmaci *off-label* 648/96 ed i farmaci destinati ad uso compassionevole. Tuttavia, questa sezione non è stata modificata nell'ultima versione approvata a Gennaio 2021.

In merito all'*Orizzonte temporale*, è stato richiesto che la durata venga stabilita in relazione alla patologia in esame. In tal caso l'Agenzia non ha modificato il testo della Linea Guida in cui si continua a richiedere un orizzonte temporale di 5 anni, 10 anni e *lifetime*, oltre che la possibilità di utilizzare ulteriori orizzonti temporali in aggiunta a quelli espressamente richiesti.

In merito al *Tasso di sconto*, i contributi ricevuti hanno richiesto, alla luce dell'attuale contesto economico, di non impostare il caso base al 3%, ma di un range entro cui configurare il tasso di sconto da utilizzare. In questo caso, l'Agenzia ha mantenuto il caso-base richiesto con un tasso di sconto del 3% sia per i costi che per l'*outcome*, suggerendo un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5%.

Per quanto concerne la *Descrizione del modello*, i contributi alla consultazione hanno chiamato in causa la raccomandazione relativa all'adozione dell'*half-cycle* richiedendo maggiori specifiche in merito e suggerendo la possibilità di utilizzare anche altre tipologie di approccio. In questo caso l'agenzia ha rivalutato questo punto proponendo una correzione *half-cycle* per le probabilità di transizione o altre metodiche adatte e scientificamente valide.

In merito all'*Input del modello*, i partecipanti alla consultazione hanno contestato la menzione della sola varianza quale misura di dispersione richiedendo la possibilità di riportare una qualsiasi misura di variabilità da considerare all'interno delle analisi di sensibilità. Anche in questo caso, l'Agenzia ha allargato le possibilità di misure di variabilità che possono essere riportate all'interno delle tabelle dei parametri (**Tabella 4.2**).

Un punto di rilevante importanza nell'analisi di Valutazione Economica è sicuramente l'aspetto delle *Probabilità di transizione*. Su questa definizione la consultazione ha evidenziato che l'utilizzo di tali probabilità debba essere maggiormente dettagliato e che, qualora disponibili, dovrebbero essere utilizzate probabilità stimate a livello nazionale in riferimento alla storia naturale di malattia. Anche in questo caso una revisione è stata effettuata nella versione fina-

le anche se la disponibilità di tali dati potrebbe essere di difficile reperimento nella letteratura nazionale.

Per quanto concerne i *Dati di consumo di risorse e di costo*, la maggioranza dei contributi alla consultazione ha richiesto maggiori specifiche relative alle tipologie di costi da considerare dipendentemente dallo specifico ambito terapeutico d'impiego del Prodotto e dalla prospettiva dell'analisi. Tali specifiche sono state fornite più nel dettaglio nella versione finale delle Linee Guida specificando i costi diretti sanitari a carico del SSN, costi diretti sanitari e non sanitari e costi indiretti.

Nessun rilevante commento in merito alla *Validazione e calibrazione del modello* è emerso, se non quello di specificare chiaramente la definizione di 'validazione esterna'.

Con riferimento all'*Analisi di sensibilità*, in particolare la probabilistica, i contributi emersi richiedono una maggiore valorizzazione nella richiesta di tale analisi non richiedendo dettagli informativi solo per i così definiti parametri di base.

Infine, in merito alla *Rappresentazione dei risultati dell'analisi costo-efficacia*, ulteriori commenti rimarcano la mancanza di riferimenti alla disponibilità a pagare del Sistema Sanitario in relazione alle unità di *outcome* guadagnato. Questo aspetto non è stato chiarito dall'Agenzia ed al momento non esistono in Italia valori di *threshold* accettati nella prospettiva del SSN.

Nessuna rilevante modifica è stata richiesta, invece, per quanto concerne l'*output* del modello, la popolazione, i valori di utilità per stato di salute, i dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico.

Tabella 4.2. - Commenti relativi all'Appendice 2.2 delle nuove LG: Analisi costo-efficacia e costo-utilità

Appendice 2I	Prospettiva dell'analisi	Popolazione	Medicinale utilizzato come comparatore	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Descrizione del modello	Input del modello	Probabilità di transizione	Dati di efficacia ed estrapolazione	Valori di utilità per stato di salute	Dati di consumo di risorse e di costo	Output del modello	Validazione e calibrazione del modello	Analisi di sensibilità	Risultati	Altro
SOCIETÀ/ASSOCIAZIONI																
AFI																Valorizzazione delle Valutazioni FE
AIM																Non applicabile ai medicinali d'imporazione parallela
AIM											tipologie costi					
APMARR																Mancanza di regionalizzazione nella CEA
ASSOBOTEC											Stabilire un range					Valorizzazione delle valutazioni FE
ASSOGENERICI			Specifiche biosgener													
Fondazione GIANNI BENZI																Valorizzazione delle valutazioni FE
SOCIETÀ/ASSOCIAZIONI																
FARMINDUSTRIA			Dare priorità allo SoC								range					Valorizzazione delle valutazioni FE
ISPOR Italy Rome Chapter			Dare priorità allo SoC			Riduzione				tariffe locali per QoL					Fisare soglie WTP	Valorizzazione delle valutazioni FE
OSSFOR	prospettiva sociale		Specificare lo SoC						costi indiretti							
SIARV																Seguire LG scientifiche internazionali validate
SIF			Dare priorità allo SoC													Maggiore rilevanza ai costi evitati non farmacologici
SIFEIT	prospettiva sociale															
SITHA																Valorizzazione delle valutazioni FE

Tabella 4.2. - Commenti relativi all'Appendice 2.2 delle nuove LG: Analisi costo-efficacia e costo-utilità

Appendice 21	Prospettiva dell'analisi	Popolazione	Medicinale utilizzato come comparatore	Orizzonte temporale	Tasso di sconto	Descrizione del modello	Input del modello	Probabilità di transizione	Dati di efficacia ed estrapolazione	Valori di utilità per stato di salute	Dati di consumo di risorse e di costo	Output del modello	Validazione e calibrazione del modello	Analisi di sensibilità	Risultati	Altro
AZIENDE FARMACEUTICHE																
GMM F ARMA S.r.l.																Non applicabile medicinali d'importazione parallela
MERCK SERONO																Difficile per farmaci in lista 648
ROCHE			Soc secondo LG di Rif													
CENTRI DI RICERCA																
ALTEMS																Valorizzazione delle valutazioni FE
CERGAS	Importanza prospettiva sociale		Richiesti maggiori dettagli			Aggiornamento del Software	Modifiche minori	Specifica di half-cycle	Richiesti maggiori dettagli					Maggiore rilevanza a PSA		Valorizzazione delle valutazioni FE
SOCIETÀ DI CONSULENZA																
MA Provider																Valorizzazione delle valutazioni FE
Pharma Value																Valorizzazione delle valutazioni FE
SINGOLI PROFESSIONISTI																
Dr. Carlo Lazzaro	Importanza prospettiva sociale			Aumentare		Specifica di half-cycle	Modifiche minori	Richiesti maggiori dettagli			Modifiche minori			Maggiore rilevanza a PSA		
Prof. Stefano Capri						Specifica di half-cycle								Modifiche minori		

5

PROPOSTE DI ISPOR Italy Rome Chapter

5.1 • INTRODUZIONE

A conclusione di questo percorso di analisi del ruolo della Valutazione Economica nei processi di negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci, la nostra società scientifica ha tentato di dare una risposta alle principali criticità emerse nella stesura del documento proposto dall'AIFA (Appendice 2 delle Linee Guida nazionali). Quanto riportato in questo capitolo non vuole rappresentare una linea guida di stesura delle Valutazioni Economiche, l'Associazione Italiana degli Economisti Sanitari (AIES) scrisse le prime ed uniche Linee Guida sull'argomento nel 2009, ma semplicemente delle *good practice* proposte dagli associati che lavorano quotidianamente su queste tematiche. Il tentativo è quello di coinvolgere tutti gli *stakeholder* del sistema salute che si interfacciano con il fenomeno delle valutazioni di HTA e delle analisi economiche più in generale, per identificare alcuni aspetti tecnici e metodologici che meritano una discussione approfondita nel nostro paese.

Per raggiungere questo obiettivo, il metodo proposto è stato quello di rivolgerci direttamente agli associati di ISPOR Italy Rome Chapter, invitandoli a partecipare ad una *consensus* sui principali aspetti di criticità rilevati dal gruppo di lavoro e approvati dai membri del direttivo.

La *consensus* è stata realizzata attraverso l'erogazione on-line di un questionario Delphi, metodologia ampiamente utilizzata laddove si voglia raccogliere l'opinione di un gruppo di esperti su un argomento specifico (*Giannarou L, Zervas E. 2014; Hasson F, Keeney S, McKenna H. 2000; Walker A, Selfe J. 1996*).

In particolare, l'obiettivo era quello di rilevare il grado di accordo dei membri ISPOR Italy Rome Chapter sulle *best practices* relative all'utilizzo delle Valutazioni Economiche nei processi di negoziazione del prezzo e rimborso dei farmaci.

Il processo si è articolato in 3 fasi:

● 1 fase: analisi dello scenario e costruzione del questionario

Il gruppo di lavoro coinvolto nella stesura del documento, dopo un'attenta analisi della documentazione disponibile a livello italiano ed europeo, ha individuato 6 temi ritenuti di interesse; ogni tema è stato approfondito nel corso di una riunione ristretta, durante la quale sono state identificate le 12 domande da inserire nel questionario da sottoporre al panel allargato e i criteri da considerare per il raggiungimento del consenso.

● 2 fase: validazione del questionario

Il questionario è stato successivamente sottoposto ai membri del direttivo di ISPOR Italy Rome Chapter, ai quali è stato chiesto di votare gli *items* e proporre eventuali ulteriori temi di interesse da inserire nell'indagine. I risultati sono stati analizzati dal gruppo di lavoro e si è giunti così alla versione definitiva dello strumento.

● 3 fase: erogazione del questionario

Il questionario è stato erogato attraverso l'invio di un link ai soci ISPOR Italy Rome Chapter, unitamente alle istruzioni per la votazione e alla richiesta di procedere alla compilazione entro e non oltre 7 giorni dalla ricezione.

5.2 • IL QUESTIONARIO E LE MODALITÀ DI ESPRESSIONE DEL CONSENSO

Il gruppo di lavoro ha condiviso l'opportunità di strutturare il questionario come segue:

- A partire dai temi individuati sono stati formulati 12 quesiti, sotto forma di affermazioni cui ogni partecipante era chiamato ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo
- Il *cut-off* per considerare raggiunto il consenso è stato fissato al 66%
- È stata prevista la possibilità di sottoporre a nuova votazione le aree di non consenso, qualora quest'ultimo venisse ritenuto, dal gruppo di lavoro, espressione di una non chiarezza nella formulazione del quesito e non di un effettivo non accordo nella valutazione del tema sottoposto a votazione.

Temi del questionario:

1. Sezione E Dossier AIFA
2. Analisi di Impatto del Budget (per tipologia negoziale, orizzonte temporale, modello)
3. Valutazione farmaco-economica (per tipologia negoziale)
4. Analisi farmaco-economica (prospettica, comparatore, tasso di sconto)
5. QALYs (metodi di stima - misura *outcome* salute)
6. Valutazione dell'efficacia comparativa nei modelli di Valutazione Economica.

5.3 • IL QUESTIONARIO

Di seguito sono riportati i 12 quesiti individuati dal gruppo di lavoro e le istruzioni per la votazione, il raggiungimento del consenso (1+2= consenso negativo 3+4+5= consenso positivo) è stato fissato al 66% (se non veniva raggiunto questo livello di consenso negativo o positivo si è assunto che non vi fosse consenso):

La preghiamo di esprimere il suo grado di accordo per ognuna delle seguenti affermazioni considerando:

1. Massimo disaccordo
2. Disaccordo
3. Accordo
4. Più che d'accordo
5. Massimo Accordo

*se non conosce gli aspetti tecnici trattati nella domanda passi alla domanda successiva

1. Ritengo che nella sezione E del Dossier di Prezzo e Rimborso AIFA sia necessario:

- 1.1) Considerare i prezzi ex-factory al netto degli eventuali sconti temporanei del -5% -5%
- 1.2) Considerare i costi terapia calcolati sui dosaggi previsti da RCP anziché da Trial regolativi;
- 1.3) Considerare i prezzi coerentemente con quanto previsto nella Sezione D del Dossier (riportato al lordo delle riduzioni di legge)
- 1.4) Prevedere una fase di consultazione con gli uffici AIFA preliminare alla sottomissione per discutere gli aspetti tecnici dei modelli di BIM e Costo-efficacia.

2. Ritengo che l'Analisi di Impatto sul Budget:

- 2.1) Dovrebbe essere richiesta solo per la TN1 (Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati)
- 2.2) Non dovrebbe mai essere richiesta
- 2.3) Dovrebbe essere facoltativa per tutte le tipologie negoziali
- 2.4) Dovrebbe essere richiesta solo per tipologie negoziali selezionate (TN1, TN2, TN3, medicinali e/o indicazioni terapeutiche di principi attivi a brevetto scaduto o in scadenza).

3. Ritengo che la valutazione farmaco-economica:

- 3.1) Dovrebbe essere richiesta per le tipologie negoziali TN1, TN2 e TN3
- 3.2) Dovrebbe essere richiesta per tutte le tipologie negoziali
- 3.3) Dovrebbe essere obbligatoria solo per le tipologie negoziali TN1
- 3.4) Dovrebbe essere facoltativa per tutte le tipologie negoziali.

4. Rispetto alla prospettiva dell'analisi farmaco-economica:

- 4.1) Ritengo corretto considerare solo la prospettiva del SSN
- 4.2) Ritengo corretto considerare solo la prospettiva sociale
- 4.3) Credo la prospettiva sociale dovrebbe avere un peso maggiore di quella del SSN
- 4.4) Ritengo corretto considerare entrambe le prospettive.

5. Rispetto al comparatore nell'ambito di un'analisi farmaco-economica:

- 5.1) Ritengo che la definizione di *Standard of Care* (SoC) prevista dalle Linee Guida AIFA post-consultazione non sia dettagliatamente definita
- 5.2) Credo sia necessario escludere dallo SoC i farmaci *off-label*/648 ed i farmaci destinati ad uso compassionevole
- 5.3) Ritengo sia strettamente necessario dare priorità allo SoC secondo le Linee Guida nazionali ed internazionali rispetto ai farmaci utilizzati della pratica clinica.

6. In merito al tasso di sconto in un'analisi farmaco-economica

- 6.1) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo sia ragionevole che il tasso di sconto da utilizzare nel caso-base sia del 3%
- 6.2) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che sia ragionevole considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base ma effettuando necessariamente un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5%
- 6.3) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che sia ragionevole considerare il tasso di sconto del 1,5% per i primi XX anni e 3,5% per gli anni successivi;
- 6.4) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che il tasso di sconto si debba considerare un valore del 1,5% come caso-base.

7. Rispetto all'orizzonte temporale di un'analisi di impatto sul budget:

- 7.1) Ritengo che un orizzonte temporale minimo di due anni sia limitato. Sarebbe più adeguato un orizzonte minimo di 5 anni
- 7.2) Ritengo che un orizzonte temporale minimo di un anno sia adeguato per una corretta analisi di impatto sul budget.

8. Rispetto all'utilizzo dei QALYs come misura dell'outcome di salute:

- 8.1) Ritengo che sia adeguato e debbano essere richiesti in ogni caso
- 8.2) Ritengo che altre misure di efficacia siano preferibili in alcune circostanze
- 8.3) Credo che non debbano mai essere utilizzati a causa delle note criticità legate al loro utilizzo
- 8.4) Ritengo che debbano essere sempre presentati insieme ad altre misure di *outcome*, tra cui gli anni di vita guadagnati.

9. Rispetto ai metodi per la stima dei QALYs:

- 9.1) Ritengo che le Linee Guida debbano identificare con maggior dettaglio i metodi ritenuti preferibili
- 9.2) Ritengo che il questionario EQ-5D debba essere lo strumento elettivo per la stima della qualità della vita correlata alla salute (HRQL)
- 9.3) Ritengo che l'utilizzo dei metodi diretti per la misurazione della qualità di vita (es. *standard gamble*, *time-trade-off*, ecc.) sia da preferire ai metodi indiretti basati su questionari generici sullo stato di salute
- 9.4) Credo che la scelta del metodo più adeguato sia da valutare caso per caso e non sia possibile definirlo in modo tassativo a priori.

10. In merito al modello utilizzato per la Valutazione Economica e per la BIA:

- 10.1) Ritengo che il processo di calibrazione e convalida rispetto ai dati reali italiani disponibili sia assolutamente necessario
- 10.2) Ritengo che il processo di valutazione e convalida debba essere sempre condiviso tra AIFA e Azienda;
- 10.3) Ritengo che debba essere necessariamente reso disponibile in modalità elettronica e modificabile nei parametri chiave da parte del valutatore;
- 10.4) In mancanza di dati nazionali per la calibrazione e convalida rispetto ai dati reali è appropriato utilizzare dati provenienti da altri Paesi.

11. In merito alla valutazione dell'efficacia comparativa nei modelli di Valutazione Economica:

- 11.1) Ritengo che le Linee Guida debbano approfondire questo aspetto e chiarire quali metodi sono preferiti ed accettati per la valutazione comparativa dell'efficacia nella conduzione di una corretta Valutazione Economica
- 11.2) In mancanza di dati derivanti da studi clinici di confronto diretto tra i comparatori dell'analisi di Valutazione Economica, ritengo che il confronto indiretto con metodi statistici scientificamente accettati sia lo standard da considerare
- 11.3) Ritengo che il confronto indiretto con tecniche meta-analitiche rappresenti un metodo adeguato per la conduzione di una corretta Valutazione Economica.

12. In merito ad altri aspetti tecnici delle Valutazioni Economiche in ambito regolatorio:

- 12.1) Ritengo che l'AIFA debba definire la disponibilità a pagare per QALYs guadagnato per la definizione di costo-efficacia di un farmaco
- 12.2) Ritengo che l'AIFA debba considerare differenti livelli di disponibilità a pagare in considerazione delle differenti tipologie di farmaci
- 12.3) Ritengo che, in Italia, istituzioni e comunità scientifica debbano avviare una riflessione congiunta sui metodi più appropriati per la definizione di un *threshold* di costo-efficacia che rappresenti al meglio il costo-opportunità delle risorse
- 12.4) Ritengo che l'AIFA debba rendere pubblici i risultati delle Valutazioni Economiche e della conseguente istruttoria tecnica al fine di rendere trasparente la valutazione anche per le conseguenti valutazioni regionali.

5.4 • IL PROCESSO DI VALIDAZIONE E L'EROGAZIONE DEL QUESTIONARIO

Il direttivo di ISPOR Italy Rome Chapter ha ricevuto il questionario nel mese di novembre 2021, unitamente al materiale utilizzato dal gruppo di lavoro per la costruzione delle domande.

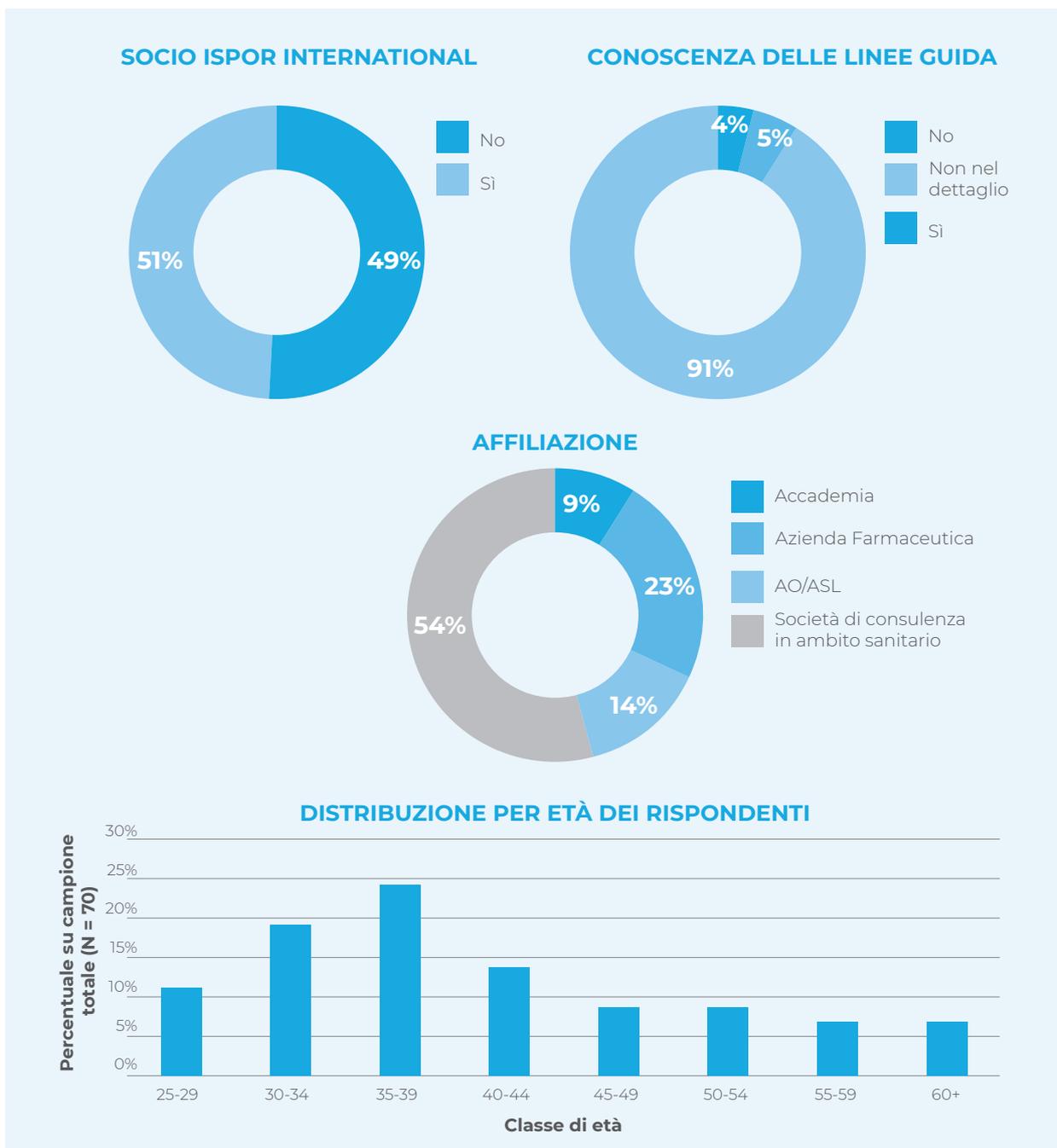
A seguito della fase di validazione, sono stati accolti i commenti del direttivo e il questionario è stato modificato come segue:

- **Item 1.3:** si è concordato di eliminare la parte della domanda posta tra parentesi in quanto ritenuta fonte di problemi di interpretazione per i rispondenti
- **Item 4.3:** si è deciso di eliminare il quesito, sostituendolo con una nuova formulazione proposta dallo *Steering Committee*
- **Statement 7:** si è concordato sull'opportunità di eliminare lo *statement* e i due *items* relativi
- **Item 8.2:** per favorire una maggiore chiarezza nella formulazione, si è deciso di aggiungere due esempi (*life year gained* e conseguenze cliniche specifiche per patologia)
- **Item 12.3:** per favorire la comprensione del quesito, l'*item* è stato riformulato e sono stati inseriti esempi (rappresentazione in base a costo opportunità delle risorse, sulla base di *threshold* approvati nel passato).

5.5 • I RISULTATI

Il questionario è stato inviato agli oltre 240 soci entrati in contatto almeno una volta con l'associazione. I soci attivi sono risultati circa 120 (50% del totale invio) per un totale di 210 visualizzazioni. Nel complesso hanno risposto alla *survey* 70 soggetti (58% dei soci attivi) che sono associati, nel 51% dei casi, anche ad ISPOR International. L'età media dei rispondenti è di 41,2 anni e la quasi totalità dei rispondenti (91%) ha una buona conoscenza delle Linee Guida. Circa la metà del campione analizzato lavora in una Azienda Farmaceutica, quasi uno su quattro per una società di consulenza ed il resto dei rispondenti lavora in accademia o in una istituzione pubblica (**Figura 5.1**).

Figura 5.1 - Caratteristiche dei rispondenti



Di seguito i risultati della *consensus*, espressi come percentuale degli intervistati che hanno valutato ogni elemento come 1 o 2 (disaccordo) o come 3, 4 o 5 (accordo); si ricorda che, in base al *cut-off* individuato:

- Si considera raggiunto un consenso positivo in caso di accordo superiore al 66%
- È identificato come consenso negativo un disaccordo superiore al 66%
- Qualora la somma per i punteggi che indicano accordo/disaccordo sia inferiore al 66% si considera non raggiunto il consenso da parte della comunità dei votanti.

NB: si ricorda che nelle istruzioni per la votazione era richiesto di non votare gli *statement* relativi ad argomenti tecnici non di competenza del votante; per questo motivo per alcuni degli *item* il totale dei rispondenti è inferiore al numero dei soci ISPOR coinvolti nella *consensus*.

A seguito dell'analisi dei risultati il GdL ha deciso di non ricorrere ad una seconda votazione, considerando le aree di non consenso emerse come rispondenti allo scenario attuale e alle questioni tuttora aperte nella comunità scientifica.

Sezione E Dossier AIFA

1. Ritengo che nella sezione E del Dossier di Prezzo e Rimborso AIFA sia necessario						
	1	2	3	4	5	
1.1) Considerare i prezzi <i>ex-factory</i> al netto degli eventuali sconti temporanei del -5% -5%	5	6	17	13	28	69
	16%		84%			100%
1.2) Considerare i costi terapia calcolati sui dosaggi previsti da RCP anziché da Trial registrati	1	9	13	21	2	66
	15%		85%			100%
1.3) Considerare i prezzi coerentemente con quanto previsto nella Sezione D del Dossier (riportato al lordo delle riduzioni di legge)	6	2	11	18	30	67
	12%		88%			100%
1.4) Prevedere una fase di consultazione con gli uffici AIFA preliminare alla sottomissione per discutere gli aspetti tecnici dei modelli di BIM e Costo-efficacia	0	4	10	17	36	13
	6%		84%			100%

Nella votazione al primo *statement*, relativo alla sezione E del Dossier di Prezzo e Rimborso AIFA, è stato raggiunto un consenso positivo per tutti e quattro gli *item* sottoposti a votazione: si concorda quindi sull'opportunità di considerare i prezzi *ex-factory* al netto degli eventuali sconti temporanei -5% -5% (84%); sul considerare i costi terapia sulla base dei dosaggi previsti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e non dai trial registrati (85%) e sulla possibilità di prevedere una fase di consultazione con AIFA preliminarmente alla sottomissione in modo da discutere gli aspetti tecnici dei modelli BIM e di costo-efficacia (88%). Ampio consenso (94%), infine, rispetto all'opportunità di prevedere una fase di consultazione con AIFA preliminarmente alla sottomissione per discutere aspetti tecnici di modelli BIM e Costo-Effi-

cacia.

Sembra quindi chiara l'aspettativa della nostra società scientifica di avere una coerenza di valutazione dei costi farmacologici calcolati al netto degli sconti previsti per legge e basati da RCP. Molto forte anche la richiesta di una coerenza tra Sezione D e Sezione E del Dossier di P/R, che al momento prevede la richiesta di una stima del costo terapia con prezzi lordi nella Sezione D e con prezzi netti nella Sezione E. Inoltre, per la quasi totalità degli associati risulta molto importante la possibilità di avere un confronto diretto con l'AIFA nella fase di progettazione e sviluppo delle analisi economiche richieste, in modo tale da approssciare nel modo migliore la parte valutativa del farmaco in analisi.

Analisi di Impatto del Budget

2. Ritengo che l'Analisi di Impatto sul Budget						
	1	2	3	4	5	
2.1) Dovrebbe essere richiesta solo per la TN1 (Definizione Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati)	4	21	11	17	15	68
	37%		63%		100%	
2.2) Non dovrebbe mai essere richiesta	49	12	2	1	1	65
	94%		6%		100%	
2.3) Dovrebbe essere facoltativa per tutte le tipologie negoziali	3	0	1	1	8	13
	81%		19%		100%	
2.4) Dovrebbe essere richiesta solo per tipologie negoziali selezionate (TN1, TN2 - Medicinali e/o indicazioni già commercializzate, TN3 - Medicinali e/o indicazioni terapeutiche di principi attivi a brevetto scaduto o in scadenza)	0	1	4	2	6	13
	45%		55%		100%	

Il secondo *item* trattava la coerenza dell'analisi di impatto economico-finanziario richiesto dall'agenzia regolatoria nazionale. Pur non essendo il focus del lavoro, il GdL ha comunque ritenuto opportuno discutere tale argomento con gli associati. I risultati mostrano che se, da una parte, non si può pensare di escludere questa analisi per una corretta valutazione (Consenso assolutamente negativo su non dovrebbe essere mai considerato o facoltativo), dall'altra, i rispondenti sembrano divisi sulle tipologie negoziali in cui il BIM dovrebbe essere mandatorio. Difatti, considerare esclusivamente la tipologia negoziale TN1 (Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati) non raggiunge, anche se per poco, il target proposto (63% di consenso vs 66% di target richiesto), tuttavia neanche la possibilità di allargare anche alle tipologie TN2 e TN3 sembra essere la giusta opzione.

Valutazione farmaco-economica

3. Ritengo che la valutazione farmaco-economica						
	1	2	3	4	5	
3.1) Dovrebbe essere richiesta per le tipologie negoziali TN1, TN2 e TN3	6	21	21	14	6	68
	40%		60%		100%	
3.2) Dovrebbe essere richiesta per tutte le tipologie negoziali	29	23	14	1	1	67
	78%		22%		100%	
3.3) Dovrebbe essere obbligatoria solo per le tipologie negoziali TN1	2	17	16	10	22	67
	28%		72%		100%	
3.4) Dovrebbe essere facoltativa per tutte le tipologie negoziali	4	26	13	15	9	64
	45%		55%		100%	

Come emerso per la BIA, anche rispetto alla valutazione farmaco-economica i rispondenti hanno concordato circa la necessità di richiedere la valutazione solo per alcune tipologie negoziali (consenso negativo per *item* 3.2) non raggiungendo tuttavia un consenso se estenderle oltre le richieste proposte dalle Linee Guida AIFA (non consenso su *item* 3.1 e *item* 3.4). Il gruppo ha sostanzialmente validato quanto deciso dall'Agenzia regolatoria di considerare l'utilizzo della valutazione farmaco-economica per nuovi farmaci, farmaci orfani e nuove indicazioni terapeutiche (*item* 3.3).

4. Rispetto alla prospettiva dell'analisi farmaco-economica						
	1	2	3	4	5	
4.1) Ritengo corretto considerare solo la prospettiva del SSN	12	29	8	7	11	67
	61%		39%		100%	
4.2) Ritengo corretto considerare solo la prospettiva sociale	27	29	6	3	1	66
	85%		15%		100%	
4.3) Ritengo corretto considerare entrambe le prospettive	2	2	10	17	23	54
	7%		93%		100%	

Altro aspetto rilevante delle analisi farmaco-economiche riguarda la prospettiva dell'analisi da considerare all'interno dei modelli. Emerge come per la maggioranza dei votanti (93%) sia corretto considerare entrambe le prospettive, quella sociale e quella del SSN mentre l'utilizzo esclusivo di una delle due prospettive non rappresenta una soluzione praticabile.

5. Rispetto al comparatore nell'ambito di un'analisi farmaco-economica

	1	2	3	4	5	
5.1) Ritengo che la definizione di <i>Standard of Care</i> (SoC) prevista dalle Linee Guida AIFA post-consultazione non sia dettagliatamente definita	3	9	25	17	13	67
			18%	82%		100%
5.2) Credo sia necessario escludere dallo SoC i farmaci <i>off-label</i> /648 ed i farmaci destinati ad uso compassionevole	2	7	13	14	30	66
			14%	86%		100%
5.3) Ritengo sia strettamente necessario dare priorità allo SoC secondo le Linee Guida nazionali ed internazionali rispetto ai farmaci utilizzati nella pratica clinica	0	9	16	22	19	66
			14%	86%		100%

Tutti gli *item* relativi allo *statement* 5 hanno raggiunto un consenso positivo, emerge quindi l'accordo rispetto alla necessità di una definizione più chiara da parte dell'AIFA della SoC da considerare all'interno delle analisi economiche (*item* 5.1 82% consenso). Secondo gli associati, è necessario escludere dalla SoC i farmaci *off-label*/648 che non rappresentano una alternativa reale con cui comparare il prezzo di un farmaco con piena indicazione, attribuita dall'*European Medicines Agency* (EMA). Di contro, si ritiene strettamente necessario definire il comparatore secondo quanto definito dalle Linee Guida internazionali. Questo aspetto non rappresenta un punto chiave nel momento in cui si voglia valutare gli aspetti di costo-efficacia di un farmaco con nuova indicazione:

- 1) I dati di efficacia a disposizione di un farmaco con indicazione piena sono sicuramente differenti da farmaci utilizzati per uso compassionevole o *off-label*
- 2) I prezzi definiti per i comparatori non sono stati negoziati per l'indicazione per cui si richiede la rimborsabilità per cui si creerebbe un BIAS di fondo legato ad un utilizzo non appropriato
- 3) Si rischierebbe di non considerare l'innovatività legata agli sviluppi del farmaco per la specifica indicazione in analisi.

6. In merito al tasso di sconto in un'analisi di Valutazione Economica

	1	2	3	4	5	
6.1) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo sia ragionevole che il tasso di sconto da utilizzare nel caso-base sia del 3%	1	4	23	17	14	59
			0%	92%		100%
6.2) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che sia ragionevole considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base ma effettuando necessariamente un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5%	1	6	19	15	15	56
			12%	88%		100%
6.3) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che sia ragionevole considerare il tasso di sconto del 1,5% per i primi 10 anni e 3,5% per gli anni successivi	7	21	12	14	1	55
			51%	49%		100%
6.4) Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che il tasso di sconto si debba considerare un valore del 1,5% come caso-base	13	24	9	7	1	54
			69%	31%		100%

Il sesto *item* considerava un aspetto metodologico importante come l'utilizzo del tasso di sconto per i costi e gli *outcome* nelle simulazioni farmaco-economiche. Rispetto al tasso di sconto è emerso un ampio consenso positivo (92%) circa l'opportunità, qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, di considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base, effettuando necessariamente un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5% (88%). Questo è in linea con quanto già proposto dalle Linee Guida AIES e dalle *good practice* ISPOR. Viceversa, il gruppo si è espresso negativamente (69%) rispetto a un valore del 1,5% come caso base che sembrerebbe essere ritenuto troppo basso, mentre non è stato raggiunto un consenso rispetto all'ipotesi di considerare il tasso di sconto del 1,5% per i primi 10 anni e 3,5% per gli anni successivi. Anche se su quest'ultimo punto i rispondenti si sono divisi a metà e riteniamo opportuno continuare la discussione in futuro su questa possibilità.

9. In merito al modello utilizzato per la Valutazione Economica e per la BIA

	1	2	3	4	5	
9.1) Ritengo che il processo di calibrazione e convalida rispetto ai dati reali italiani disponibili sia assolutamente necessario	3	3	19	25	11	61
	10%		90%		100%	
9.2) Ritengo che il processo di valutazione e convalida debba essere sempre condiviso tra AIFA e azienda	1	3	25	23	9	61
	7%		93%		100%	
9.3) Ritengo che debba essere necessariamente reso disponibile in modalità elettronica e modificabile nei parametri chiave da parte del valutatore	3	9	25	10	14	61
	20%		80%		100%	
9.4) In mancanza di dati nazionali per la calibrazione e convalida rispetto ai dati reali è appropriato utilizzare dati provenienti da altri Paesi	2	8	16	18	16	60
	17%		83%		100%	

Il processo di validazione e convalida rispetto ai dati reali disponibile è ritenuto assolutamente necessario dalla maggior parte dei partecipanti (consenso positivo 90%) e deve, nell'opinione dei votanti, essere sempre condiviso tra AIFA e Azienda (93%). La modalità dovrebbe inoltre essere disponibile in formato elettronico, con la possibilità di modificare i parametri da parte del validatore (80%) e, in mancanza di dati italiani, dovrebbero essere utilizzabili dati provenienti da altri Paesi (83%). Ovviamente, anche questo aspetto metodologico è ampiamente dibattuto a livello nazionale, principalmente per la cronica mancanza di dati epidemiologici dettagliati e difficilmente stimabili per ottenere una calibrazione adeguata dei tracciati modellistici prodotti dai modelli di Valutazione Economica. La soluzione proposta rimane quella di poter utilizzare dati di altri Paesi che sono in grado di fornire dettagli maggiori sulla storia naturale di malattia.

Forte, anche in questo caso, il consenso sulla condivisione dei modelli tra AIFA e aziende e la richiesta di ottenere maggiori informazioni in fase di progettazione e sviluppo dell'analisi.

QALYs

7. Rispetto all'utilizzo dei QALYs come misura dell' <i>outcome</i> di salute						
	1	2	3	4	5	
7.1) Ritengo che sia adeguato e debbano essere richiesti in ogni caso	1	14	22	16	10	63
	24%		76%			100%
7.2) Ritengo che altre misure di efficacia siano preferibili in alcune circostanze	1	5	26	21	9	62
	10%		90%			100%
7.3) Credo che non debbano mai essere utilizzati a causa delle note criticità legate al loro utilizzo	23	35	0	2	1	61
	95%		5%			100%
7.4) Ritengo che debbano essere sempre presentati insieme ad altre misure di <i>outcome</i> , tra cui gli anni di vita guadagnati.	2	4	18	25	13	62
	16%		84%			100%

L'utilizzo dei QALYs è considerato adeguato dai rispondenti, tuttavia raggiunge il consenso positivo con un'ampia percentuale (90%) l'*item* relativo alla necessità di considerare misure di efficacia alternative in alcune circostanze, così come con alta percentuale (84%) si ritiene opportuno utilizzare i QALYs insieme ad altre misure di *outcome* (es: anni di vita guadagnati). L'utilizzo dei QALYs, oltre ad essere largamente diffuso come standard metodologico per la stima delle conseguenze sanitarie delle tecnologie sanitarie, rappresenta una misura determinante per l'identificazione degli impatti di un farmaco sulla salute dei pazienti. La possibilità di considerare non solo le conseguenze della malattia sugli anni di vita vissuti, ma anche come questa impatti sulla qualità di vita dei soggetti interessati, rappresenta l'aspetto preferibile nella prospettiva dei pazienti (Tool formativo EUPATI - Accademia Nazionale del Paziente Esperto). Questo rende i QALYs, come anche suggerito dall'AIFA, l'*outcome* di salute preferibile che, come suggerito dai nostri associati, dovrebbe essere accompagnato da ulteriori misure in grado di rafforzare le evidenze a disposizione dei decisori.

8. Rispetto ai metodi per la stima dei QALYs

	1	2	3	4	5	
8.1) Ritengo che le Linee Guida debbano identificare con maggior dettaglio i metodi ritenuti preferibili	0	2	19	20	18	59
	3%		97%		100%	
8.2) Ritengo che il questionario EQ-5D debba essere lo strumento elettivo per la stima della qualità della vita correlata alla salute (HRQL)	1	10	24	10	12	57
	19%		81%		100%	
8.3) Ritengo che l'utilizzo dei metodi diretti per la misurazione della qualità di vita (es. <i>standard gamble</i> , <i>time-trade-off</i> , ecc.) sia da preferire ai metodi indiretti basati su questionari generici sullo stato di salute	3	11	22	13	3	52
	27%		73%		100%	
8.4) Credo che la scelta del metodo più adeguato sia da valutare caso per caso e non sia possibile definirlo in modo tassativo a priori	4	5	21	17	10	57
	16%		84%		100%	

L'ottava domanda ha riguardato i metodi da utilizzare per la stima dei valori di utilità da considerare per il calcolo degli anni di vita aggiustati per la qualità. Rispetto a tali metodi, emerge un ampio consenso positivo relativo alla necessità di considerare il metodo elettivo in funzione del caso specifico (84%), oltre alla necessità che le LG identifichino con maggiore chiarezza quali metodi sono da considerarsi preferibili (97%). Allo stesso tempo, relativamente alla qualità di vita, si ritiene in generale preferibile l'utilizzo di metodi diretti (73%), indicando il questionario EQ-5D quale strumento elettivo nel caso della HRQL (81%).

Valutazione dell'efficacia comparativa nei modelli di Valutazione Economica.

10. In merito alla valutazione dell'efficacia comparativa nei modelli di Valutazione Economica

	1	2	3	4	5	
10.1) Ritengo che le Linee Guida debbano approfondire questo aspetto e chiarire quali metodi sono preferiti ed accettati per la valutazione comparativa dell'efficacia nella conduzione di una corretta Valutazione Economica	1	1	5	4	1	12
	3%		97%		100%	
10.2) In mancanza di dati derivanti da studi clinici di confronto diretto tra i comparatori dell'analisi di Valutazione Economica, ritengo che il confronto indiretto con metodi statistici scientificamente accettati sia lo standard da considerare	1	2	4	2	4	12
	3%		97%		100%	
10.3) Ritengo che il confronto indiretto con tecniche meta-analitiche rappresenti un metodo adeguato per la conduzione di una corretta Valutazione Economica	1	2	7	4	2	12
	5%		75%		100%	

Sul tema della valutazione dell'efficacia comparativa nei modelli di Valutazione Economica i 3 *item* sottoposti a votazione hanno raggiunto un consenso positivo del 95% e 97%: si ritiene quindi che le Linee Guida AIFA debbano approfondire e chiarire quali siano i metodi preferibili e accettati per la valutazione comparativa e che, in mancanza di dati derivanti da studi clinici di confronto diretto, lo standard da considerare sia il confronto indiretto con metodi statistici scientificamente accettati. Questo punto pone l'accento su un aspetto metodologico di rilievo, che influenza notevolmente i risultati in termini di costo-efficacia. Per questa ragione gli associati di ISPOR Italy Rome Chapter considerano opportuno un chiarimento metodologico su come e quando utilizzare i confronti indiretti. Viene richiesto all'Agenzia regolatoria di chiarire le preferenze metodologiche e fornire gli approcci statistici da seguire in mancanza di confronti diretti con la SoC utilizzata a livello nazionale.

Altri aspetti della Valutazione Economica

11. In merito ad altri aspetti tecnici delle Valutazioni Economiche in ambito regolatorio						
	1	2	3	4	5	
11.1) Ritengo che l'AIFA debba definire la disponibilità a pagare per QALY guadagnato per la definizione di costo-efficacia di un farmaco	2	12	12	14	22	62
		23%	77%	100%		
11.2) Ritengo che l'AIFA debba considerare differenti livelli di disponibilità a pagare in considerazione delle differenti tipologie di farmaci	0	7	13	20	24	64
		11%	89%	100%		
11.3) Ritengo che, in Italia, istituzioni e comunità scientifica debbano avviare una riflessione congiunta sui metodi più appropriati per la definizione di un <i>threshold</i> di costo-efficacia (rappresentazione in base a costo opportunità delle risorse, sulla base di <i>threshold</i> approvati nel passato):	1	8	12	15	27	63
		14%	86%	100%		
11.4) In mancanza di dati derivanti da studi clinici di confronto diretto tra i comparatori dell'analisi di Valutazione Economica, ritengo che il confronto indiretto con metodi statistici scientificamente accettati sia lo standard da considerare	2	10	8	13	28	61
		20%	80%	100%		

L'ultimo *statement*, relativo ad altri aspetti tecnici, ha visto il panel dei rispondenti raggiungere un consenso positivo per tutti gli *item*: è opinione del gruppo che AIFA dovrebbe rendere pubblici i risultati delle Valutazioni Economiche e della conseguente istruttoria tecnica. Per il panel, inoltre, AIFA dovrebbe definire la disponibilità a pagare per QALY guadagnato per la definizione di costo efficacia di un farmaco e considerare differenti livelli di disponibilità a pagare in funzione delle differenti tipologie di farmaci.

Quest'ultimo *statement* è sicuramente di primaria importanza ed è un forte richiamo alla trasparenza della valutazione, alla credibilità dell'utilizzo delle Valutazioni Economiche ed alla capacità dell'intera comunità scientifica di quantificare il valore di una tecnologia sanitaria.

5.6 • Le proposte del gruppo ISPOR

Sezione e Dossier AIFA	Analisi di impatto del budget	Valutazione farmaco economica	Analisi farmaco economica	QALYs	Valutazione efficace comparativa	Altri aspetti tecnici
<ul style="list-style-type: none"> ● Considerare i prezzi ex-factory al netto degli eventuali sconti temporanei del -5% -5% ● Considerare i prezzi coerentemente con quanto previsto nella Sezione D del Dossier (riportato al lordo delle riduzioni di legge) ● Considerare i costi terapia calcolati sui dosaggi previsti da RCP anziché da Trial registrati ● Consultazione con gli uffici AIFA preliminare alla sottomissione per discutere gli aspetti tecnici dei modelli di BIM e Costo-efficacia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dovrebbe essere richiesta per specifiche tipologie negoziali ● Il processo di calibrazione e convalida rispetto ai dati reali italiani disponibili è necessario e dovrebbe essere sempre condiviso tra Aifa e azienda ● Il modello da utilizzare per la calibrazione e convalida dovrebbe essere maggiormente definito dall'AIFA ● In mancanza di dati nazionali per la calibrazione e convalida è appropriato utilizzare dati provenienti da altri Paesi ● È corretto fornire i modelli all'agenzia per una maggiore trasparenza 	<ul style="list-style-type: none"> ● Deve includere sia la prospettiva del SSN che quella sociale ● La definizione di <i>Standard of Care</i> (SoC) prevista dalle Linee Guida AIFA post-consultazione non è sufficientemente definita ● È necessario escludere dalla SoC i farmaci <i>off-label/648</i> ed i farmaci destinati ad uso compassionevole ● È strettamente necessario dare priorità allo SoC secondo le LG nazionali ed internazionali rispetto ai farmaci utilizzati nella pratica ● Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, è ragionevole considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base effettuando un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dovrebbero essere sempre presentati insieme ad altre misure di outcome, tra cui gli anni di vita guadagnati, in funzione del caso specifico ● Le LG dovrebbero identificare con maggior dettaglio i metodi ritenuti preferibili per la stima delle utilità necessarie per il calcolo dei QALYs ● Il questionario EQ-5D dovrebbe essere lo strumento elettivo per la stima della qualità della vita correlata alla salute (HRQL) ● L'utilizzo dei metodi diretti per la misurazione della qualità di vita (es. standard gamble, time-trade-off, ecc.) è da preferire ai metodi indiretti basati su questionari generici sullo stato di salute. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Le LG devono chiarire quali metodi sono accettati per la valutazione comparativa dell'efficacia nella conduzione di una corretta Valutazione Economica ● In mancanza di dati derivanti da studi clinici di confronto diretto tra i comparatori dell'analisi di Valutazione Economica, il confronto indiretto con metodi statistici scientificamente accettati è lo standard da considerare ● Il confronto indiretto con tecniche meta-analitiche è un metodo adeguato per una corretta Valutazione Economica 	<ul style="list-style-type: none"> ● AIFA dovrebbe definire la disponibilità a pagare per QALY guadagnato per la definizione di costo-efficacia di un farmaco ● AIFA dovrebbe considerare differenti livelli di disponibilità a pagare in considerazione delle differenti tipologie di farmaci e dei risultati dell'analisi di <i>Budget Impact</i> ● AIFA dovrebbe rendere pubblici i risultati delle Valutazioni Economiche e della conseguente istruttoria tecnica al fine di rendere trasparente la valutazione anche per le conseguenti valutazioni regionali 	

5.7 • Conclusioni

Attraverso il questionario proposto il GdL ha inteso sollecitare una riflessione negli associati ISPOR in merito ad alcune delle questioni aperte che caratterizzano l'attuale scenario relativo alle Valutazioni Economiche in ambito sanitario.

L'obiettivo, come detto in apertura, è quello di avviare un processo teso ad individuare soluzioni metodologiche condivise per proseguire il percorso virtuoso avviato da AIFA con l'introduzione delle nuove Linee Guida.

Le indicazioni emerse dalla *consensus* rappresentano un primo tentativo in questa direzione, individuando le possibili *best practices* da attuare nella realizzazione della valutazione farmaco-economica nel contesto sanitario italiano.

Gli associati hanno espresso chiaramente un consenso generale rispetto a quanto proposto dalle Linee Guida nazionali per la compilazione della sezione E del Dossier di Prezzo e Rimborso. Difatti, la quasi totalità degli aspetti metodologici di maggior rilievo per lo sviluppo di una analisi di costo-efficacia vengono affrontati dall'Agenzia regolatoria nazionale e sono coerenti con la principale letteratura nazionale ed internazionale. Restano da definire alcune sfaccettature tecniche che meritano un approfondimento come: la necessità di essere coerenti con le richieste effettuate nella sezione D (prezzi al lordo degli sconti previsti per legge vs prezzi al netto richiesti nella sezione E), una maggior chiarezza nella definizione del comparatore da utilizzare nel caso-base della Valutazione Economica, un dettaglio maggiore sui metodi preferiti dall'Agenzia per la stima delle utilità e dell'efficacia comparativa indiretta e, soprattutto, la possibilità di confrontarsi con l'AIFA sia in una fase pre- che post-negoziazione.

BIBLIOGRAFIA • CAPITOLO 5

- Giannarou L, Zervas E. Using Delphi technique to build consensus in practice. *Int J Bus Sci Appl Manage*. 2014;9:65-82.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32:1008-15.
- Walker A, Selfe J. The Delphi method: a useful tool for the allied health researcher. *Br J Therapy and Rehabilitation*. 1996;3:677-81.

Conclusioni del volume

Il lungo percorso valutativo di questo volume ha fatto emergere molteplici aspetti dell'utilizzo delle Valutazioni Economiche all'interno dei processi regolatori europei. Nei 5 capitoli sviluppati dagli associati di ISPOR Italy Rome Chapter abbiamo tentato di rispondere alle altrettante 5 domande poste all'inizio del volume:

- 1)** Le Valutazioni Economiche ricoprono ormai un ruolo centrale in tutti i Paesi sviluppati e vengono richieste in maniera mandatoria laddove si voglia dimostrare il valore di una nuova tecnologia sanitaria. Le metodologie e le assunzioni richieste dalle Agenzie regolatorie analizzate sono sostanzialmente sovrapponibili e si differenziano essenzialmente per il livello di dettaglio delle Linee Guida. Poche differenze persistono in termini di tassi di sconto utilizzati per la valutazione dei costi e degli *outcome* di salute ed in riferimento alla richiesta di produrre analisi anche nella prospettiva sociale;
- 2)** Il ruolo delle Valutazioni Economiche in Italia è drasticamente cambiato rispetto alle prime fasi valutative dell'AIFA. Si è passati dal ritenere la Valutazione Economica consigliata (Delibera CIPE 2001) e raramente presa in considerazione, ad una analisi obbligatoria da produrre con caratteristiche tecniche ben definite da dettagliate Linee Guida. La richiesta di fornire anche i modelli economici nel formato originale di sviluppo rappresenta la conferma che la fase valutativa dell'istruttoria CPR viene ormai effettuata con un livello tecnico adeguato alla principale letteratura scientifica riferita a queste tecniche di analisi.
- 3)** L'Italia è ormai all'avanguardia in Europa rispetto alle richieste tecniche ed al dettaglio di informazioni richieste alle Aziende Farmaceutiche riguardo lo sviluppo dei modelli farmaco economici. Permane tuttavia una mancanza di restituzione trasparente del processo valutativo su queste analisi. Su questo l'Agenzia sta già lavorando attraverso la pubblicazione dei report periodici sulle Valutazioni Economiche sottomesse in AIFA (<https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>) e fornendo in alcuni casi dei report tecnico-scientifici per alcune specialità medicinali di particolare rilevanza (<https://www.aifa.gov.it/report-tecnico-scientifici>). Rimane ancora molto da fare in termini di trasparenza ma sicuramente è un notevole passo avanti rispetto ad un decennio fa.
- 4)** La possibilità di revisionare da parte della comunità scientifica la linea guida a supporto della compilazione del Dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità si è rivelata una scelta vincente da parte dell'AIFA. Molti dei commenti sulla sezione E del documento dell'Agenzia regolatoria facevano riferimento alla mancanza di una obbligatorietà della presentazione di tale analisi, anche solo per le nuove indicazioni terapeutiche, facendo cadere questo approccio ancora una volta nel limbo del "suggerite". Altre critiche hanno riguardato la mancanza di riferimenti bibliografici alle Linee Guida tecniche ed alla vaghezza di alcune informazioni richieste. A questi punti l'agenzia ha posto rimedio nel documento entrato in vigore a marzo 2021, considerando obbligatorie le Valutazioni Economiche per la TN1 e inserendo nell'appendice metodologica un maggior livello di dettaglio sia sulle Linee Guida scientifiche che su ulteriori aspetti tecnici da seguire per la compilazione del Dossier.

5) ISPOR Italy Rome Chapter, a fronte di una *survey* sviluppata e condotta dai suoi associati, considera le nuove Linee Guida AIFA per la stesura delle valutazioni farmaco-economiche un approccio coerente con le principali Linee Guida internazionali e nazionali. Concorda con i principali aspetti tecnici riferiti al corretto sviluppo delle analisi farmaco-economiche (tasso di sconto, uso dei QALYs, calibrazione del modello, prospettiva dell'analisi e valutazione dei costi), ma ritiene opportuno un maggior confronto pubblico-privato nella fase di valutazione delle analisi prodotte. Il confronto viene richiesto sia in fase di sviluppo e produzione dei modelli (consultazioni *pre-submission* o pre-negoziazione), sia nelle fasi successive alla chiusura della negoziazione (report valutativi dell'agenzia). Questo potrebbe migliorare sia la fase valutativa dell'agenzia (Dossier che rispecchino maggiormente quanto richiesto da AIFA) sia la fase di restituzione dei *feedback* alle aziende ed al pubblico (report valutativi post-negoziazione a prezzi negoziati).

In conclusione, questo documento ha tentato di creare una visione d'insieme del complesso mondo delle Valutazioni Economiche in modo da renderlo fruibile ad un ampio pubblico, cercando di fornire quegli elementi conoscitivi essenziali per gli attori del nostro Sistema Sanitario, così come per tutti coloro che iniziano ad interfacciarsi con la determinazione e valutazione del "valore" di un farmaco, o di una tecnologia sanitaria.

Il presente rapporto esprime esclusivamente il punto di vista di ISPOR Italy Rome Chapter e non necessariamente riflette la valutazione e/o i pareri degli enti pubblici o delle altre società scientifiche, a cui appartengono i componenti del gruppo di lavoro o dello Steering Committee, che hanno collegialmente contribuito alla redazione del presente documento.

