



**ISPOR**  
Italy-Rome Chapter

# ARCHETIPI PER LA VALUTAZIONE E NEGOZIAZIONE DEL PREZZO DEI FARMACI

**Draft Report per ISPOR Italy Rome Chapter**  
(6 Dicembre 2025)

# 1



**ISPOR**

Italy-Rome Chapter

# **ARCHETIPI PER LA VALUTAZIONE E NEGOZIAZIONE DEL PREZZO DEI FARMACI**

**Draft Report per ISPOR Italy Rome Chapter**

(6 Dicembre 2025)



# INDICE

<b>Indice</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduzione</b> .....	<b>4</b>
<b>1 • Revisione sistematica degli studi di correlazione tra Valore Terapeutico</b>	
<b>Aggiunto e Prezzo dei Farmaci</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1 • Introduzione ed obiettivo</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2 • Metodi</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.1 • Definizione della domanda di ricerca (PICO)</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.2 • Definizione dei criteri di inclusione</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.3 • Criteri di esclusione</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.4 • Strategia di ricerca</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2.5 • Selezione degli studi</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2.6 • Estrazione dei dati</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3 • Risultati</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3.1 • Analisi descrittiva sugli studi analizzati</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3.2 • Correlazione VTA-prezzo</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3.3 • Altre componenti considerate negli studi</b> .....	<b>13</b>
<b>1.3.4 • Discussione</b> .....	<b>19</b>
<b>2 • Value-based pricing: cosa fanno gli altri paesi</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 • Obiettivo</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2 • Metodologia</b> .....	<b>21</b>
<b>2.3 • Francia</b> .....	<b>23</b>
<b>2.3.1 • Processo di P&amp;R</b> .....	<b>23</b>
<b>2.3.2 • Framework valutativo</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3.3 • Framework valutativo e prezzo</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3.4 • Accordi negoziali</b> .....	<b>25</b>
<b>2.4 • Germania</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4.1 • Processo di P&amp;R</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4.2 • Framework valutativo</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4.3 • Framework valutativo e prezzo</b> .....	<b>28</b>
<b>2.4.4 • Accordi negoziali</b> .....	<b>28</b>

<b>2.5 • Spagna</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5.1 • Processo di P&amp;R</b> .....	29
<b>2.5.2 • Framework valutativo</b> .....	29
<b>2.5.2 • Framework valutativo e prezzo</b> .....	30
<b>2.5.3 • Accordi negoziali</b> .....	30
<b>2.5.4 • Nuova regolamentazione del P&amp;R</b> .....	31
<b>2.6 • Archetipi e deviazioni sistematiche</b> .....	<b>32</b>
<b>2.7 • Confronto dei modelli di P&amp;R</b> .....	<b>33</b>
<b>3 • Archetipi di valutazione e negoziazione di P&amp;R</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1 • Introduzione</b> .....	<b>35</b>
<b>3.2 • Metodo</b> .....	<b>36</b>
<b>3.2.1 • Definizione operativa di “archetipo negoziale”</b> .....	36
<b>3.2.2 • Variabili valutative e negoziali</b> .....	36
<b>3.2.3 • Identificazione delle variabili prioritarie</b> .....	37
<b>3.2.4 • Esiti negoziali</b> .....	37
<b>3.2.5 • Ulteriori elementi: innovatività e <i>fast-track</i></b> .....	38
<b>3.3 • Risultati</b> .....	<b>39</b>
<b>3.3.1 • Rappresentazione degli archetipi</b> .....	39
<b>3.3.2 • Gli archetipi per Orphan Drug e Nuova indicazione <i>first in class</i></b> .....	41
<b>3.3.3 • Gli archetipi per Estensione d’indicazione e Nuova molecola                 non <i>first in class</i></b> .....	43
<b>3.4 • Conclusioni</b> .....	<b>45</b>
<b>Acronimi</b> .....	<b>48</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>51</b>

# INTRODUZIONE



## INTRODUZIONE

Il presente documento illustra i risultati di un lavoro di gruppo finalizzato alla identificazione e costruzione di un sistema strutturato di valutazione e negoziazione dei prezzi in Italia. L'obiettivo non è quello di identificare categorie distinte di processi valutativi e negoziali, ma di individuare archetipi che prevedano, nell'ambito di un *framework* comune ispirato alla logica multi-criterio, (i) una prioritizzazione differenziata delle componenti di valore; (ii) una identificazione di soluzioni negoziali coerenti con tali priorità.

Il primo capitolo si concentra sul dominio chiave di un approccio *value-based* al prezzo, rappresentato dal Valore Terapeutico Aggiunto (VTA) e sulle evidenze di letteratura in merito al peso che tale dominio ha sui prezzi. Emerge come tale correlazione (i) sia piuttosto debole, con l'eccezione della Germania, caratterizzata da un approccio rigido nella valutazione delle evidenze e da un collegamento molto stretto tra VTA e prezzo; (ii) siano spesso altri i domini (ad esempio, dimensione della popolazione *target*) a fare da *driver* alla negoziazione di prezzo.

Il secondo capitolo analizza il sistema di valutazione e negoziazione del prezzo e rimborso (P&R) nei principali paesi europei in cui la costo-efficacia rappresenta solo uno degli elementi negoziali e non sono previste soglie al Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER) (Francia, Germania, Spagna). Emerge (i) una tendenza comune ad adottare, almeno formalmente, sistemi di *pricing value-based*, con una maggiore (Francia e Germania) o minore (Spagna) strutturazione degli esiti della valutazione del valore terapeutico ed una generale bassa trasparenza sulla conversione del valore in prezzo; (iii) l'assenza di archetipi valutativi e negoziali e la presenza piuttosto di deviazioni specifiche al modello di P&R.

Il terzo capitolo entra nel merito della proposta per l'Italia, in assenza di benchmark a livello europeo. Tale proposta si caratterizza per:

- il riferimento a tipologie negoziali già previste nel Dossier di P&R: nuove entità terapeutica, con distinzione effettuata dal Gruppo di Lavoro (GdL) tra farmaco *first-in-class* e non *first-in-class*, farmaco orfano, estensione di indicazioni;
- l'individuazione di variabili-chiave del processo valutativo / negoziale: *unmet need*, valore terapeutico aggiunto, qualità delle evidenze, alternative disponibili, certezza della popolazione *target* e impatto epidemiologico;
- un processo che, a partire da scenari diversi per tipologia negoziale, identifica le variabili chiave di valutazione e le collega a esiti negoziali prevedibili, configurando così diversi archetipi negoziali: premio di prezzo / *parity price* / sconto rispetto allo Standard of Care (SoC); applicazione di un Managed Entry Agreement (MEA); durata del contratto.

In quest'ottica gli archetipi forniscono una mappa per rendere più prevedibili i processi, migliorare la coerenza degli esiti e accelerare le tempistiche.

Il presente *Draft Document* verrà discusso nel corso dell' XI Congresso Nazionale di Ispor Italy Rome Chapter il 10 ed 11 Dicembre 2025. A partire dalla discussione nel corso di tale evento ed eventuali ulteriori feedback al documento, verrà redatto il documento finale.

Il documento è frutto di un lavoro collettivo coordinato da Claudio Jommi (Università del Piemonte Orientale) e Andrea Pierini (Roche).

La Prima Sezione (Revisione sistematica degli studi di correlazione tra valore terapeutico aggiunto e prezzo dei farmaci) è stata curata da Matteo Ferrario (Roche, coordinatore del GdL), Nanda Servoli (Leo Pharma), Ludovica Siviero (Servier), Clara Trimarchi (Sanofi).

La Seconda Sezione (*Value-based pricing: cosa fanno gli altri paesi*) è stata curata da Andea Torriani (More Than Access, coordinatore del GdL), Emanuele Caterina (Shionogi), Luisa Cirillo (AstraZeneca), Andrea Mantovani (Alira Health), Nazario Martino (Alira Health), Carolina Moreno (Cencora Pharmalex), Anna Romeo (AIFA).

La Terza Sezione (Archetipi di valutazione e negoziazione di P&R) è stata curata da Elisabetta Schirolli (Pfizer, coordinatrice del GdL), Giovanni Bellini (Eli Lilly), Guido Attilio Condorelli (Università degli Studi di Catania), Letizia Rossi (Intexo PLG), Antonia Tricarico (Bayer).



1

**REVISIONE SISTEMATICA  
DEGLI STUDI DI CORRELAZIONE  
TRA VALORE TERAPEUTICO  
AGGIUNTO E PREZZO  
DEI FARMACI**

# 1 • REVISIONE SISTEMATICA DEGLI STUDI DI CORRELAZIONE TRA VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO E PREZZO DEI FARMACI

## 1.1 • Introduzione ed obiettivo

Il *Value-based Pricing* (VBP), ovvero la determinazione dei prezzi basata sul valore, rappresenta un metodo consolidato per la fissazione dei prezzi nel mercato dei beni e servizi comuni. In linea di principio, il VBP stabilisce che il prezzo di una merce debba riflettere il valore che essa apporta all'acquirente, piuttosto che basarsi sui costi effettivi sostenuti, aumentati del margine di profitto atteso.

Nel contesto farmaceutico, l'applicazione del VBP implica che i prezzi applicati ai terzi paganti siano principalmente correlati al valore del farmaco (*value for money*), rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

Sebbene il VBP per i prodotti farmaceutici sia stato per anni ritenuto superiore rispetto ai metodi di determinazione dei prezzi basati sui costi sostenuti dalle imprese (*cost-plus method*), la sua traduzione in pratica varia notevolmente tra i paesi a causa di definizioni eterogenee del suo significato (cosa costituisce il valore?) e dei modelli per la sua conversione in prezzo (Jommi et al, 2020).

Da un punto di vista operativo, il VBP richiede che venga definito e adottato sistematicamente un quadro di valore (*value framework*). Ciò comporta l'identificazione, la misurazione (attraverso unità naturali come gli anni di vita guadagnati o misure categoriali come la scala di valore terapeutico aggiunto) e l'aggregazione dei componenti di valore rilevanti (come il bisogno insoddisfatto, la sopravvivenza o la qualità della vita). Successivamente, il valore aggregato deve essere convertito in un prezzo attraverso modelli specifici.

L'implementazione del VBP è stata applicata in base a due modelli principali:

- 1.** modelli diretti, in cui l'analisi di costo-efficacia integrata da soglie sull'ICER è un fattore determinante. Questo rende più facile comprendere se il VBP sia stato effettivamente implementato. L'Inghilterra ne è un esempio, dove il valore si basa sull'incremento degli anni di vita aggiustati per la qualità (Quality-Adjusted Life Years - QALY) ed il *value-for-money* è esplicitamente determinato dalle soglie di costo-efficacia;
- 2.** modelli indiretti multi-attributo, caratterizzati da una maggiore discrezionalità nell'integrazione dei diversi domini di valore. In questi modelli, le componenti del valore sono diversamente combinate, pur essendo valido il principio generale della necessità di un VTA per ottenere un premio di prezzo e l'analisi di costo-efficacia non è l'unico *driver* decisionale (come in Francia, Germania e Italia) (Jommi et al, 2020). In generale, per i paesi che si affidano a modelli indiretti multi-attributo, è difficile determinare se la fissazione dei prezzi sia guidata prevalentemente dal valore (*value-for-money*) o dall'impatto sul budget (sostenibilità) o da altri aspetti.

Con riferimento al secondo modello, per identificare in modo chiaro se e come il VBP sia applicato, è fondamentale l'esistenza di un collegamento predefinito e trasparente tra il valore (terapeutico) aggiunto e il premio di prezzo. Tale collegamento è in linea di principio esplicitato (cfr. Sezione

successiva) e la letteratura esistente fornisce analisi descrittive sulle normative che disciplinano la negoziazione dei prezzi, ma mancano evidenze sistematiche sulla reale implementazione, ovvero sulla effettiva correlazione tra valore (terapeutico) aggiunto e premio di prezzo. L'assenza di questa correlazione può indicare o che il valore è stato di fatto trascurato o che il suo effetto sui prezzi è "nascosto" da altri elementi più impattanti.

Il GdL si è proposto di colmare questa lacuna informativa, esaminando la letteratura per valutare la correlazione empirica tra il valore aggiunto dei farmaci e il prezzo loro assegnato nei diversi sistemi sanitari, al fine di fornire un'analisi approfondita sull'effettiva implementazione del VBP. Nello specifico, il presente studio mira a condurre una Revisione Sistemática della Letteratura (RSL) degli studi che hanno affrontato tale tema.

## 1.2 • Metodi

La metodologia ha seguito un protocollo predefinito per garantire la riproducibilità e la trasparenza.

### 1.2.1 • Definizione della domanda di ricerca (PICO)

- **Popolazione:** studi che analizzano tipologie di farmaci o la valutazione dei farmaci in uno specifico contesto geografico in modo ampio;
- **Intervento/Esposizione:** componenti del valore del farmaco (in particolare valore clinico aggiunto);
- **Comparatore:** non applicabile;
- **Outcome:** correlazione tra le componenti di valore aggiunto (nello specifico VTA) e prezzo.

### 1.2.2 • Definizione dei criteri di inclusione

- **Tipologia di studi:** studi quantitativi che, analizzando database regolatori e scientifici, applichino tecniche statistiche (es. analisi di associazione, analisi di regressione) per studiare la correlazione tra VTA e valore economico;
- **Lingua delle pubblicazioni:** inglese, italiano;
- **Periodo di tempo:** ultimi 10 anni (2015-2025);
- **Contesto geografico:** no limiti geografici; riferimento a Paesi con modelli multi-attributo.

### 1.2.3 • Criteri di esclusione

- Studi su farmaci specifici (es studi di costo-efficacia/utilità).

### 1.2.4 • Strategia di ricerca

- **Identificazione delle fonti di dati:** database bibliografici elettronici PubMed/MEDLINE.
- **Sviluppo di stringhe di ricerca:** utilizzo di parole chiave e termini MeSH/Emtree pertinenti a concetti chiave:  
*("added value[Title/Abstract]" OR "added benefit[Title/Abstract]" OR "added therapeutic benefit[Title/Abstract]" OR "added therapeutic value[Title/Abstract]" OR "clinical outcomes[Title/Ab-*

*stract]" OR "determinants[Title/Abstract]" OR "predictor[Title/Abstract]" AND ("correlation[Title/Abstract]" OR "regression[Title/Abstract]" AND ("pricing"[Title/Abstract] OR "price"[Title/Abstract])).*

### 1.2.5 • Selezione degli studi

- Screening dei titoli e degli *abstract*: due revisori indipendenti hanno esaminato i risultati della ricerca in base ai criteri di inclusione ed esclusione. Le discrepanze sono state risolte tramite discussione o con l'intervento di un terzo revisore.
- Valutazione del testo integrale: i testi completi degli studi potenzialmente rilevanti sono stati recuperati e valutati in modo indipendente dai due revisori applicando i criteri di inclusione ed esclusione. Anche in questa fase, le discrepanze sono state risolte tramite discussione o un terzo revisore.
- Ulteriori pubblicazioni sono state ricercate manualmente dalle referenze degli studi inclusi con l'approccio sopra descritto.

### 1.2.6 • Estrazione dei dati

Si riporta di seguito la tabella di estrazione dei dati:

**Tabella 1** • Format di estrazione dati degli studi

<b>ID / Codice</b>
<b>Riferimento bibliografico</b>
<b>Anno di pubblicazione</b>
<b>Paese/i di riferimento</b>
<b>Tipo di studio</b>
<b>Fonte dati utilizzata</b>
<b>Cluster/Scope di farmaci</b>
<b>Definizione di VTA</b>
<b>Altri componenti del valore considerati</b>
<b>Misura del pricing (o dato di costo)</b>
<b>Metodo analitico/statistico</b>
<b>Risultati principali</b>
<b>Conclusioni degli autori</b>
<b>Limiti dichiarati</b>
<b>Funding</b>

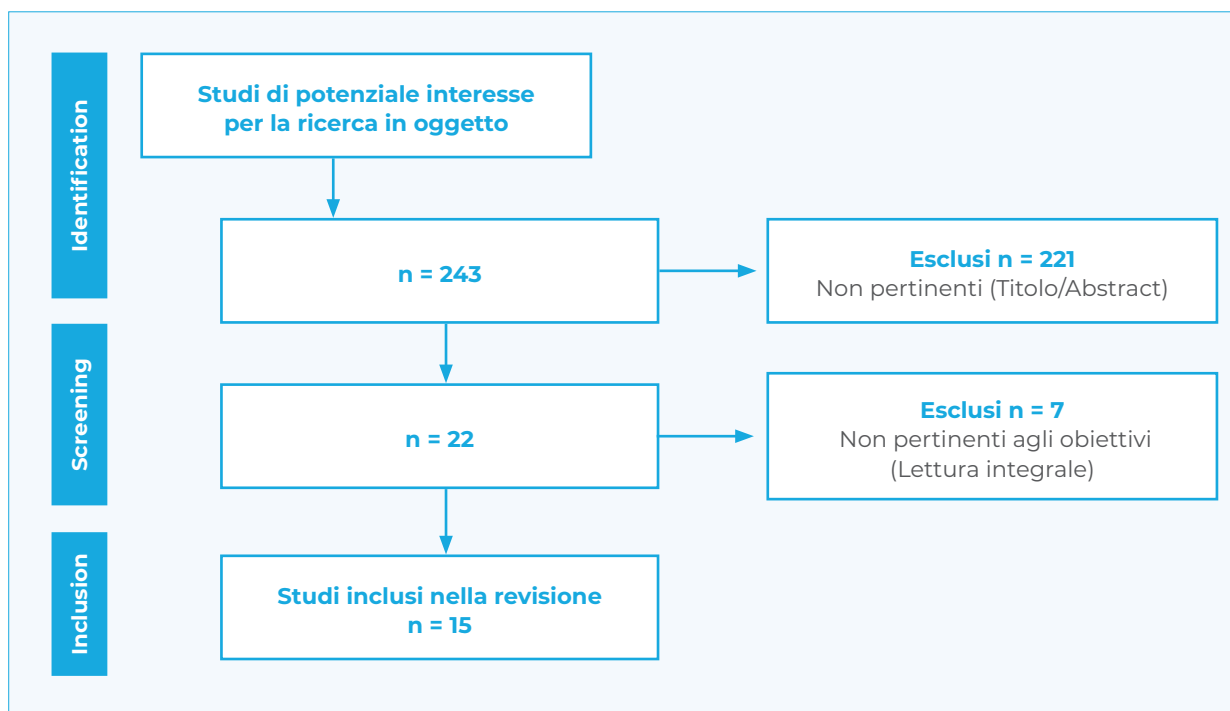
Due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente utilizzando il modulo standardizzato. Le discrepanze sono state risolte tramite discussione.

## 1.3 • Risultati

Sulla base della strategia di ricerca definita sono stati identificati 243 studi di potenziale interesse per la ricerca in oggetto.

Di questi 243 studi, ne sono stati selezionati 22 sulla base dell'analisi del titolo e degli abstract. A seguito di lettura integrale degli articoli e di discussione tra i 2 revisori, ulteriori 7 studi sono stati eliminati in quanto non pertinenti con gli obiettivi specifici della ricerca (**Grafico 1**).

**Grafico 1** • Diagramma di Flusso Prisma



La revisione ha pertanto incluso 15 studi pubblicati tra il 2015 e il 2022, condotti in vari Paesi tra cui Germania (4), Italia (4), Francia (3), USA (3), Giappone (2), Cina (1), Svizzera (1).

### 1.3.1 • Analisi descrittiva sugli studi analizzati

Tutti gli studi sono di natura retrospettiva basati su fonti dati che comprendono principalmente database regolatori, report HTA, fonti istituzionali e letteratura scientifica.

La ripartizione in termini cluster/tipologie di farmaci analizzare negli studi è stata la seguente:

- T9/15 studi focalizzati su cluster Oncologia;
- T3/15 studi focalizzati su cluster Orfani;
- T1/15 studi focalizzati su cluster Non Orfani;
- T1/15 studi focalizzato su Artrite Reumatoide;
- T1/15 studi senza focus specifico per cluster.

Il VTA è stato definito negli studi attraverso due metodologie:

**1. Valutazioni basate su outcome clinici (6/15 studi analizzati):**

- utilizzo di dati *hard endpoint* in ambito oncologico, come l'*Overall Survival (OS)*, il *Progression-Free Survival (PFS)*, e l'*Objective Response Rate (ORR)*;
- analisi di soglie minime di efficacia (es. ACR50 – *American College of Rheumatology*).

**2. Valutazioni basate su score di HTA/Società Scientifiche (9/15 studi analizzati):**

- punteggi specifici come l'*IAB (Incremental Added Benefit) score* e l'*Amélioration du service médical (ASMR)*, utilizzato dall'*Haute Autorité de Santé - HAS* in Francia;
- Til sistema di *added benefit* utilizzato da G-BA - *Gemeinsamer Bundesausschuss* (Germania);
- Til VTA valutato come lo status di innovatività (Italia);
- Tscale di valutazione del valore clinico come *ESMO-MCBS (European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale)* e *ASCO-VF (American Society of Clinical - Value Framework)*.

Nei due studi tedeschi il VTA è stato rappresentato sia come score di HTA sia nelle sue dimensioni individuali di effetto sulla mortalità, morbilità e qualità di vita.

La maggior parte degli studi (13/15) ha utilizzato misure di prezzo basate sul tempo di trattamento: prezzo al giorno, al mese, per ciclo terapeutico o per anno. In alcuni casi sono stati utilizzati prezzi *ex-factory*, in altri i prezzi netti, ovvero al netto degli sconti confidenziali.

Meno comuni sono altre metriche, tra cui:

- il differenziale tra il prezzo *ex factory* e il prezzo netto (1/15 studi);
- la percentuale di *premium price* (1/15 studi).

### 1.3.2 • Correlazione VTA-prezzo

Il risultato più significativo e ricorrente della SLR è la mancanza di una relazione chiara e sistematica tra il VTA e il prezzo dei farmaci.

La maggioranza degli studi indica una correlazione debole o completamente assente tra il VTA e il prezzo. Nove studi su 15 infatti ha evidenziato una mancata coerenza tra il beneficio clinico e il prezzo (Mailankody et al 2015; Vivot et al, 2017; Vokinger et al, 2020; Satoh et al, 2018; Zhang et al, 2022, Trotta et al, 2019; Villa et al, 2019, Worm et al, 2020, Mahlich et al 2018).

L'applicazione del *ranking* di VTA a tutti i farmaci per quali viene richiesta la rimborsabilità, come avviene in Francia, ha prodotto risultati deboli (4/15 studi). Una correlazione significativa tra VTA e prezzo è stata riscontrata solo in 2 studi su 15, entrambi riferiti alla Germania (Lauenroth et al, 2017; Gandjour et al, 2020). È interessante notare come la presenza di framework negoziali rigidi, come quello tedesco, sembra aumentare il livello di associazione tra VTA e prezzo. Questo suggerisce che la struttura HTA/negoziale influenzi direttamente l'allineamento tra valore clinico e prezzo.

Analizzando il cluster Oncologia, la tendenza generale è di una correlazione debole o assente. Alcuni studi basati su outcome clinici (PFS/OS) in USA (Mailankody et al, 2015), Giappone (Sato et al, 2018), Cina (Zhang et al, 2022) e Italia (Trotta et al, 2019) non hanno riscontrato alcuna correlazione. In altri studi questa correlazione esiste ma non è particolarmente forte: ad esempio, in Italia la associazione tra PFS e prezzo per episodio di cura (con prezzi netti) è presente (soprattutto come fattore esplicativo dei prezzi in analisi multivariata), ma piuttosto debole (Russo et al, 2021). Anche alcuni studi basati su score (ASCO VF, ESMO MCBS) in USA/Multi-paese (Vivot et al; 2017; Vokinger et, 2020) hanno mostrato una correlazione debole.

Una correlazione significativa è stata trovata solo:

- in Germania (Gandjour et al, 2020) utilizzando lo score G-BA;
- tra il punteggio ASCO e il prezzo mensile in Francia (Vokinger et al, 2020).

Anche nel contesto dei Farmaci Orfani, la correlazione risulta debole o assente. In Germania (Worm et al, 2020), utilizzando lo score G-BA, non è stata rilevata alcuna correlazione. A commento di questo dato va però ricordato che in Germania vige la presunzione di valore aggiunto per i farmaci orfani sotto la soglia dei 30 milioni di Euro annui (il *rating* non può essere “nessun valore aggiunto” o “valore aggiunto inferiore” per questi farmaci) e pertanto questo elemento può avere influito sui risultati ottenuti. In Italia (Jommi et al, 2021), la correlazione (usando ASMR) è risultata debole, significativa solo in analisi univariata, ma non in multivariata. In Francia (Korchagina et al, 2017), utilizzando l'ASMR come metrica, l'analisi univariata non ha evidenziato risultati di correlazione significativi tra VTA e costo annuale ( $p=0,20$ ) raggiungendo però la soglia minima per procedere con l'analisi multivariata. In quest'ultima, un'associazione significativa è stata dimostrata tra costo annuale e ASMR score, così come per altre covariate analizzate, a sottolineare come la definizione del prezzo dei farmaci orfani sia un fenomeno multicriterio.

L'analisi specifica sugli studi italiani conferma la tendenza generale di correlazione assente/debole. Lo studio di Trotta e colleghi (Trotta et al, 2019) in Oncologia non ha riscontrato correlazione, considerando sia il prezzo *ex factory* sia quello netto. Lo studio di Villa e colleghi (Villa et al, 2019), che analizza lo Status di Innovatività su tutte le aree terapeutiche, non ha trovato correlazione tra il VTA ed il differenziale tra prezzo proposto dalle imprese e prezzo effettivamente negoziato (al netto di sconti ed effetti attesi degli accordi di rimborso condizionato). Gli studi di Jommi e colleghi (Jommi et al, 2021) e Russo e colleghi (Russo et al, 2021) hanno trovato correlazioni deboli, circoscritte a specifiche metriche (es. PFS associato al prezzo netto per episodio di cura in Russo et al, 2021) o analisi (correlazione parziale per gli orfani in Jommi et al, 2021).

### 1.3.3 • Altre componenti considerate negli studi

Alcuni studi hanno analizzato altre possibili determinanti dei prezzi ed il loro ruolo rispetto al VTA. La **tabella 2** sintetizza le evidenze raccolte.

**Tabella 2** • Fattori potenzialmente esplicativi dei differenziali di prezzo oltre al VTA (citati almeno 2 volte) (segue)

Fattore potenzialmente esplicativo	Frequenza di utilizzo	Studi di riferimento
<b>Dimensione della popolazione (Target / Prevalenza)</b>	6	Jommi et al (2021), Gandjour et al (2020), Worm et al (2020), Villa et al (2019), Korchagina et al (2017), Lauenroth et al (2017)
<b>Area Terapeutica/ Classe ATC</b>	5	Jommi et al (2021), Gandjour et al (2020), Worm F et al (2020), Korchagina et al (2017), Lauenroth et al (2017)
<b>Caratteristiche del Comparatore/ Terapie Alternative/ Costo del Comparatore</b>	4	Gandjour A et al (2020), Worm F et al (2020), Lauenroth et al (2017), Korchagina et al (2017)
<b>Qualità dell'Evidenza</b>	3	Jommi et al (2021), Korchagina et al (2017), Russo et al (2021)
<b>Tipo di MEA /Registro/ Sconto Confidenziale</b>	2	Villa et al (2019), Russo et al (2021)
<b>Eventi Avversi (AE)/ Sicurezza</b>	2	Gandjour et al (2020), Lauenroth et al (2017)
<b>Presenza generici</b>	2	Lauenroth et al (2017), Mahlich et al (2018)
<b>Status di Orfano (OD)</b>	2	Villa et al (2019), Russo et al (2021)
<b>Spesa Prevista/ Impatto sul Budget</b>	2	Worm et al (2020), Villa et al (2019)
<b>Prezzi in altri Paesi UE</b>	2	Worm et al (2020), Lauenroth et al (2017)

Il tema della prevalenza/dimensione della popolazione *target*, oltre che essere la variabile più ricorrente negli studi, è risultato essere spesso inversamente associato in modo significativo all'aumento del prezzo.

Altri fattori significativamente associati ad una riduzione dei prezzi sono stati l'implementazione di un registro di monitoraggio, la negoziazione di accordi MEA di tipo finanziario, il livello di spesa attesa.

In alcuni studi sono risultati positivamente associati all'aumento dei prezzi la presenza di un comparatore esclusivamente generico, i prezzi in altri Paesi europei, l'area terapeutica, l'assenza di alternative terapeutiche.

Il tema degli eventi avversi è risultato essere controverso in quanto in uno studio il beneficio sulla riduzione di eventi avversi è risultato positivamente associato ad un premio di prezzo mentre in un altro studio l'associazione positiva si è osservata in caso di aumento di eventi avversi.

Si riporta di seguito la tabella di sintesi con le informazioni principali raccolte per ciascuno studio (**Tabella 3**).

**Tabella 3 •** Studi selezionati nella SLR (segue)

Riferimento bibliografico	Anno	Paese	Cluster farmacologico	VTA	Altre componenti considerate	Pricing (misura e tipologia)	Correlazione significativa VTA /prezzo	Correlazione significativa altre componenti /prezzo
<b>Mailankody et al</b>	2015	USA	Oncologia	Outcome clinici (PFS /OS)	No	Annuale	No	n.d.
<b>Lauenroth et al</b>	2017	Germania	Farmaci non orfani	Score added value (G-BA) Beneficio (mortalità, morbilità e qualità di vita)	Beneficio su eventi avversi, presenza generici, dimensione popolazione target, prezzi europei, presenza alternativa comparabile, area terapeutica	Annuale, % Premium price	Si (score G-BA) Si (mortalità, morbilità) No (qualità di vita)	Beneficio su eventi avversi, prezzi europei, comparatore generico, presenza alternativa comparabile
<b>Korchagina et al</b>	2017	Francia	Farmaci orfani	Score added value (IAB)	Gravità malattia, impatto sulla salute pubblica, disponibilità alternative terapeutiche, prevalenza, classe ATC, linee di trattamento, dimensione popolazione target, tipo di studio pivotale, tipo di comparatore, tipo di endpoint	Annuale	Debole (non statisticamente significativa in univariata, si in multivariata)	Analisi univariata: Disponibilità alternative terapeutiche, classe ATC, prevalenza Analisi multivariata: disponibilità alternative terapeutiche, classe ATC, tipo di comparatore

Riferimento bibliografico	Anno	Paese	Cluster farmacologico	VTA	Altre componenti considerate	Pricing (misura e tipologia)	Correlazione significativa VTA /prezzo	Correlazione significativa altre componenti /prezzo
<b>Vivot et al</b>	2017	USA	Oncologia	Score added value (ASMR, ESMO MCBS)	No	Mensile	No	N.A.
<b>Satoh et al</b>	2018	Giappone	Oncologia	Outcome clinici (PFS/OS)	No	Annuale	No	N.A.
<b>Mahlich et al</b>	2018	Giappone	Artrite Reumatoide	Outcome clinici (ACR 50)	Meccanismo d'azione, via somministrazione, presenza generici, concentrazione del mercato	Giornaliero	No	Meccanismo d'azione (biologici vs DMARD convenzionali)
<b>Trotta et al</b>	2019	Italia	Oncologia	Outcome clinici (PFS/OS/ORR)	No	Annuale	No (sia prezzo ex factory che netto)	n.d.
<b>Gandjour al</b>	2020	Germania	Oncologia	Score added value (G-BA) Effetto su mortalità, morbilità e qualità di vita	Costo comparatori, area terapeutica, eventi avversi, dimensione popolazione target, prevalenza di malattia	Annuale	Si (score G-BA) Si (mortalità)	Costo comparatori, dimensione popolazione target, eventi avversi

Riferimento bibliografico	Anno	Paese	Cluster farmacologico	VTA	Altre componenti considerate	Pricing (misura e tipologia)	Correlazione significativa VTA /prezzo	Correlazione significativa altre componenti /prezzo
<b>Worm et al</b>	2020	Germania	Farmaci orfani	Score added value (G-BA)	Costo comparatori, prezzo in altri Paesi UE, impatto sul budget, area terapeutica, gravità della malattia, setting pediatrico, dimensione popolazione target	Annuale	No	Area terapeutica, dimensione popolazione target, costo comparatori
<b>Vokinger et al</b>	2020	USA, Svizzera, Germania, Francia	Oncologia	Score added value (ASMR, ESMO MCBS)	No	Mensile	No (ad eccezione correlazione score ASCO-prezzo mensile in Francia)	n.d.
<b>Rodwin et al</b>	2021	Francia	Oncologia	Score added value (ASMR, ESMO MCBS)	No	Mensile	Debole	n.d.
<b>Jommi et al</b>	2021	Italia	Farmaci orfani	Score added value (ASMR)	Prevalenza, qualità delle evidenze, classe ATC, classe rimborso	Annuale	Debole (st statisticamente significativa in univariata, no in multivariata)	Prevalenza

Riferimento bibliografico	Anno	Paese	Cluster farmacologico	VTA	Altre componenti considerate	Pricing (misura e tipologia)	Correlazione significativa VTA /prezzo	Correlazione significativa altre componenti /prezzo
<b>Russo et al</b>	2021	Italia	Oncologia	Outcome clinici (PFS / OS)	Tipo di cancro (malattia oncologica/onco-ematologica), status orfano, numero di sottomissioni per ciascun farmaco oncologico, disponibilità di dati comparativi su PFS o OS, applicazione di sconti confidenziali, presenza di ulteriori MEA	Episodio di Cura	Debole (statisticamente significativo solo associazione PFS- prezzo per episodio di cura a prezzi netti)	Analisi univariata: tipo di cancro (onco-ematologico), designazione orfano, assenza dati comparativi (single arm)  Analisi multivariata: nessuna associazione
<b>Zhang et al</b>	2022	Cina	Oncologia	Outcome clinici (PFS / OS)	No	Giornaliero	No	n.d.

### 1.3.4 • Discussione

I risultati della presente revisione indicano una tendenza ricorrente nei diversi contesti sanitari analizzati: la mancanza di una relazione chiara e sistematica tra il VTA e il prezzo dei farmaci.

Il disallineamento è probabilmente attribuibile a diversi fattori:

- i processi negoziali sono multifattoriali e vi sono pesi eterogenei attribuiti alle diverse componenti del valore;
- margini di discrezionalità nella negoziazione del prezzo, spesso legati a considerazioni non esclusivamente legate al valore intrinseco;
- assenza di una metrica condivisa del VTA, che porti a confronti trasparenti e ripetibili tra farmaci e contesti.

L'eterogeneità osservata nella definizione e misurazione del VTA sottolinea la mancanza di armonizzazione tra i metodi usati nei diversi Paesi. Mentre alcuni sistemi (es. Francia con ASMR, ESMO-MCBS, Germania con AMNOG - *Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*) si basano su metriche semi-standardizzate, altri utilizzano tali metriche, ma solo per alcuni farmaci (es. in Italia il VTA viene valutato solo in caso di richiesta di innovatività) ed altri approcci più qualitativi o *proxy* indirette (raccomandazioni HTA).

Vanno citate alcune limitazioni negli studi esaminati nella revisione che riguardano principalmente la disponibilità e la qualità dei dati (campioni ridotti, completezza / non disponibilità dei dati), le metodologie di analisi, e l'utilizzo di prezzi di listino piuttosto che effettivi.

Molti studi si limitano inoltre a considerare esclusivamente specifici *outcome* clinici. Tuttavia, componenti non terapeutiche del valore (es. impatto sulla qualità di vita, severità della malattia, bisogno insoddisfatto, benefici sistemici, equità di accesso) potrebbero assumere crescente rilevanza, adottando approcci multi-dimensionali (es. MCDA - *Multi-Criteria Decision Analysis*) per valutare il valore complessivo del farmaco. In questo senso va segnalato come la presenza di *score* di agenzie HTA, come ad esempio avviene in Francia e Germania, riflettono maggiormente la logica multi-attributo di quanto non sia la valutazione del singolo *outcome* clinico. Era pertanto prevedibile trovare maggiore correlazione col prezzo nel caso di paesi che utilizzano *score* valutativi standardizzati.

La SLR ha confermato, nella maggior parte dei contesti analizzati a livello globale, una tendenza alla debolezza o assenza di correlazione tra il VTA ed il prezzo dei farmaci, anche in *cluster* ad alto valore come l'oncologia ed i farmaci orfani. L'allineamento tra VTA e prezzo sembra essere facilitato solo in presenza di meccanismi negoziali molto strutturati e/o rigidi.

Gli studi focalizzati sull'Italia, utilizzando diversi indicatori di VTA (*outcome* clinici, status di innovatività, l'ASMR francese non essendoci *ranking* di VTA per tutti i farmaci), rientrano nella categoria di correlazione assente / debole. Ciò rispecchia il fatto che l'Italia ha dimostrato di avere un *framework* valutativo e negoziale flessibile ma al contempo meno strutturato di altri paesi, rendendolo meno sistematico e riproducibile. Pur ritenendo che approcci eccessivamente rigidi difficilmente riescono a catturare la complessità di una dinamica negoziale e che un certo livello di flessibilità rappresenti dunque un elemento da preservare, i risultati della SLR rafforzano la percezione diffusa che possa essere utile definire alcuni principi di riferimento rispetto a quali elementi considerare ed in quali situazioni per la definizione del prezzo di un farmaco.

# 2

## VALUE-BASED PRICING: COSA FANNO GLI ALTRI PAESI



## 2 • VALUE-BASED PRICING: COSA FANNO GLI ALTRI PAESI

### 2.1 • Obiettivo

L'obiettivo del secondo GdL è stato di analizzare se nei tre maggiori paesi non basati in via prevalente sulla costo-efficacia e nei quali non è previsto un valore-soglia all'ICER (Francia, Germania, Spagna) (i) esista un unico percorso valutativo e negoziale o (ii) vengano definiti "archetipi" differenziati che aiutino a gestire tale percorso in termini di priorità delle evidenze sottomesse e di esito atteso o (iii) se rispetto al percorso valutativo negoziale vengano definiti elementi di deviazione in relazione a farmaci specifici.

In particolare, il GdL 2 si è posto un duplice obiettivo:

- identificare nell'analisi del processo valutativo e negoziale le componenti chiave del valore aggiunto di un farmaco e i meccanismi attraverso cui queste si traducono nella determinazione del prezzo;
- identificare la presenza di eventuali archetipi valutativi e negoziali differenziati o che rappresentino "una deviazione" dal *framework* generale.

Il capitolo include una sintesi strutturata dei tre sistemi analizzati, arricchita da un confronto trasversale e da possibili *take-home message* applicabili al contesto italiano.

### 2.2 • Metodologia

La ricerca si è articolata in quattro fasi:

1. raccolta strutturata delle informazioni nei vari paesi, tramite griglia condivisa (Tabella 4). Sono state privilegiate le informazioni provenienti da fonti normative ufficiali e da siti istituzionali dei Paesi considerati; ove tali dati risultassero incompleti o non pienamente dettagliati, essi sono stati integrati mediante consultazione della letteratura scientifica e della letteratura grigia pertinente;
2. analisi descrittiva del processo di P&R in Francia, Germania e Spagna: analisi di soggetti coinvolti e *framework* generale di valutazione e negoziazione; analisi delle modalità di valorizzazione del VTA a livello negoziale; identificazione di eventuali archetipi valutativi o di aree di deviazione rispetto al *framework* di riferimento;
3. focus su archetipi valutativi/negoziali o deviazioni rispetto al *framework* di base;
4. confronto sui modelli dei tre paesi, per evidenziare similarità, divergenze e *take-home message* applicabili al contesto italiano.

**Tabella 4** • Griglia condivisa per la raccolta armonizzata delle informazioni

Aree indagate	Francia	Germania	Spagna
<b>Flusso generale P&amp;R</b>			
<b>Autorità coinvolte nel Processo HTA</b>			
<b>Autorità coinvolte nel processo P&amp;R</b>			
<b>Trasparenza dei processi</b>			
<b>Modalità di interlocuzione tra Autorità e Azienda</b>			
<b>Sottomissione Dossier (tempi e modalità)</b>			
<b>Definizione e valutazione <i>place in therapy</i></b>			
<b>Definizione e valutazione comparatore/i</b>			
<b>Valutazione <i>unmet need</i></b>			
<b>Valutazione e valorizzazione VTA</b>			
<b>Ruolo dei modelli farmacoeconomici (costo-efficacia, budget impact)</b>			
<b>Modalità di valutazione processo HTA</b>			
<b>Modalità di valutazione processo P&amp;R</b>			
<b>Tempistiche procedurali HTA e P&amp;R</b>			
<b>Durata degli accordi negoziali</b>			
<b>Fondo/i a disposizione per i farmaci</b>			
<b>Tendenze di applicazione di MEA</b>			
<b>Analisi deviazioni da <i>framework</i> generale</b>			

## 2.3 • Francia

### 2.3.1 • Processo di P&R

In Francia, dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio (tramite procedura centralizzata (*European Medicines Agency - EMA*) o procedura nazionale (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM*), l'azienda per richiedere l'inserimento del farmaco nelle liste di rimborsabilità, deve sottomettere un dossier di P&R. Il dossier viene trasmesso ai Ministeri competenti, alla *Commission de la Transparence* (CT) della HAS e all'*Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie* (UNCAM). Il dossier è esaminato dai membri della CT con il supporto del Servizio di Valutazione dei Medicinali (SEM – *Service Évaluation des Médicaments*) della Direzione della Valutazione e dell'Accesso alla Valutazione (DEAI – *Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Évaluation*), e, se necessario, con il coinvolgimento di esperti esterni (HAS, 2025). La CT valuta il valore clinico del medicinale (SMR - *Service Médical Rendu*) e il valore aggiunto rispetto ai trattamenti esistenti (ASMR), tenendo conto, in termini generali, di fattori quali efficacia, sicurezza, gravità della patologia, *place in therapy* e impatto sulla salute pubblica.

In circostanze specifiche, descritte nelle seguenti sezioni, l'azienda è tenuta a presentare un dossier economico. In questo caso interviene il CEESP (*Comité d'Évaluation Économique et de Santé Publique*), un organismo interministeriale che opera sotto l'autorità dei Ministeri della Salute, della Sicurezza Sociale e dell'Economia, che valuta gli studi di costo-efficacia e l'impatto sulla salute pubblica. Il parere del CEESP non fissa il prezzo, ma fornisce un supporto tecnico che viene trasmesso al CEPS (*Comité Économique des Produits de Santé*), organismo interministeriale, responsabile della negoziazione del prezzo con l'azienda sulla base delle raccomandazioni della CT e del parere economico del CEESP.

Il prezzo finale dipende da:

- livello di ASMR;
- confronto con i prezzi dei comparatori;
- impatto sul budget;
- eventuali accordi di rimborso o *clawback*.

Il Ministro della Salute assume la decisione finale sul prezzo e sulla rimborsabilità del farmaco, tenendo conto delle raccomandazioni della CT, del parere economico del CEESP e del prezzo negoziato con il CEPS. Una volta conclusa la negoziazione, il prezzo concordato con l'azienda viene ufficialmente pubblicato nella Gazzetta Ufficiale.

Una volta fissato il prezzo, il farmaco viene inserito in una delle liste di medicinali rimborsabili (per uso ospedaliero o ambulatoriale), con una quota di copertura definita dall'assicurazione sanitaria nazionale. Le liste sono: i) lista farmacia, ii) lista ospedaliera, iii) *lista en Sus* e iv) *lista de Rétrocession*.

Il processo di negoziazione non è statico: rivalutazioni periodiche possono portare a riduzioni di prezzo o modifiche delle condizioni di rimborso.

### 2.3.2 • Framework valutativo

La valutazione del SMR prende in considerazione diversi fattori, tra cui l'efficacia del prodotto e i suoi effetti indesiderati, il ruolo all'interno della strategia terapeutica rispetto ad altre terapie disponibili, la gravità della patologia trattata, la natura preventiva, curativa o sintomatica del trattamento o del medicinale, e il beneficio complessivo per la salute pubblica (*Code de la Sécurité Sociale; Article L162-16-6*).

L'SMR è classificato in cinque livelli (essenziale, maggiore/importante, moderato, minore, insufficiente).

L'ASMR rappresenta il valore terapeutico (o diagnostico) aggiunto apportato da un farmaco, con riferimento sia all'efficacia sia al profilo di sicurezza rispetto alle alternative esistenti. L'ASMR viene classificato in cinque livelli: maggiore (ASMR livello I), importante (ASMR livello II), moderato (ASMR livello III), minore (ASMR livello IV), assente (ASMR V).

Il *framework* valutativo viene declinato in termini generali e non con riferimento a specifici archetipi/categorie di farmaci.

### 2.3.3 • Framework valutativo e prezzo

Come sopra specificato il prezzo viene negoziato tra impresa titolare dell'AIC e il CEPS, in coerenza con gli obiettivi di spesa sanitaria nazionale (Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie - ONDAM) (*Ministère de la Santé, 2025*). La valutazione del CEPS si basa su modalità e criteri descritti nell'Accordo Quadro, firmato nel 2021 e prorogato nel 2025, tra il CEPS e il Leem (*Les Entreprises du Médicament*) (*CEPS-Leem 2025*).

La negoziazione di prezzo si basa su (*Code de la Sécurité Sociale; Article L162-16-4*):

- ranking ASMR;
- prezzi di altri farmaci appartenenti allo stesso ambito terapeutico;
- volumi di vendita previsti o già registrati sul mercato francese;
- esiti della valutazione economica da parte del CEESP, prevista per farmaci con ASMR I-III e con un potenziale impatto rilevante sulla spesa sanitaria. In particolare, le Aziende sono tenute a sottomettere una valutazione di costo-efficacia se (HAS, 2024):
  - il prodotto interessato è un medicinale per terapie avanzate (ATMP) o
  - le vendite previste per il secondo anno di commercializzazione per l'indicazione oggetto della richiesta di rimborsabilità sono maggiori o uguali a 20 milioni di euro all'anno o
  - l'azienda dichiara che il farmaco ha un impatto organizzativo, sulle pratiche professionali o sulle condizioni di assistenza ai pazienti;
- per farmaci il cui fatturato previsionale nel secondo anno di commercializzazione è superiore a 50 milioni di euro analisi di impatto sul budget fornita dalla CEESP e al CEPS anche (*CEPS-Leem 2025*);
- condizioni attese e quelle effettivamente osservate di utilizzo del medicinale, ossia il modo in cui si prevede che il farmaco venga prescritto e impiegato nella pratica clinica e il modo in cui viene realmente utilizzato una volta sul mercato;
- sicurezza dell'approvvigionamento per il mercato francese, garantita dalla localizzazione dei siti produttivi.

Come sopra specificato, l'ASMR è uno dei criteri utilizzati per la negoziazione dei prezzi. Non esistono *ranking* di premio di prezzo in funzione dell'ASMR, ma delle regole più generali che prevedono (CEPS, 2024; CEPS-Leem, 2025):

- in caso di ASMR I, II o III, può essere riconosciuto un prezzo superiore rispetto al comparatore (*premium price*), giustificato dal VTA fornito dal nuovo trattamento. Inoltre, in casi specifici, possono essere concessi ulteriori vantaggi: se la nuova terapia si è dimostrata dominante rispetto alle alternative in termini di costo-efficacia, può essere richiesta una procedura accelerata; se la produzione del nuovo medicinale è effettuata in Francia, il prezzo di listino non può essere inferiore rispetto a quello praticato nei quattro mercati europei comparabili (Germania, Italia, Spagna, Regno Unito);
- in caso di ASMR IV, il prezzo viene determinato sulla base dell'equivalenza del costo-terapia del trattamento meno costoso;
- con un ASMR V, l'unico criterio che ne giustifica il rimborso è il vantaggio economico: il prezzo deve essere fissato a un livello inferiore rispetto al comparatore meno costoso nell'indicazione considerata, così da garantire un risparmio per il sistema sanitario.

### 2.3.4 • Accordi negoziali

I prezzi dei medicinali ammessi alla rimborsabilità sono stabiliti attraverso accordi negoziali tra il CEPS e le aziende farmaceutiche, con una durata massima di quattro anni. Nell'ultimo rapporto annuale disponibile, il CEPS individua i seguenti accordi negoziali per i farmaci con punteggio ASMR I, II, III e in alcuni casi IV (CEPS, 2024):

- clausola della prima confezione: è un meccanismo che assicura che lo sconto negoziato si applichi a tutte le confezioni vendute;
- clausole di prezzo-volume: applicate di frequente nel passato, il CEPS sta attualmente cercando di limitare il più possibile l'applicazione di questa tipologia di accordi, trasformandoli progressivamente in riduzioni di prezzo o clausole di prima confezione;
- clausole riguardanti il CTJ (*Cout de Traitement Journalier*), il dosaggio o la durata di trattamento. Sono clausole concepite per garantire la stabilità del costo netto del trattamento negoziato a fronte di diverse situazioni cliniche o delle variabilità del comportamento del medico prescrittore. Non sono destinate a essere attivate se la situazione di riferimento riflette accuratamente la pratica clinica del mondo reale. Sono complesse da implementare perché richiedono dati aggiuntivi oltre al semplice numero di unità vendute e di pazienti in trattamento. Nei casi in cui vengono applicate, l'accordo finanziario deve stabilire le modalità e i tempi di raccolta di queste informazioni aggiuntive;
- clausole di "buone pratiche": mirano a garantire che l'impatto economico del prodotto sia strettamente limitato all'ambito coperto al momento della registrazione. Possono basarsi su un tetto massimo di spesa annuale, oltre il quale l'azienda rimborsa integralmente le unità aggiuntive vendute, oppure sulla raccolta di informazioni specifiche relative all'indicazione o al paziente trattato (tramite l'utilizzo di database sanitari amministrativi, studi di coorte o l'istituzione di un registro dedicato). A tali clausole possono essere associati impegni specifici assunti dall'azienda in materia di promozione e informazione;
- clausole di *capping*: tali clausole prevedono la definizione di una soglia di fatturato in fase negoziale. Oltre a tale soglia, l'azienda è tenuta a restituire tramite *pay-back* l'intera quota eccedente;

- clausole di prestazione o di risultato: sono definiti nel nuovo accordo quadro come "contratti di gestione dell'incertezza" e basano l'importo del rimborso su un esito clinico individuale, presupponendo un meccanismo di raccolta dati affidabile con una frequenza annuale compatibile con il calcolo del rimborso e il processo di richiesta. Nonostante questi schemi siano contemplati, nel mercato francese sono predominanti accordi di natura finanziaria.

Questo sistema, sebbene complesso, garantisce un equilibrio tra accesso all'innovazione terapeutica, sostenibilità economica e trasparenza decisionale. Per le aziende farmaceutiche, una comprensione approfondita del processo e una strategia ben strutturata sono essenziali per massimizzare il valore del prodotto e garantirne l'accessibilità sul mercato francese.

## 2.4 • Germania

### 2.4.1 • Processo di P&R

In Germania il processo di valutazione del beneficio di un medicinale è regolato da AMNOG, la Legge sulla riorganizzazione del mercato farmaceutico approvata dal Parlamento tedesco l'11/11/2010. L'accesso al mercato per i nuovi farmaci autorizzati dall'EMA è inizialmente libero: l'azienda può stabilire liberamente il prezzo nel primo anno dopo l'ottenimento dell'AIC. Durante questo periodo, il farmaco è rimborsato dal sistema assicurativo obbligatorio (GKV-SV - *Spitzenverband Bund der Krankenkassen*) al prezzo stabilito dall'azienda.

Tuttavia, l'azienda è tenuta a presentare un dossier al G-BA contenente evidenze cliniche, valutazione comparativa rispetto ad un'alternativa terapeutica identificata da G-BA, dati epidemiologici, stime del numero di pazienti trattati e di fatturato (G-BA, 2025). Entro tre mesi dalla sottomissione del dossier, il G-BA effettua una valutazione comparativa critica, con il frequente supporto di IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) o, meno frequentemente, di altri enti (DAHTA - Agenzia Tedesca di HTA ed enti accademici). Il risultato della valutazione viene pubblicato e si apre una fase di consultazione pubblica in cui imprese farmaceutiche e i singoli esperti hanno la possibilità di presentare dichiarazioni scritte e verbali sul risultato (G-BA, 2025). Dopo altri tre mesi, il G-BA adotta una risoluzione pubblica, basata sulla valutazione dei benefici e sulle audizioni, che include il *ranking* del VTA (*Zusatznutzen*), eventualmente differenziato per i diversi sottogruppi che compongono l'intero setting di trattamento, ed il costo del trattamento.

Se il VTA è riconosciuto, viene avviata la negoziazione tra impresa e il GKV-SV per definire il prezzo di rimborso (*Erstattungsbetrag*). Ciò avviene sotto forma di uno sconto sul prezzo originariamente fissato dall'azienda. La negoziazione prevede una durata massima di sei mesi. Se non si raggiunge un accordo, interviene un collegio arbitrale. Il prezzo concordato è vincolante per tutte le casse mutue e viene applicato retroattivamente a partire dal settimo mese dall'ingresso sul mercato, con meccanismi di conguaglio dei differenziali. L'intero ciclo valutazione-negoziazione deve concludersi entro 12 mesi (G-BA, 2025).

Se il VTA non è riconosciuto, il farmaco sarà inserito entro sei mesi dal lancio sul mercato nel sistema dei prezzi di riferimento (*Festbetrag*). Qualora non sia riconducibile ad alcun gruppo di prezzi di riferimento, sarà concordato un prezzo di rimborso, comunque ancorato al costo del comparatore individuato dal G-BA.

### 2.4.2 • Framework valutativo

Come sopra specificato, il dossier a supporto della valutazione AMNOG documenta: efficacia e sicurezza comparativa rispetto all'alternativa appropriata definita dal G-BA, *endpoint* clinici rilevanti per il paziente (sopravvivenza, progressione, qualità di vita), dimensione e caratterizzazione della popolazione eleggibile, impatto organizzativo e costi.

L'esito della valutazione comparativa del G-BA in termini beneficio clinico rispetto ai comparatori è espresso su una scala a sei livelli di VTA:

- Rating 1: Maggiore VTA,
- Rating 2: Considerevole VTA,
- Rating 3: Minore VTA,
- Rating 4: Non quantificabile VTA,

- Rating 5: Nessun VTA,
- Rating 6: Valore terapeutico inferiore rispetto al comparatore.

Il G-BA adotta un approccio estremamente rigoroso nella valutazione comparativa, con esiti frequentemente “non quantificabili” quando l'evidenza è non direttamente comparativa o immatura.

Il *framework* valutativo, analogamente alla Francia, viene declinato in termini generali e non con riferimento a specifici archetipi/categorie di farmaci.

### 2.4.3 • Framework valutativo e prezzo

La definizione del prezzo (ovvero dello sconto rispetto al prezzo liberamente determinato dalle imprese) avviene tramite negoziazione diretta tra GKV-SV e azienda entro un anno dall'immissione in commercio.

Se il VTA è riconosciuto, il prezzo di rimborso può riflettere un *premium price* rispetto ai comparatori; in caso contrario, il prezzo viene ancorato ai costi del gruppo di riferimento (*Festbetrag*) o del comparatore individuato dal G-BA. Qualora non si raggiunga un accordo, un collegio arbitrale determina l'importo dello sconto vincolante. Se l'impresa non accetta lo sconto, il farmaco non viene più rimborsato.

Analogamente alla Francia, non esiste un collegamento predeterminato tra *ranking* e fasce di *premium price*. L'unico elemento “deterministico” è che il premio di prezzo è possibile solo se il farmaco ha un VTA.

Un aspetto che differenzia la Germania rispetto agli altri paesi è la trasparenza dei prezzi e degli sconti (e quindi del prezzo di rimborso). Tuttavia, il 30/10/2024 è entrato in vigore il *Medical Research Act (Medizinforschungsgesetz, MFG)*, riforma organica volta a rendere la Germania più attrattiva per la ricerca clinica, con implicazioni dirette sul *pricing* dei farmaci soggetti alla procedura AMNOG. A partire dal 01/01/2025 le imprese possono optare per la confidenzialità del prezzo di rimborso ottenuto al termine della negoziazione con il GKV-SV, a condizione che siano in grado di documentare attività di ricerca e sviluppo in Germania e che accettino di applicare uno sconto addizionale del 9% sul prezzo negoziato con il GKV-SV. La misura è stata introdotta in via sperimentale fino al 30/06/2028, periodo durante il quale ne saranno monitorati gli effetti su trasparenza, concorrenza e sostenibilità del sistema. Dal punto di vista operativo, la riforma apre un *trade-off* strategico per l'industria e per il sistema sanitario tedesco: le imprese possono evitare la pubblicazione del prezzo di rimborso, mitigando gli effetti del IRP (*International Reference Pricing*), ma devono accettare un ribasso supplementare e rispettare criteri stringenti di localizzazione della ricerca e sviluppo. Nel complesso, il MFG segna un'evoluzione del modello tedesco verso una maggiore flessibilità e minor trasparenza negoziale, pur mantenendo in vigore i modelli e i principi stabiliti dal processo AMNOG.

### 2.4.4 • Accordi negoziali

Il sistema tedesco fa un uso relativamente limitato dei MEA. Prevalgono strumenti finanziari applicati in modo sistematico, non in relazione all'incertezza delle evidenze (sconti, *pay-back* retroattivi dei mesi 7-12 quando il prezzo rimborsato risulta inferiore al prezzo libero iniziale), e l'eventuale classificazione in gruppi di riferimento.

## 2.5 • Spagna

Di seguito viene descritto il processo spagnolo di determinazione del P&R nella sua configurazione attuale. Successivamente vengono richiamate le principali proposte di riforma.

### 2.5.1 • Processo di P&R

Una volta ottenuta l'AIC e assegnato il codice nazionale da parte dell'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), il Ministero della Sanità attiva d'ufficio la procedura di P&R tramite la *Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia* (DGCBSyF) (Real Decreto Legislativo 1/2015).

L'azienda deve quindi presentare un dossier informativo del farmaco, contenente la proposta di prezzo e la documentazione a supporto. A questo fa seguito una valutazione comparativa condotta dall'Unità di Valutazione della DGCBSyF, che analizza il beneficio clinico e l'impatto economico del nuovo farmaco rispetto alle terapie esistenti.

Sulla base di tale valutazione, si passa alla fase decisionale: la *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos* (CIPM) determina il prezzo massimo *ex-factory* e le condizioni di rimborso [CIPM 2019], mentre la DGCBSyF emette la risoluzione formale di inclusione o esclusione dal rimborso da parte del Sistema Nacional de Salud (SNS) [Real Decreto Legislativo 1/2015; art. 94]. In caso di esito positivo, la risoluzione stabilisce ufficialmente prezzo e condizioni di rimborso a carico del SNS.

La valutazione tecnico-scientifica dei farmaci ai fini del rimborso è svolta principalmente dall'AEMPS in collaborazione con la rete di valutazione del SNS. In particolare, fino ad oggi il fulcro della valutazione clinica era l'elaborazione di un *Informe de Posicionamiento Terapéutico* (IPT) per ogni nuovo farmaco o nuova indicazione. L'IPT è un rapporto di posizionamento terapeutico, redatto dall'AEMPS, che descrive il VTA del farmaco nel contesto delle alternative disponibili e ne indica il *place in therapy* sulla base delle evidenze comparative (AEMPS, 2025). Questo rapporto di valutazione rappresenta un input chiave per la DGCBSyF, che esegue la valutazione e formula la proposta di P&R.

Oltre alla valutazione clinica, dal 2019 è attivo un *Comité asesor de la prestación farmacéutica del SNS* (CAPF) incaricato di fornire raccomandazioni tecniche al Ministero, in particolare per integrare le valutazioni economiche (costi, impatto) nel processo decisionale (Trapero-Bertran et al, 2025). Il CAPF ha promosso linee guida ufficiali e metodologie per le valutazioni economiche e di impatto sul budget, con l'obiettivo di qualificare il ruolo delle valutazioni di impatto economico nel processo decisionale.

La fase finale del percorso è la deliberazione della CIPM che esamina: il IPT con il posizionamento terapeutico e il valore aggiunto, l'analisi costo-efficacia (ove disponibile) e l'impatto di budget, nonché la proposta di prezzo dell'azienda.

### 2.5.2 • Framework valutativo e prezzo

Il processo P&R spagnolo è guidato da criteri oggettivi e pubblici fissati per legge. La *Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos* (testo unico RDL 1/2015) elenca i seguenti criteri chiave da considerare per l'inclusione di un farmaco nella rimborsabilità SNS e nella determinazione del prezzo:

- gravità, durata e conseguenze della patologia;
- bisogni terapeutici specifici di gruppi particolari di pazienti (es. malattie rare, popolazioni pediatriche);
- valore terapeutico e sociale del medicinale (rilevanza per la salute pubblica e beneficio per il paziente in termini di qualità e aspettativa di vita) e beneficio clinico incrementale, ossia il miglioramento degli *outcome* clinici rispetto alle alternative esistenti, tenendo conto del rapporto costo-efficacia del farmaco. In altri termini, si valuta il miglioramento degli esiti clinici (es. sopravvivenza, qualità di vita, riduzione eventi) apportato dal nuovo trattamento in confronto alle terapie disponibili, in relazione ai costi aggiuntivi;
- impatto sulla spesa sanitaria pubblica e sostenibilità per il SNS. Non esiste oggi un obbligo legale generalizzato a presentare sempre un modello completo di costo-efficacia; le riforme puntano però a rendere più sistematico quando e come l'analisi economica e i dati di vita reale contribuiscono alla decisione;
- esistenza di alternative terapeutiche a minor costo per la stessa indicazione;
- grado di innovazione del farmaco.

### 2.5.3 • Accordi negoziali

Pressoché tutte le approvazioni di rimborso in Spagna oggi vengono accompagnate da condizioni o accordi di gestione volti a garantire un uso appropriato e un controllo della spesa. Nel 2023 il 100% delle decisioni positive della CIPM per nuovi farmaci è stato associato ad almeno una misura di contenimento dei costi (Simon-Kucher; 2024). Le tipologie principali di condizioni negoziali sono:

- restrizioni di rimborsabilità: la CIPM può limitare la copertura del farmaco a sottogruppi specifici di pazienti o a particolari condizioni d'uso, più ristrette rispetto all'indicazione autorizzata dall'EMA. Nel 2023 circa il 40% delle decisioni positive per farmaci ospedalieri includeva restrizioni di utilizzo rispetto all'indicazione EMA (Simon-Kucher; 2024);
- revisione annuale di volumi e spesa: è prassi comune inserire una clausola di revisione periodica dei volumi di spesa nazionali e/o regionali. Nel 94% dei casi (2023) le risoluzioni hanno previsto un riesame annuale delle vendite e del prezzo del farmaco (Simon-Kucher; 2024);
- sconti aggiuntivi confidenziali: sebbene il prezzo fissato dalla CIPM sia pubblico come "prezzo industriale massimo", in alcuni casi possono esistere sconti confidenziali accordati con il Ministero o con le Comunità Autonome.

Parallelamente a queste possibili condizioni negoziali, in Spagna possono essere applicati anche MEA. I più diffusi sono accordi finanziari, quali accordi di prezzo-volume, budget cap (tetto di spesa annuale complessiva oltre il quale il costo extra è a carico dell'azienda) o cap per paziente (costo massimo per trattamento per paziente, oltre il quale l'azienda fornisce gratuitamente il farmaco). Meno frequenti (Darbà e Ascanio, 2019), anche se in importante crescita, sono gli schemi *outcome-based*, gestiti come *pay for performance*, attraverso VALTERMED piattaforma nazionale per raccogliere dati di efficacia e sicurezza in pratica clinica e supportare revisioni di prezzo e potenziali

MEA basati su risultati (VALTERMED, 2025).

La durata di tali condizioni può variare: alcune (come il tetto annuale) sono riviste ogni anno; altre clausole possono essere rivalutate dopo 2-3 anni (ad esempio quando scade l'esclusività di mercato o emergono nuove evidenze).

#### 2.5.4 • Nuova regolamentazione del P&R

Il sistema attuale potrebbe subire un'importante modifica in futuro, per effetto di due bozze di Real Decreto, in fase di consultazione pubblica:

- una bozza di Real Decreto su P&R (MdS - *Ministerio de Sanidad*, DGCBSyF, 2025) che mira a standardizzare i procedimenti, chiarire i criteri decisionali e introdurre canali di finanziamento accelerato, condizionale e provvisorio, con meccanismi di revisione prezzo basati su *performance* e nuove evidenze; lo stesso Real Decreto struttura il quadro per le valutazioni economiche e di impatto di *budget* nelle decisioni della CIPM/DGCBSyF;
- una bozza di Real Decreto sull'*Health Technology Assessment* (RD ETS) (MdS 2024) che riformerà il processo di HTA spagnolo, con una netta distinzione delle fasi di valutazione clinica, di posizionamento terapeutico e decisione di P&R. Il RD ETS ambisce a creare un "Sistema per la valutazione dell'efficienza delle tecnologie sanitarie" con un Consiglio di *governance* che approva le metodologie. Saranno istituite le *Oficinas* (AEMPS per i farmaci; RedETS per le altre tecnologie) preposte a redigere rapporti distinti: valutazione clinica comparativa, nella quale sarà inclusa una categorizzazione formale del VTA, e valutazione non clinica (inclusa economica). Il Gruppo di Posizionamento riporterà queste valutazioni alla fase P&R, potendo esprimere livelli di raccomandazione, fermo restando la competenza decisionale di DGCBSyF/CIPM.

Nonostante la valutazione del VTA rivesta già un ruolo cruciale nella negoziazione di prezzo e delle condizioni di rimborso, ad oggi le modalità e i criteri valutativi non sono definiti formalmente. Con l'introduzione di questi nuovi strumenti regolatori, la Spagna si sta muovendo verso una impostazione strutturata e trasparente del processo di P&R, in cui il VTA verrà valutato e graduato "ufficialmente", in maniera analoga a quanto già accade in Francia e Germania e Italia ai fini della valutazione dell'innovatività, se richiesta.

## 2.6 • Archetipi e deviazioni sistematiche

L'analisi del processo valutativo e negoziale non ha identificato degli "archetipi" negoziali, ovvero categorie che richi amino una differenziazione sistematica del set informativo richiesto per la valutazione del valore, del processo valutativo e del legame valore/prezzo. L'adattamento di un *framework* comune a singoli casi può essere in linea di principio "categorizzato", ma in nessuno dei paesi analizzati questo viene formalizzato "ex ante". Sono però state osservate alcune deviazioni rispetto al processo in due dei tre paesi - Francia e Germania - rispetto ai farmaci a designazione orfana.

In Francia, nell'Accordo Quadro del 2021 tra CEPS e Leem è presente una sezione specifica per i farmaci orfani, che mira a regolamentare la negoziazione delle condizioni di prezzo di questa particolare fascia di farmaci. In particolare, per le indicazioni con ASMR I-IV, i comparatori considerati devono essere autorizzati specificatamente per l'indicazione oggetto della negoziazione, e devono essere farmaci originatori o biologici di riferimento (escludendo generici e biosimilari). In assenza di un accordo tra le parti, e qualora il costo annuo per paziente superi i 50.000 €, il CEPS o l'azienda possono proporre che, in cambio di un prezzo di listino coerente con i prezzi a livello internazionale, l'azienda si impegni a fornire il farmaco a tutti i pazienti idonei al trattamento senza alcuna restrizione, fino a un importo fisso di fatturato totale negoziato tramite accordo. Le condizioni di questo accordo possono essere riviste rapidamente in base ai volumi di vendite osservati per l'indicazione in questione.

In Germania, i farmaci orfani godono di un iter semplificato se il fatturato annuo è inferiore a €30 milioni (soglia aggiornata dal 2025, prima era pari a €50 milioni) (G-BA, 2025). Per tali farmaci orfani il VTA è automaticamente riconosciuto (anche se l'entità deve essere comunque stimata). La presunzione di VTA nega la possibilità di esiti "non quantificabili" da parte del G-BA, consentendo una più rapida negoziazione.

## 2.7 • Confronto dei modelli di P&R

La comparazione dei modelli di P&R di Francia, Germania e Spagna evidenzia tre elementi chiave.

Da una parte si osserva un'evoluzione verso un paradigma “*value-based*”, dove il valore terapeutico rappresenta, almeno formalmente, l'elemento-chiave. Le declinazioni operative ed i livelli di trasparenza sono però differenti. Francia e Germania si distinguono per una maggiore formalizzazione e trasparenza della fase valutativa e di *appraisal* delle evidenze: la prima attraverso il binomio SMR-ASMR, la seconda tramite la procedura AMNOG, che quantifica il beneficio aggiuntivo rispetto ai comparatori. La Spagna, invece, si trova in una fase di transizione: pur disponendo di strumenti come gli IPT, il sistema non ha ancora raggiunto un livello comparabile di strutturazione e trasparenza nella valutazione del VTA, sebbene le riforme in corso (Real Decreto P&R e ETS) puntino proprio a colmare questa distanza dagli altri due paesi.

A fronte di *framework* valutativi delle evidenze e di *appraisal* rispetto al *ranking* di VTA, la traduzione del valore in prezzo è meno strutturata. In tutti e tre i Paesi, la negoziazione resta caratterizzata da un ampio margine discrezionale, dove il VTA rappresenta solo una delle componenti negoziali, insieme (oltre alla coerenza tra costo e valore) alla gravità della patologia, alla dimensione della popolazione eleggibile, all'*unmet need*, alla disponibilità di alternative terapeutiche, all'effetto sulla spesa. Vengono definite indicazioni minime sul legame tra valore e prezzo (in Francia, ad esempio, un premio di prezzo può essere riconosciuto solo in presenza di un ASMR almeno di Livello III), ma il legame tra entità del premio di prezzo e valore aggiunto non è strutturato *ex ante*. Peraltro, nel caso della Germania il MRA ha introdotto margini di flessibilità, con un'opzione di riservatezza che non consentiranno più di comprendere la coerenza tra costo effettivo e VTA. In sostanza l'impianto formale è coerente con le evidenze di letteratura: il VTA rappresenta potenzialmente uno dei fattori *driver* del prezzo, ma non è l'unico e non necessariamente il più importante.

Il terzo elemento, quello forse più rilevante per i nostri obiettivi, è che non esistono archetipi negoziali, ovvero categorie di farmaci per i quali è previsto formalmente un percorso strutturato diverso di tipo valutativo (quale *ranking* viene dato alle informazioni del Dossier di P&R) e decisionale (come i diversi domini agiscono sul prezzo). Esiste un unico *framework* con poche “deviazioni” riferibili essenzialmente (per Francia e Germania) ai farmaci orfani. Tali deviazioni peraltro riguardano più la traduzione del valore terapeutico in prezzo che il *framework* valutativo in quanto tale e gli elementi considerati prioritari nel dossier di P&R. In definitiva, nei Paesi europei non basati su ICER analizzati, emerge un quadro in cui la valutazione clinica è più strutturata e trasparente (con l'eccezione della Spagna), mentre la fase di negoziazione rimane il segmento più opaco e flessibile, dove fattori di contesto e leve discrezionali prevalgono su regole codificate. La mancanza di archetipi formali suggerisce che la negoziazione continua a rappresentare uno spazio di equilibrio dinamico tra valore terapeutico, sostenibilità e priorità di politica sanitaria, più che un processo standardizzato e prevedibile.

# 3

## ARCHETIPI DI VALUTAZIONE E NEGOZIAZIONE DI P&R



## 3 • ARCHETIPI DI VALUTAZIONE E NEGOZIAZIONE DI P&R

### 3.1 • Introduzione

Obiettivo del presente capitolo è identificare possibili archetipi valutativi e negoziali per il contesto italiano di P&R.

L'analisi di letteratura ha evidenziato una scarsa correlazione tra VTA e prezzi. La prassi dei paesi non basati su ICER e relativi valori soglia all'ICER non si basa su archetipi valutativi e negoziali differenziati ma sulla eventuale introduzione di elementi di deviazione rispetto ad un *framework* che si presenta più strutturato per la componente di valutazione comparativa e meno strutturato per quella di conversione del valore in prezzo (cfr. *supra*). Non sono quindi disponibili né da letteratura né da modelli europei esempi di archetipi valutativi e negoziali da poter mutuare ed adattare al contesto italiano.

Il GdL ha quindi operato con una riflessione interna, prevedendo archetipi come mappe operative che, dato un profilo di valore (*driver*) e un profilo di incertezza, suggeriscono un ventaglio di esiti negoziali coerenti e verificabili. Questo approccio consente di massimizzare simultaneamente equità nella gestione dei diversi casi valutativi e negoziali, sostenibilità e riproducibilità/prevedibilità del processo.

Il GdL si è ispirato anche alla coerenza con l'evoluzione del contesto regolatorio nazionale ed europeo. Tale contesto è stato caratterizzato negli ultimi anni da tre elementi.

Il primo è il passaggio da un approccio *indication-based* ad uno *blended* per il prezzo dei farmaci multi-indicazione (Rossini et al, 2024). Un archetipo specifico per le estensioni di indicazione consente di rendere più trasparente un sistema che di per sé presenta importanti elementi di opacità. Il secondo è l'applicazione dal 2025 del *Joint Clinical Assessment* (JCA) nell'ambito del Regolamento HTA, che introduce una valutazione clinica comune a livello UE, cui dovranno raccordarsi negoziazioni e decisioni nazionali (European Commission, 2025). Gli archetipi aiutano a "intercettare" questo raccordo, esplicitando quali combinazioni di evidenze e valore conducono, in Italia, a specifici esiti negoziali.

Nel medesimo periodo, AIFA ha aggiornato i criteri di innovatività confermando i tre pilastri - bisogno terapeutico, valore (ridenominato vantaggio) terapeutico aggiunto, qualità delle prove - e introducendo, tra gli altri aspetti, il principio di applicabilità a patologie a medio-bassa prevalenza (AIFA, 2025a).

## 3.2 • Metodo

Come sopra specificato, la letteratura e la prassi degli altri principali Paesi Europei non forniscono esempi di supporto all'individuazione di archetipi valutativi.

Il GdL 3 ha quindi operato con una riflessione interna basata sulla ricostruzione di *pattern* valutativi e negoziali ricorrenti e sul loro inquadramento nell'ambito di un percorso che porta da macro-tipologie negoziali a schemi contrattuali di riferimento.

Nello specifico il GdL 3:

- ha identificato un set di *driver* del processo valutativo e negoziale: *unmet need*, alternative terapeutiche e loro validità, VTA aggiunto, qualità dell'evidenza, livello di certezza della popolazione *target*, impatto epidemiologico (dimensione delle popolazione *target*);
- ha identificato un percorso per l'individuazione di archetipi valutativi e negoziali in cinque step:
  1. è partito dalla tassonomia TN1 del Dossier di P&R: nuove molecole, distinte dal GdL in *First in class* e *Non first in class*, estensioni di indicazione, farmaci orfani (tipologie negoziali);
  2. ha identificato, rispetto alle tipologie negoziali, possibili scenari alternativi;
  3. rispetto a tali scenari ha identificato i *driver* valutativi e negoziali più importanti;
  4. ha tradotto i *driver* valutativi in esiti negoziali coerenti e verificabili, con esplicita gestione dell'incertezza (*premium price / parity price / discount*, MEA *outcome-based* o finanziari, durata del contratto di uno o due anni);
  5. ha esplicitato alcuni spunti di riflessione rispetto al processo di identificazione degli archetipi;
- ha verificato la coerenza di tale percorso con le raccomandazioni di letteratura sulla valutazione dei nuovi farmaci e gestione del rischio.

Nei prossimi paragrafi vengono enucleati ed approfonditi alcuni degli step sopra specificati.

### 3.2.1 • Definizione operativa di “archetipo negoziale”

Per “archetipo valutativo e negoziale” si è inteso, come sopra specificato, una mappa operativa che lega, in modo trasparente, una combinazione di *driver* di valore e di incertezza a un ventaglio limitato di strumenti negoziali appropriati. L'archetipo non è una regola rigida, bensì una regola di buona pratica: dato un vettore di valore e il relativo profilo d'incertezza, l'archetipo suggerisce quali parametri debbano essere prioritariamente considerati e quale tipologia di accordi sia più coerente con tali *driver*.

Il ricorso a un impianto multi-criterio esplicito è in linea con le raccomandazioni ISPOR su MCDA, senza configurare un esercizio completo di pesatura con gli *stakeholder*. La trasparenza, almeno nel prioritizzare le dimensioni di valore, se non nel pesarle in modo esplicito, migliora infatti la qualità e riproducibilità delle decisioni (Marsh et al, 2016).

### 3.2.2 • Variabili valutative e negoziali

Il VTA e la qualità delle evidenze costituiscono gli assi primari della valutazione, coerenti con i criteri di “innovatività” italiani introdotti nel 2017 e aggiornati nel 2025. Questi criteri, insieme all'*unmet need*, continuano a modulare la valutazione dell'innovatività (Jommi e Galeone, 2023; AIFA, 2025b). Il VTA è inteso qui come differenziale clinicamente significativo rispetto al comparatore più rilevante nella pratica clinica. La qualità delle prove è “alta” quando fondata su confronto *head-to-head* (H2H) vs SoC o su confronto indiretto robusto, “bassa” quando il supporto è indiretto,

basato su *endpoint* surrogati non pienamente validati, o metodologicamente fragile.

Al VTA e qualità delle prove vengono aggiunti tre *driver* di valutazione:

- la presenza di alternative terapeutiche ed il loro valore: vengono distinti contesti con comparatori efficaci da contesti in cui le opzioni alternative non raggiungono *outcome* realmente significativi;
- il grado di “incertezza” della popolazione trattabile, ossia il livello di confidenza sulla stima di tale popolazione;
- *l'impatto epidemiologico*.

### 3.2.3 • Identificazione delle variabili prioritarie

Il GdL 3 ha identificato, rispetto agli elementi sopra specificati, i *driver* di valore più importanti. Le componenti di valore prioritarie, come sopra specificato, sono tendenzialmente il VTA e la qualità delle prove, ma non sempre è così: ad esempio, per i farmaci orfani un *driver* prioritario è rappresentato dal grado di certezza della dimensione della popolazione *target*. Le altre variabili sopra citate consentono di identificare scenari diversi rispetto alle tipologie negoziali (ad esempio, assenza di alternative / validità delle alternative) o modulare gli elementi valutativi chiave per arrivare agli esiti negoziali, influenzando l'inquadramento finale del valore (*l'unmet need*, ad esempio, amplifica il valore percepito; la disponibilità di alternative ne attenua la forza, la certezza della popolazione trattabile definisce il livello di rischio) e la risposta negoziale.

In genere, quando le due dimensioni di VTA e qualità delle prove, risultano “alte”, l'archetipo orienta verso configurazioni con *premium* o *parity* associate eventualmente a *outcome-based agreement* in presenza di incertezza e di necessità di dati per verificare traslazione dell'effetto in pratica clinica; quando il valore aggiunto è modesto o l'evidenza è debole, l'archetipo si sposta verso sconti maggiori e contratti finanziari in caso di incertezza sulla popolazione *target*.

Questa matrice è coerente con le *good practice* per i *Performance-Based Risk-Sharing Arrangement* (PBRSA) (Garrison et al, 2013; Towse e Garrison, 2010).

### 3.2.4 • Esiti negoziali

Come sopra specificato, il modello ipotizzato traduce la valutazione sulle variabili chiave (prioritizzate) in esito negoziale: *premium/parity/discount*, MEA, durata del contratto.

Con riferimento ai prezzi (*premium, parity, discount*) il *framework* prevede *parity* con il costo/terapia del comparatore quando l'incremento di valore è limitato o quando, in assenza di *trial* H2H, la trasferibilità dei benefici rimane dubbia; il *premium* è ammesso soltanto se il vantaggio è clinicamente sostanziale e verificabile; quando permane incertezza residua sull'effetto o sulla sua traslazione in pratica clinica, può essere associato a MEA *outcome-based* per garantire coerenza e continuità del rapporto valore-prezzo; il *discount* prevale quando il differenziale è modesto o negativo. Questa impostazione discende dal principio del *value-based pricing* che associa differenziali di prezzo a VTA (Jommi et al, 2021) e, a monte, al *differential pricing*, che mira a preservare incentivi all'innovazione evitando rendite scollegate dal valore relativo (Danzon e Towse, 2003).

Con riferimento ai MEA, tali accordi, come noto, possono essere *outcome-based* (rispondono all'incertezza sull'esito) e finanziari (rispondono all'incertezza di impatto sulla spesa - ovvero volume dei pazienti e durata del trattamento).

Gli accordi *outcome-based* rientrano nella famiglia dei PBRSA: il prezzo o i flussi economici dipendono da risultati clinici misurati a seguito della decisione di rimborsabilità, con *endpoint*, finestre

temporali e criteri di inclusione fissati *ex ante*. La letteratura sul tema dei MEA *outcome-based* è estremamente vasta. In questa sede si ricorda che;

- le *good practice* ISPOR convergono su tre requisiti: definizione operativa degli *endpoint* clinici e operativi utilizzati nei MEA, orizzonti coerenti con la maturazione dell'effetto, e un disegno di raccolta dati che consenta verifiche e revisioni credibili (Garrison et al, 2013; Towse e Garrison, 2010);
- per quanto tali accordi siano oggi meno frequenti, una rassegna sui MEA nei Paesi OCSE documenta queste configurazioni come prassi diffuse, sottolineando la necessità di trasparenza delle regole e di coerenza con obiettivi di politica farmaceutica (Wenzl e Chapman, 2019);
- la letteratura europea sui MEA indica che, se ben disegnati, essi riducono l'incertezza sul valore reale e ampliano la disponibilità di terapie, in particolare in oncologia e in contesti ad alto rischio (Dabbous et al, 2020; Efthymiadou et al, 2022);
- l'Italia è stata uno dei paesi precursori di tali accordi: l'infrastruttura dei registri AIFA ha permesso di usare gli *outcome-based* proprio dove l'incertezza clinica è massima, specie su coorti piccole e in presenza di eterogeneità di risposta (Xoxi et al, 2021). Vi è stata tuttavia una riduzione negli ultimi anni della frequenza di stipulazione di accordi di questo tipo e la trasformazione degli accordi in sconti in sede di rinegoziazione dei prezzi. Tale riduzione è motivata dal *burden amministrativo* (di cui però non vi sono evidenze empiriche specifiche), dall'uso troppo diffuso di tali accordi come strumento di superamento di empassse negoziali, più che di gestione dell'incertezza, ed il ritorno finanziario limitato, suggerendo di rafforzare criteri di priorità e disegno di tali accordi per massimizzarne l'efficacia (Trotta et al, 2023).

Gli accordi finanziari includono gli accordi prezzo-volume ed i tetti di spesa. Gli accordi prezzo-volume prevedono incrementi di sconto per scaglioni di volumi. I tetti di spesa sono limiti oltre i quali scattano riduzioni di prezzo o meccanismi di *payback*. L'uso di strumenti finanziari è utile quando l'incertezza riguarda i volumi, il mix d'uso, la durata della terapia, l'aderenza al trattamento, oppure quando il vantaggio terapeutico incrementale è modesto anche se supportato da evidenza metodologicamente solida.

Nella analisi degli esiti negoziali, i tetti possono essere "ponderati" su valore e qualità: tetti maggiori dove il vantaggio clinico e la robustezza probatoria sono maggiori, tetti più stringenti quando l'effetto è incerto o marginale. La stessa logica governa la scelta tra durata annuale e biennale dell'accordo.

### 3.2.5 • Ulteriori elementi: innovatività e *fast-track*

L'innovatività in quanto tale non ha, come noto, effetti formali sul *pricing* ma sulla priorità di accesso (fondi dedicati e tempi). Le evidenze esistenti sono piuttosto datate e non danno chiare risposte sull'effetto dell'innovatività sul premio di prezzo (Villa et al, 2019). Nell'analisi qui condotta l'innovatività, in casi selezionati, può influenzare in quanto tale l'ampiezza del *premium price*, ma sono le evidenze alla base (VTA e qualità delle prove) ad essere fattori di posizionamento rispetto agli esiti negoziali.

Le opzioni negoziali contemplano anche un *fast-track* condizionato a proposte aziendali di allineamento a parità di prezzo medio di classe terapeutica e un piano di misurazione accelerata degli esiti con registri dedicati.

## 3.3 • Risultati

### 3.3.1 • Rappresentazione degli archetipi

Il perimetro del GdL 3 riguarda la formalizzazione di archetipi negoziali per TN1 (nuove molecole, estensioni d'indicazione, farmaci orfani), traducendo combinazioni ricorrenti di *driver* di valore in scelte contrattuali coerenti con il contesto italiano.

Come già specificato nella sezione di metodo, oltre alla distinzione, nell'ambito delle nuove molecole tra *first in class* e *non first in class*, il GdL ha:

- identificato, rispetto alle tipologie negoziali, possibili scenari alternativi;
- rispetto a tali scenari, identificato i *driver* valutativi e negoziali più importanti;
- tradotto i *driver* valutativi in esiti negoziali coerenti e verificabili, con esplicita gestione dell'incertezza (*premium price/parity price/discount*, MEA *outcome-based* o finanziari, durata del contratto di uno o due anni);
- ha esplicitato alcuni spunti di riflessione rispetto al processo di identificazione degli archetipi;
- ha ricondotto l'individuazione degli archetipi come mappa operativa a riferimenti metodologici di letteratura.

La logica comune è una matrice che, per dati scenari, combina il livello delle variabili *driver* ritenute più rilevanti e le associa ad esito negoziale coerente in termini di *premium/parity/discount*, MEA (*outcome-based* o finanziario), durata (1 vs 2 anni), e, nel caso di estensione di indicazione, effetto sul *blended price*.

Gli esiti negoziali vengono colorati in relazione al vantaggio che trae il sistema (e che è di fatto collegato al valore dell'offerta in un'ottica *value-based*). La scelta dei colori varia dal verde al giallo al rosso, rispettivamente per indicare esiti vantaggiosi, parzialmente favorevoli o non vantaggiosi.

Figura 1 • Percorso per l'individuazione degli archetipi

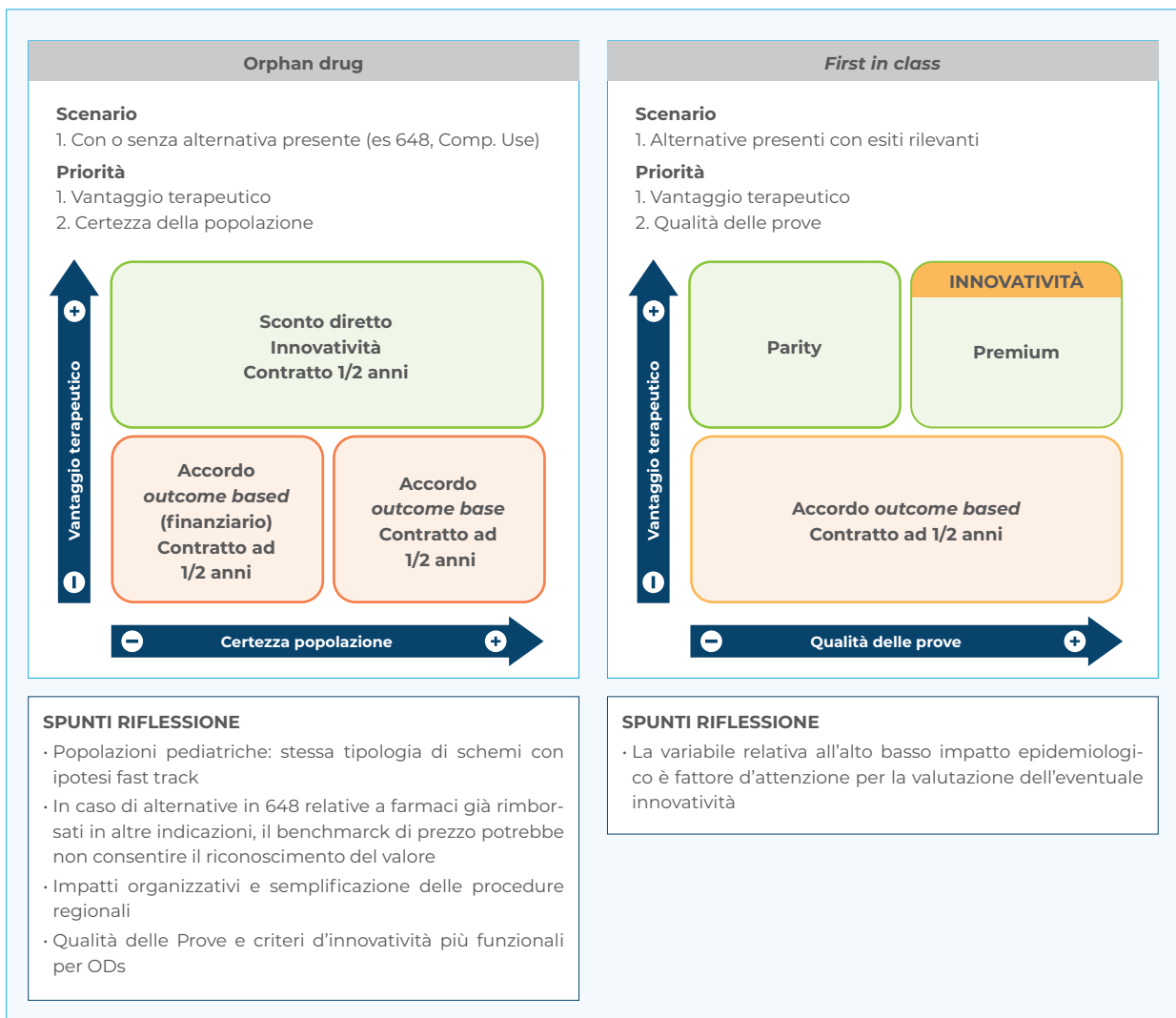


Le tipologie negoziali sono state accorpate in due blocchi, per la presenza di elementi valutativi e negoziali comuni.

### 3.3.2 • Gli archetipi per Orphan Drug e Nuova molecola *first in class*

La prima coppia di archetipi riguarda i contesti in cui il bisogno non soddisfatto è elevato e il farmaco introduce una discontinuità sostanziale nel panorama terapeutico. *Orphan drugs* e Nuove molecole *first in class* condividono una configurazione in cui la promessa di beneficio clinico è alta, mentre il grado di incertezza sulle evidenze e sull'impatto reale può essere non trascurabile.

**Figura 2 •** Esempificazione di archetipi per Orphan Drug e Nuove molecole *first in class*



Nel caso dell'archetipo *Orphan drug*, il riferimento è a farmaci destinati a malattie rare o ultra-rare, spesso gravi, e talora letali, per le quali lo *standard of care* è normalmente assente o limitato a interventi di supporto / palliazione o a farmaci utilizzati *off label* per l'indicazione relativa. Le evidenze disponibili derivano in genere da studi condotti su popolazioni ridotte, talvolta con disegni *single-arm*, criteri di inclusione selettivi, *endpoint* intermedi / surrogati e *follow-up* relativamente breve. A questo si associa un'incertezza non trascurabile sulla dimensione effettiva della popolazione eleggibile al trattamento e sul modo in cui il trattamento verrà utilizzato al di fuori dei centri altamente specializzati generalmente sedi dei *trial* clinici.

In tale contesto i *driver* valutativi prevalenti sono rappresentati dalla gravità della condizione, dall'entità dell'*unmet need*, dalla dimensione del beneficio clinico osservato nei *trial* rispetto all'assenza di alternative consolidate (*driver* prioritario), dalla robustezza metodologica delle prove disponibili e dalla credibilità delle stime epidemiologiche e dei criteri di eleggibilità proposti nel *dossier* (secondo *driver* prioritario).

Coerentemente con questa configurazione, ad un *Orphan Drug* non viene garantito automaticamente un premio di prezzo, ma una cornice in cui il riconoscimento di un differenziale rispetto a prodotti non orfani è accompagnato da un uso più intenso di strumenti contrattuali orientati alla raccolta di evidenze e al controllo dei rischi. La proposta negoziale tipica prevede, in misura variabile a seconda dei casi concreti, un premio di prezzo giustificato dall'elevato bisogno e dalla scarsità di alternative, associato a MEA *outcome-based* con registri dedicati, indicatori clinici chiaramente definiti, criteri di interruzione in caso di mancata risposta e, quando necessario, meccanismi di contenimento finanziario quali tetti di spesa specifici o accordi prezzo-volume. La durata degli accordi tende a essere limitata nel tempo e legata a un obbligo di rinegoziazione sulla base dei dati *post-marketing* raccolti e della revisione delle ipotesi epidemiologiche iniziali. In questo modo l'archetipo configura un sentiero decisionale che favorisce l'accesso in condizioni di incertezza elevata, ma vincola tale accesso a un percorso esplicito di verifica e correzione *ex post*, evitando tanto la cristallizzazione di premi di prezzo non più giustificati quanto la chiusura pregiudiziale a innovazioni potenzialmente trasformative per micro-popolazioni di pazienti.

La tipologia negoziale *First in class* riguarda invece nuove entità terapeutiche che introducono un nuovo meccanismo d'azione in contesti non necessariamente rari, nei quali esistono già *standard of care* consolidati con esiti rilevanti ma non sufficienti per una quota di pazienti, a causa di risposta subottimale, tossicità limitante, sviluppo di resistenze o impatto incompleto sugli esiti di lungo periodo. In questi casi il valore innovativo è legato non solo alla superiorità clinica rispetto ai comparatori, quando dimostrata, ma anche al potenziale di modificare la traiettoria di gestione della patologia, ad esempio anticipando l'uso del farmaco nelle linee di terapia, modificandone la durata o riducendo la necessità di procedure invasive e ricoveri ripetuti. Le evidenze a supporto sono in genere derivate da *trial* randomizzati di dimensioni maggiori rispetto al mondo orfano, ma mantengono margini di incertezza importanti sulla durata del beneficio, sul profilo di sicurezza a lungo termine, sull'efficacia nei sottogruppi e sulla trasferibilità degli esiti al mondo reale.

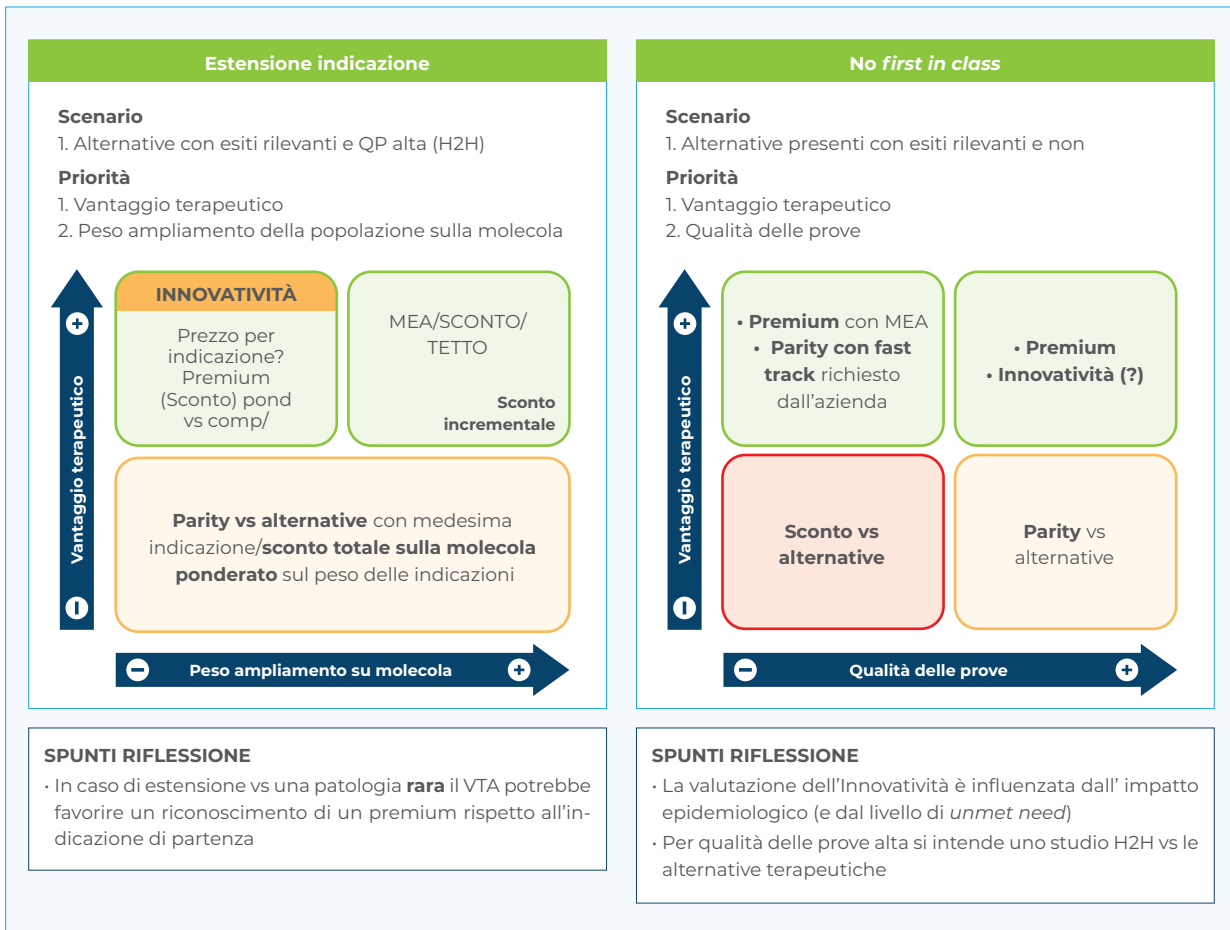
In questo scenario, i *driver* valutativi si concentrano sul VTA rispetto allo standard di cura, misurato in termini di esiti clinicamente rilevanti (*driver* prioritario), sulla qualità e maturità delle evidenze che sostengono tale differenziale (secondo *driver* prioritario), sul profilo di sicurezza complessivo e sulle implicazioni epidemiologiche e di volume in termini di *budget impact*. Diversamente dalla tipologia negoziale *Orphan Drug*, qui la rarità della condizione non costituisce un elemento centrale e la giustificazione di un eventuale premio di prezzo è più direttamente ancorata al differenziale di esito rispetto al comparatore. La traduzione negoziale di questa configurazione non si esaurisce in un "bollino" *first in class*, ma si declina in una combinazione di riconoscimento selettivo del valore, eventuali accordi *outcome-based* nei casi in cui le incertezze su durabilità del beneficio e *pattern* d'uso siano ancora significative, e meccanismi di rivalutazione periodica del prezzo.

Un elemento specifico degli archetipi collegati al *first in class* è la necessità di prevedere da subito una traiettoria di rientro verso condizioni più allineate a quelle di classe man mano che emergono *follow-on* con profilo comparabile di efficacia e sicurezza o quando nuove evidenze riducono la dimensione del beneficio inizialmente ipotizzata. In prospettiva dinamica, il premio di prezzo associato al *First in class* è quindi concepito come una componente transitoria e condizionata, piut-

tosto che come una caratteristica permanente, in un'ottica di coerenza orizzontale tra tecnologie che concorrono nella stessa area terapeutica.

### 3.3.3 • Gli archetipi per Estensione d'indicazione e Nuova molecola non *first in class*

**Figura 3 •** Esempificazione di archetipi per Estensione di indicazione e Nuove molecole non *first in class*



La seconda coppia di archetipi riguarda contesti in cui l'innovazione non coincide con l'introduzione di un nuovo meccanismo d'azione, ma con la ridefinizione del perimetro di utilizzo di tecnologie già note o con l'ingresso di nuovi principi attivi che si collocano all'interno di classi terapeutiche esistenti. Estensioni d'indicazione e Nuove entità non *first in class* condividono, in misura diversa, una configurazione in cui il nodo principale non è tanto l'accesso a una soluzione "di prima generazione" per bisogni radicalmente scoperti, quanto la valutazione del valore relativo rispetto ad alternative già disponibili e il governo delle conseguenze in termini di popolazione trattabile e impatto di spesa.

L'estensione di indicazione include nuove patologie, nuove linee di trattamento o diversa fase di malattia. Nella pratica negoziale questo scenario è particolarmente delicato perché si innesta su una tecnologia con un prezzo e un set di condizioni contrattuali già definiti in precedenza. Da un lato, l'estensione può ampliare in modo considerevole il numero di pazienti trattabili, con un incremento prevedibile dei volumi di utilizzo e del *budget impact*; dall'altro, la *magnitudo* del beneficio

clinico nella nuova indicazione può risultare diversa, e talvolta inferiore, rispetto alla prima popolazione per cui il prodotto è stato rimborsato. Ne deriva la necessità di valutare in modo esplicito non solo il valore terapeutico aggiunto nella nuova indicazione, ma anche la coerenza complessiva del prezzo e delle condizioni contrattuali rispetto all'insieme delle indicazioni, in un'ottica di prezzo "blended".

I *driver* valutativi centrali nell'archetipo estensione d'indicazione riguardano, da un lato, la robustezza delle evidenze nella nuova popolazione in termini di disegno, comparatori e *endpoint*, e, dall'altro, la relazione tra beneficio osservato e incremento dei volumi trattabili. Quando la nuova indicazione riguarda sottogruppi ad alto rischio o fasi più precoci di malattia in cui il trattamento produce guadagni di esito rilevanti e plausibilmente più che proporzionali rispetto all'aumento dei costi, può essere giustificato il mantenimento di un posizionamento di prezzo favorevole, eventualmente affiancato dal riconoscimento di innovatività. Quando invece l'estensione si rivolge a popolazioni più ampie con beneficio incrementale modesto e in presenza di alternative consolidate, la coerenza con il quadro di riferimento suggerisce una rimodulazione del prezzo effettivo, l'introduzione di sconti graduati o la revisione degli accordi esistenti, in funzione del nuovo *mix* di indicazioni. In questo senso l'archetipo non propone meccanismi automatici, ma invita a rendere trasparente la catena di ragionamento che collega ampliamento dell'indicazione, variazione del valore relativo e aggiustamento delle condizioni economiche e contrattuali.

La Nuova molecola *non first in class* include i casi in cui un nuovo principio attivo entra in una classe terapeutica già popolata da uno o più comparatori con efficacia documentata. Qui la questione centrale non è l'accesso a un meccanismo completamente nuovo, ma il posizionamento di un ulteriore concorrente all'interno di una costellazione di opzioni che, almeno in parte, condividono *target* e indicazione. La valutazione si concentra quindi sulla misura in cui la nuova molecola offre un differenziale di valore rispetto allo standard di cura di riferimento, tenendo conto non solo degli esiti clinici (aspetto più rilevante in quanto associato al valore terapeutico), ma anche elementi quali la modalità di somministrazione, la tollerabilità, il profilo di sicurezza a lungo termine, la gestione pratica nel *setting* assistenziale e le preferenze dei pazienti laddove adeguatamente documentate.

In questo contesto, il premio di prezzo rispetto ai comparatori esistenti deve essere proporzionato alla dimensione e alla solidità del valore aggiunto dimostrato e l'assenza di un chiaro vantaggio comparativo dovrebbe riflettersi in prezzo non superiore, se non inferiore, a quella dei prodotti già disponibili. L'incertezza riguarda in questo caso le evidenze comparative, ad esempio studi di non inferiorità con *endpoint* surrogati, analisi indirette o confronti a rete. La traduzione negoziale più frequente in questa famiglia di casi privilegia strumenti finanziari, quali sconti confidenziali, accordi prezzo-volume e meccanismi di rimborso condizionato al superamento di determinate soglie di utilizzo, con ricorso più selettivo ai MEA *outcome-based*, riservati alle situazioni in cui permangono incertezze significative su esiti clinicamente rilevanti. Le opzioni negoziali potrebbero contemplare anche un *fast-track* condizionato a proposte aziendali di allineamento del prezzo al prezzo medio di classe terapeutica.

### 3.4 • Conclusioni

Il GdL 3 ha proposto una modalità di formalizzazione di archetipi negoziali per le principali tipologie negoziali TN1, con l'obiettivo di strutturare in modo esplicito il processo valutativo e negoziale sulla base di un percorso che identifica scenari all'interno delle tipologie negoziali, evidenze prioritarie, modulate ed integrate da eventuali evidenze secondarie, e loro conversione in accordi negoziali. L'obiettivo non è quello di costruire un percorso deterministico, né di proporre cluster rigidi, ma di proporre un flusso / mappatura che aumenti il livello di trasparenza *ex ante*, prevedibilità e riproducibilità del processo valutativo e negoziale.

La distinzione in due coppie di tipologie negoziali – farmaci orfani e nuove molecole *first in class* da un lato, estensioni di indicazione e nuove entità non *first in class* dall'altro – riflette configurazioni ricorrenti nella pratica negoziale, in cui la combinazione di *unmet need*, valore relativo, qualità delle evidenze, impatto epidemiologico e livello di incertezza sulla stima della popolazione *target* determina *pattern* di risposta che, pur essendo al momento largamente impliciti, possono essere resi più leggibili e verificabili. In questo senso, gli archetipi non intendono introdurre un ulteriore livello di complessità, ma al contrario organizzare in modo coerente elementi già oggi considerati nel processo di P&R, rendendoli osservabili e discutibili.

Dal punto di vista metodologico, l'impostazione archetipale si colloca in continuità con la logica del *value-based pricing* e con gli sviluppi recenti della ricerca in HTA, MCDA e PBRA, ed è adattata a un contesto in cui la decisione non è dominata dall'ICER e dai valori soglia, bensì da una combinazione di giudizi qualitativi, comparazioni tra alternative e strumenti contrattuali eterogenei. L'esplicitazione di *pattern* ricorrenti consente di riconoscere che contesti ad alta innovatività e alta incertezza, come quelli degli orfani e dei *first in class*, richiedono una maggiore enfasi sugli accordi *outcome-based*, mentre scenari caratterizzati da ampliamento delle popolazioni trattabili o da ingresso di non *first in class* esigono un'attenzione prioritaria al valore relativo e alla coerenza orizzontale del prezzo rispetto alle alternative disponibili. Il contributo principale non è dunque l'introduzione di nuove metriche, ma la costruzione di una grammatica valutativa e negoziale che renda più sistematica la traduzione dei *driver* di valore in scelte di prezzo e di accordo.

Sul piano delle *policy*, l'adozione di archetipi espliciti (i) può favorire una maggiore allineamento tra obiettivi di sostenibilità, equità di accesso e incentivo all'innovazione; (ii) facilita il raccordo valutazione → implementazione → monitoraggio descritto nelle raccomandazioni HTA, rafforzando consistenza, trasparenza e legittimità del processo. (Kristensen et al, 2019; EC, 2025; Bell, 2025). Per il decisore pubblico, il riferimento a categorie negoziali predefinite può ridurre la variabilità non spiegata, facilitare la rendicontabilità *ex post* delle decisioni e supportare la definizione di criteri più chiari, anche per la rinegoziazione alla luce dei dati real-world e del ciclo di vita del farmaco. Per l'Agenzia, un set di archetipi riduce la discrezionalità non spiegata, rende più prevedibili i percorsi negoziali e facilita la rendicontazione pubblica. Inoltre una mappatura archetipale aiuta a ricondurre il JCA a schemi negoziali nazionali omogenei, evitando duplicazioni e accorciando i cicli decisionali, con potenziali ricadute su tempi di accesso (Drake et al, 2017; EC, 2025; DIA Global Forum, 2025).

Tuttavia, il framework presentato resta intrinsecamente esploratorio, da sottoporre a valutazione esterna ed eventuale verifica empirica. Gli archetipi non possono essere interpretati come regole prescrittive né algoritmi di determinazione automatica del prezzo, ma strumenti euristici per organizzare il ragionamento. La validità esterna delle categorie proposte dipenderà dalla loro capacità di spiegare e prevedere, almeno in parte, le decisioni effettivamente assunte nel tempo. Future

linee di ricerca dovrebbero includere analisi retrospettive su coorti di decisioni di P&R, per valutare quanto gli archetipi individuati siano già implicitamente operativi nella prassi, nonché studi prospettici che testino l'impatto dell'uso sistematico di tali categorie su coerenza, tempi decisionali e capacità di gestione dell'incertezza clinica ed economica.

In prospettiva, l'estensione del *framework* ad altre tipologie negoziali, oltre le TN1 considerate in questa fase, e la sua integrazione con strumenti quantitativi di supporto alla decisione, come modelli di MCDA o simulazioni di budget impact scenario-based, potrebbero rafforzarne ulteriormente la rilevanza operativa. Al tempo stesso, sarà cruciale monitorare il rischio di eccessiva cristallizzazione delle categorie, preservando lo spazio per una deliberazione caso-specifica che tenga conto delle peculiarità cliniche, organizzative e sociali di ogni nuovo farmaco. In definitiva, gli archetipi proposti non aspirano a “definire” il futuro delle decisioni di P&R, ma a contribuire a costruirlo in modo più trasparente, coerente e verificabile, offrendo a *policy maker*, clinici e imprese una base comune di linguaggio e di confronto all'interno di un sistema che resta, per sua natura, complesso e dinamico.

# ACRONIMI



A	
<b>ACR50</b>	America College of Rheumatology
<b>AE</b>	Eventi Aversi
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>AMNOG</b>	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament / produits de santé
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical
C	
<b>CEESP</b>	Comité d'Évaluation Économique et de Santé Publique
<b>CEPS</b>	Comité Économique des Produits de Santé
<b>CIPM</b>	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
<b>CT</b>	Commissione de la Transparence
<b>CTJ</b>	Cout de Traitement Journalier
D	
<b>DEAI</b>	Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Évaluation
<b>DGCBSyF</b>	Dirección General de Cartera Básica de SSN de Salud y Farmacia
E	
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
G	
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GdL</b>	Gruppo di Lavoro
<b>GKV-SV</b>	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
H	
<b>H2H</b>	Head-to-Head
J	
<b>JCA</b>	Joint Clinical Assessment
I	
<b>IAB</b>	Incremental Added Benefit
<b>ICER</b>	Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia
<b>IPT</b>	Informe de Posicionamiento Terapéutico
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IRP</b>	International Reference Pricing

<b>I</b>	
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>L</b>	
<b>LEEM</b>	Les Entreprises du Médicament
<b>M</b>	
<b>MCBS</b>	Magnitude of Clinical Benefit Scale
<b>MCDA</b>	Multi-Criteria Decision Analysis
<b>MEA</b>	Managed Entry Agreement
<b>MFG</b>	Medical Research Act (Medizinforschungsgesetz)
<b>P</b>	
<b>PBRSA</b>	Performance-Based Risk-Sharing Arrangements
<b>P&amp;R</b>	Prezzo e Rimborso
<b>PFS</b>	Progression-Free Survival
<b>O</b>	
<b>OD</b>	Status di Orfano
<b>ONDAM</b>	Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
<b>ORR</b>	Objective Response Rate
<b>OS</b>	Overall Survival
<b>Q</b>	
<b>QALY</b>	Quality-Adjusted Life Years
<b>R</b>	
<b>RSL</b>	Revisione Sistemática della Letteratura
<b>S</b>	
<b>SEM</b>	Service Évaluation des Médicaments
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>SoC</b>	Standard of Care
<b>U</b>	
<b>UNCAM</b>	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
<b>V</b>	
<b>VBP</b>	Value-based Pricing
<b>VTA</b>	Valore Terapeutico Aggiunto

# BIBLIOGRAFIA



## BIBLIOGRAFIA

- AIFA (2025a). Criteri per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica (Determinazione Pres/966/2025). Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. Last accessed 25/11/2025. <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>.
- AIFA (2025b). Farmaci innovativi: criteri e aggiornamenti ufficiali. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. Last accessed 25/11/2025. <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>.
- AEMPS (2025). Informes de posicionamiento terapeutico. Last accessed 25/11/2025; <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/?lang=en>.
- Bell G (2025). Preparing to achieve with Joint Clinical Assessments', *Applied Clinical Trials*. Last accessed 25/11/2025.
- <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/preparing-to-achieve-with-joint-clinical-assessments>.
- Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Eff Resour Alloc*. 2020 Sep 4;18:31.
- CEPS-Leem 2025. Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem); Modifié par les avenants des 6 avril et 21 juillet 2022, 20 juin et 27 juillet 2024; Prorogé par l'avenant du 29 février 2024 et le 4 mars 2025.
- CEPS 2024; Comité économique des produits de santé – Rapport d'activité 2023.
- CIPM 2019; Reglamento Interno de la Comision Interministerial de los Precios de los Medicamentos; 30/09/2019.
- Code de la Sécurité Sociale; Article L162-16-4.
- Code de la Sécurité Sociale; Article L162-16-6.
- Dabbous M, Chachoua L, Caban A, Toumi M. Managed Entry Agreements: Policy Analysis From the European Perspective. *Value Health*. 2020 Apr;23(4):425-433.
- Danzon PM, Towse A. Differential pricing for pharmaceuticals: reconciling access, R&D and patents. *Int J Health Care Finance Econ*. 2003 Sep;3(3):183-205.
- Darbà J, Ascanio M. The current performance-linked and risk sharing agreement scene in the Spanish region of Catalonia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Dec;19(6):743-748.
- Drake JI, de Hart JCT, Monleón C, et al. Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016. *J Mark Access Health Policy*. 2017 Oct 12;5(1):1360545.
- Efthymiadou O, Kanavos P. Impact of Managed Entry Agreements on availability of and timely access to medicines: an ex-post evaluation of agreements implemented for oncology therapies in four countries. *BMC Health Serv Res*. 2022 Aug 20;22(1):1066.
- European Commission (2025) Implementation of the Regulation on Health Technology Assessment (HTAR) and Joint Clinical Assessments. Brussels: Directorate-General for Health and Food Safety (DG SANTE).
- Gandjour A, Schübler S, Hammerschmidt T, Dintsios CM. Predictors of negotiated prices for new drugs in Germany. *Eur J Health Econ*. 2020 Sep;21(7):1049-1057.
- Garrison LP Jr, Towse A, Briggs A. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health*. 2013 Jul-Aug;16(5):703-19.

- G-BA 2025. The benefit assessment of medicinal products in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a. Last accessed 25/11/2025; <https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>.
- HAS 2025. Transparency Committee. Last accessed: 25/11/2025; [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1729421/en/transparency-committee](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1729421/en/transparency-committee).
- HAS 2024. Economic and Public Health Evaluation Committee. Last accessed: 25/11/2025. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2036304/en/economic-and-public-health-evaluation-committee](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2036304/en/economic-and-public-health-evaluation-committee).
- Jommi C, Galeone C. The Evaluation of Drug Innovativeness in Italy: Key Determinants and Internal Consistency. *Pharmacoecoon Open*. 2023 May;7(3):373-381.
- Jommi C, Listorti E, Villa F. Variables affecting pricing of orphan drugs: the Italian case. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 19;16(1):439.
- Jommi C, Armeni P, Costa et al. Implementation of Value-based Pricing for Medicines. *Clin Ther*. 2020 Jan;42(1):15-24.
- Korchagina D, Millier A, Vataire AL, et al. Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 21;12(1):75.
- Kristensen FB, Husereau D, Huiçù et al. Identifying the Need for Good Practices in Health Technology Assessment: Summary of the ISPOR HTA Council Working Group Report on Good Practices in HTA. *Value Health*. 2019 Jan;22(1):13-20.
- Lauenroth VD, Stargardt T. Pharmaceutical Pricing in Germany: How Is Value Determined within the Scope of AMNOG? *Value Health*. 2017 Jul-Aug;20(7):927-935.
- Mahlich J, Kamae I, Sruamsiri R. Pharmaceutical pricing in Japan: market evidence for rheumatoid arthritis treatment. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018 Jun;18(3):339-348 .
- Mailankody S, Prasad V. Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs. *JAMA Oncol*. 2015 Jul;1(4):539-40.
- Marsh K, IJzerman M, Thokala P, et al; ISPOR Task Force. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016 Mar-Apr;19(2):125-37.
- MdS, DGCBSyF, 2025; Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los procedimientos de financiación y precio de los medicamentos; Consulta Publica Previa.
- MdS, 2024; Real Decreto, por el que se regula la evaluación de tecnologías sanitarias.
- Ministère de la Santé 2025. Last accessed 25/11/2025; <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/>.
- Real Decreto Legislativo 1/2015; BOE 177 de 25/07/2015; permalink: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/con>.
- Rodwin MA, Mancini J, Duran S. The use of 'added benefit' to determine the price of new anti-cancer drugs in France, 2004-2017. *Eur J Cancer*. 2021 Mar;145:11-18.
- Rossini EE, Galeone C, Lucchetti C, Jommi C. From Indication-Based Pricing to Blended Approach: Evidence on the Price and Reimbursement Negotiation in Italy. *Pharmacoecoon Open*. 2024 Mar;8(2):251-261.
- Russo P, Marcellusi A, Zanuzzi M, et al. Drug Prices and Value of Oncology Drugs in Italy. *Value Health*. 2021 Sep;24(9):1273-1278.
- Satoh E, Sasaki Y, Ohkuma R, et al. Lack of correlation between the costs of anticancer drugs and clinical benefits in Japan. *Cancer Sci*. 2018 Dec;109(12):3896-3901.

- Simon-Kucher 2024. P&R brief Spain: Funding and healthcare trends. Last accessed: 25/11/2025; <https://www.simon-kucher.com/en/insights/pr-brief-spain-funding-and-healthcare-trends>.
- Towse A, Garrison LP Jr. Can't get no satisfaction? Will pay for performance help? toward an economic framework for understanding performance-based risk-sharing agreements for innovative medical products. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(2):93-102.
- Trapero-Bertran M, Puig-Junoy J, Alegre-Del-Rey EJ. Reform of economic evaluation of medicines in Spain: proposals from the Advisory Committee for Pharmaceutical Financing. *Gac Sanit*. 2025 Jan 15;39:102439.
- Trotta F, Guerrizio MA, Di Filippo A, Cangini A. Financial Outcomes of Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in Italy. *JAMA Health Forum*. 2023 Dec 1;4(12):e234611.
- Trotta F, Mayer F, Barone-Adesi F. Anticancer drug prices and clinical outcomes: a cross-sectional study in Italy. *BMJ Open*. 2019 Dec 10;9(12):e033728.
- VALTERMED, 2025. Last accessed: 25/11/2025;
- <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/home.htm>.
- Villa F, Tutone M, Altamura G, et al. Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the Italian Medicines Agency. *Health Policy*. 2019 Jun;123(6):595-600.
- Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, et al. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1111-1116.
- Vokinger KN, Hwang TJ, Grischott T, et al. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):664-670.
- Wenzl M, Chapman S (2019). Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU Member States', OECD Health Working Papers, No. 115. Paris: OECD Publishing. Last accessed 25/11/25: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/2019\\_entryagreements\\_newmedicines\\_oecdeu\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/2019_entryagreements_newmedicines_oecdeu_en_0.pdf)
- Worm F, Dintsios CM. Determinants of Orphan Drug Prices in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2020 Apr;38(4):397-411.
- Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A. The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 10;12:699466.
- Zhang Y, Wei Y, Li H. Prices and Clinical Benefit of National Price-Negotiated Anticancer Medicines in China. *Pharmacoeconomics*. 2022 Jul;40(7):715-724.





