

8 Politiche del farmaco: approfondimento sul Value Framework per i farmaci

di Patrizio Armeni, Ludovico Cavallaro, Francesco Costa, Francesco Malandrini, Monica Otto¹

8.1 Introduzione e trend di spesa farmaceutica

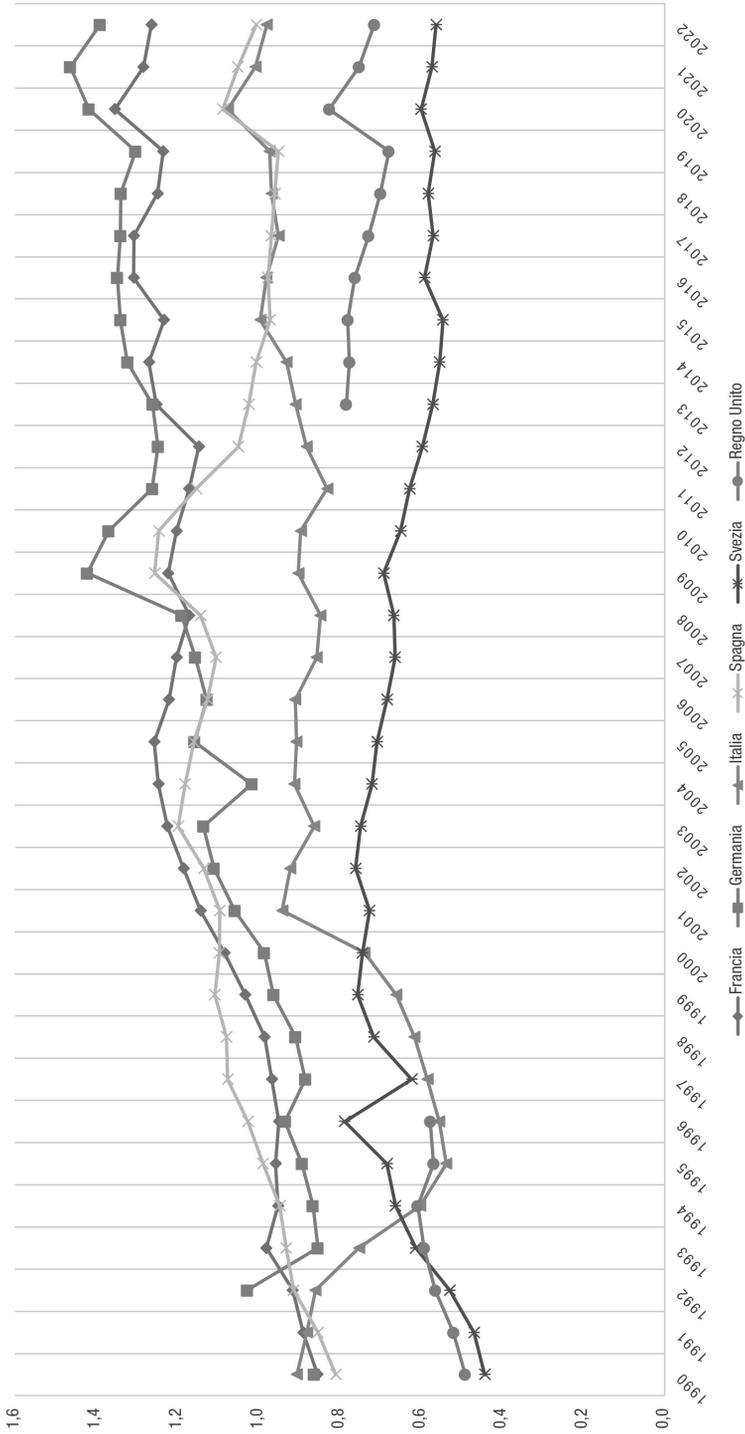
Governare e gestire l'assistenza farmaceutica significa saper garantire un accesso equo ed economicamente sostenibile ai farmaci. Spesso tale sfida si è tradotta nel contesto italiano in azioni volte al controllo (o contenimento) della spesa farmaceutica (Armeni, Costa, Jommi, *et al.*, 2023), ma ha anche stimolato lo sviluppo e la graduale diffusione di approcci e metodi volti alla misurazione del valore delle tecnologie sanitarie allo scopo di assumere decisioni sempre più *evidence-based*.

Nel confronto con i principali Paesi europei (Francia, Germania, Regno Unito, Spagna e Svezia), l'incidenza della spesa farmaceutica pubblica italiana in rapporto al PIL presenta valori di poco inferiori all'1% (0,98%), in costante decrescita rispetto al 2020 (1,08%) (Figura 8.1).

Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Osservatorio Farmaci (OSFAR) del CERGAS – SDA Bocconi (Armeni *et al.*, 2024), la spesa farmaceutica italiana pubblica mostra una velocità di crescita (dal 2001 al 2023) più bassa rispetto ad altre voci di spesa sanitaria (Figura 8.2). In particolare, la spesa farmaceutica (calcolata al lordo dei payback) è mediamente aumentata del 2,3% rispetto al 2,7% della spesa sanitaria. Di conseguenza, l'incidenza della spesa farmaceutica pubblica sulla spesa sanitaria pubblica è scesa dal 18,2% nel 2001 al 17,2% nel 2023 (Figura 8.3).

¹ Il presente capitolo presenta i risultati di una delle due ricerche annuali condotte dall'Osservatorio Farmaci (OSFAR) del CERGAS-SDA Bocconi. Fondato nel 1997, al momento della pubblicazione, OSFAR è supportato da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi e Takeda. Sebbene il capitolo sia il frutto di un lavoro comune di ricerca, i contributi specifici sono così attribuiti: il § 8.1 a Monica Otto, il § 8.2 a Francesco Costa, il § 8.3 a Ludovico Cavallaro, il § 8.4 a Francesco Malandrini, il § 8.5 a Patrizio Armeni e il § 8.6 a tutti gli autori..

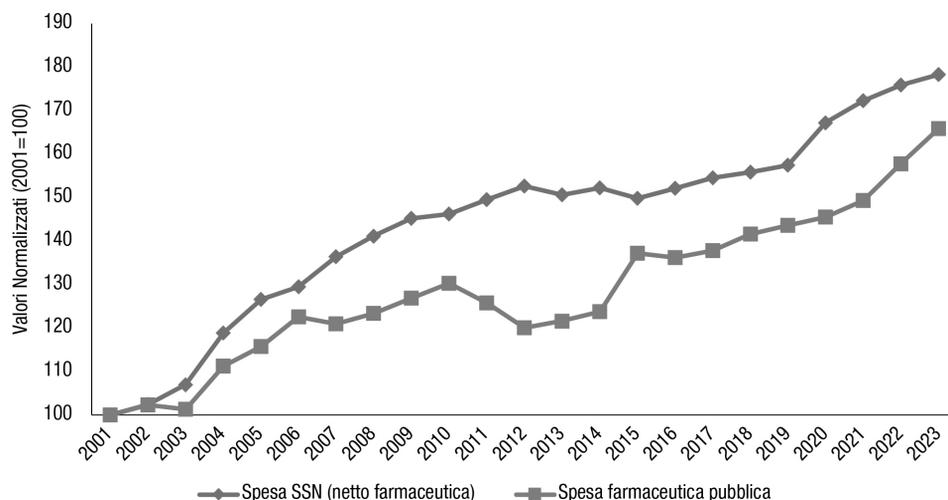
Figura 8.1 Spesa farmaceutica pubblica* in rapporto al PIL nei principali Paesi europei (1990-2022)



Nota: Per spesa farmaceutica pubblica si intende la spesa sostenuta per l'acquisto di farmaci con prescrizione e altri beni medici non durevoli.

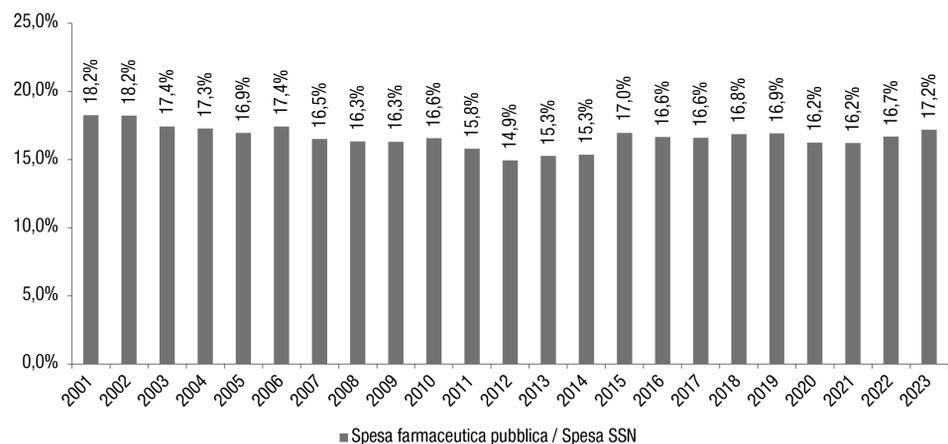
Fonte: Elaborazioni OSFAR su dati OCSE; 2024

Figura 8.2 **Trend della spesa sanitaria pubblica (netto farmaceutica) e della spesa farmaceutica pubblica (2001-2023; 2001=100)**



Fonte: Elaborazioni OSFAR su dati AIFA e Ministero della Salute; 2024

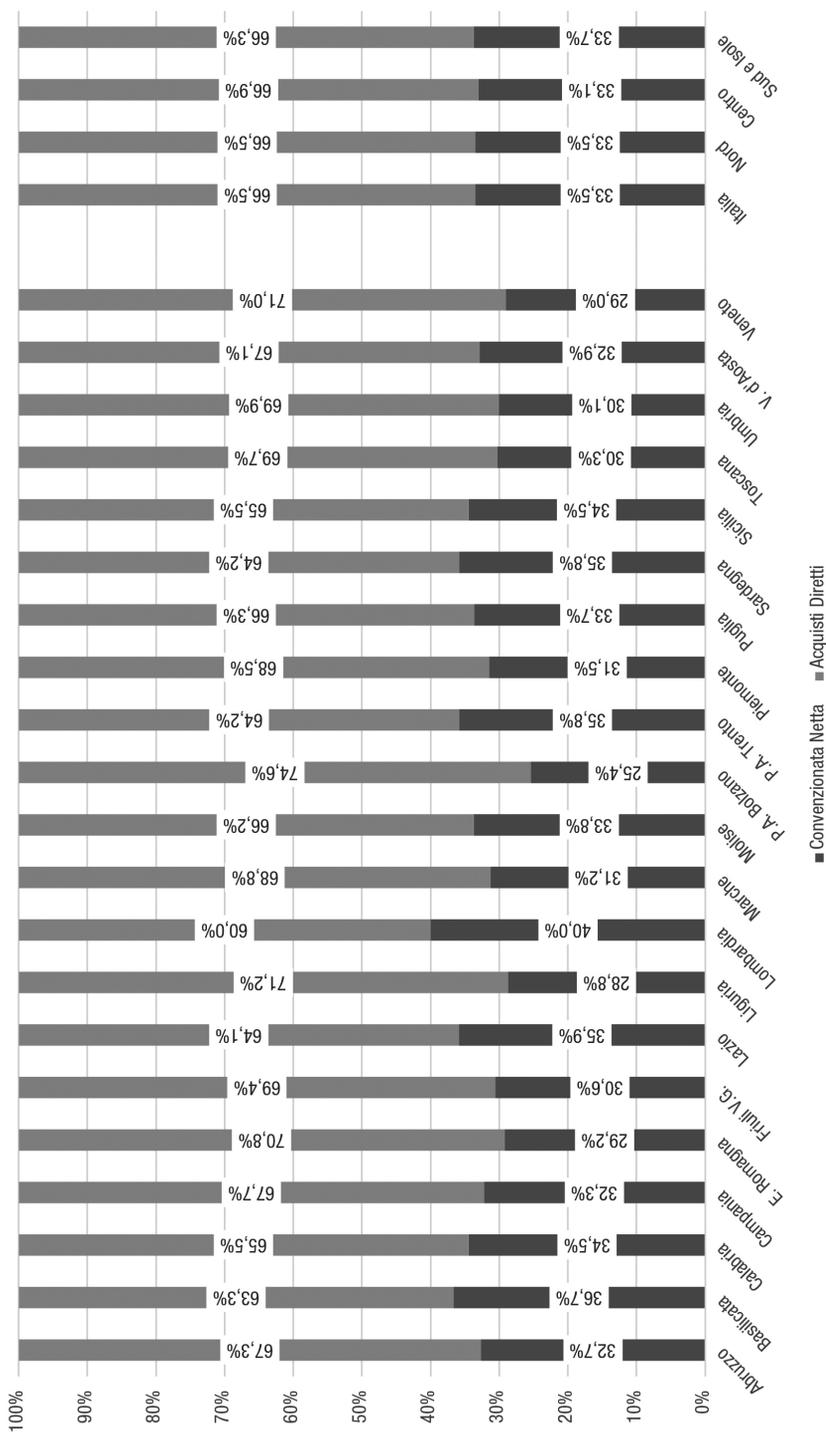
Figura 8.3 **Incidenza della spesa farmaceutica pubblica sulla spesa sanitaria pubblica (2001-2023)**



Fonte: Elaborazioni OSFAR su dati AIFA e Ministero della Salute; 2024

Con specifico riferimento alla composizione della spesa farmaceutica pubblica, la componente che incide maggiormente è quella per gli acquisti diretti (spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche) rispetto alla convenzionata (spesa per farmaci che transitano dalle farmacie aperte al pubblico, ad esclusione della distribuzione in nome e per conto) (Figura 8.4). Ciò

Figura 8.4 Composizione della spesa farmaceutica pubblica a livello regionale (2023)



Nota: I dati di spesa convenzionata netta (vale a dire al netto di sconti e di compartecipazioni alla spesa a carico del cittadino) sono desunti dalle Distinte Contabili Riepilogative delle farmacie aperte al pubblico; i dati di spesa per acquisti diretti dai Conti Economici.

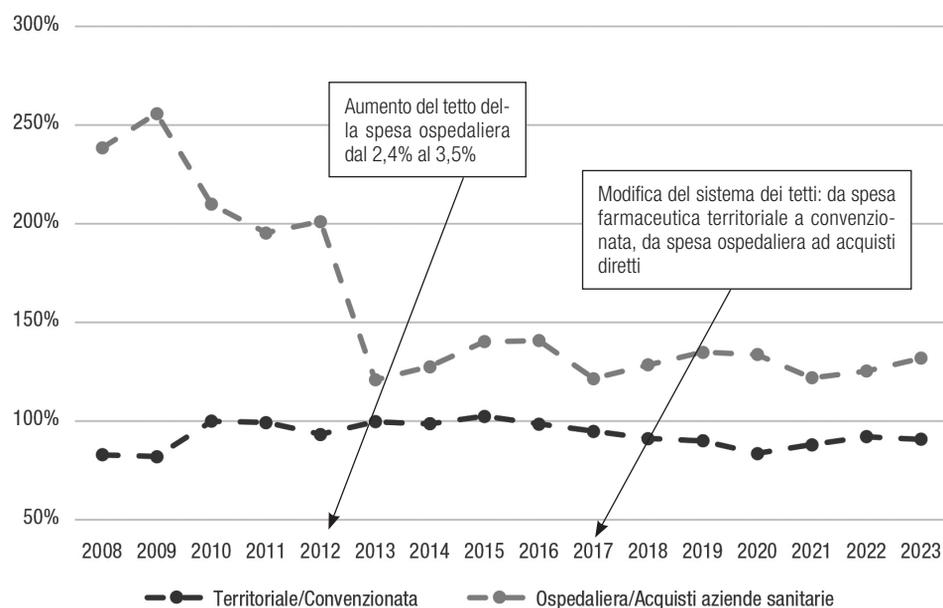
Fonte: Elaborazioni OSFAR su dati AIFA; 2024.

si conferma anche a livello regionale, seppur con una certa eterogeneità: gli acquisti di farmaci da parte delle aziende sanitarie pubbliche risultano avere un'incidenza maggiore nel Centro-Nord (tra il 66,9% nel Centro ed il 66,5% nel Nord), con il picco della P.A. di Bolzano (74,6%), che al Sud e Isole (66,3%) con la Regione Basilicata al 63,3% (Figura 8.4).

Da un confronto storico dei dati di spesa farmaceutica convenzionata e per acquisti diretti rispetto ai relativi tetti (Armeni, Costa, Jommi, *et al.*, 2023), emerge un trend piuttosto costante per quanto concerne la componente convenzionata. Lo stesso vale per gli acquisti diretti, dove il relativo tetto di spesa continua ad essere sistematicamente ed ampiamente sfondato, il che indica un evidente ed importante sottodimensionamento, non sufficientemente bilanciato dalla presenza dei fondi per i farmaci innovativi² (Tabella 8.1 e Figura 8.5).

La necessità di superare i sistemi di contingentamento della spesa a favore di una programmazione solida, lungimirante e basata sul valore è già stata ampiamente sostenuta dall'OSFAR (Armeni, Costa, Jommi, *et al.*, 2023). Il

Figura 8.5 **Incidenza della spesa farmaceutica sui rispettivi tetti (2008-2023)**



Fonte: Elaborazioni OSFAR su dati AIFA; 2024

² Con la Legge di Bilancio 2017 (L. 232/2016) sono stati istituiti due fondi per i farmaci innovativi, uno destinato ai farmaci oncologici e uno ai non oncologici, ciascuno con un tetto annuale di 500 milioni di euro. Successivamente, a partire dal 1° gennaio 2022, l'art. 35-ter del decreto legge n. 73/2021 (Sostegni bis) ha unificato questi fondi in un unico Fondo del valore di 1 miliardo di euro annui. La Legge di Bilancio 2022 (L. 234/2021, art. 1, co. 259) ha inoltre previsto un incremento di ulteriori 100 milioni per il 2022, 200 milioni per il 2023 e 300 milioni a partire dal 2024.

Tabella 8.1 Trend della spesa farmaceutica (convenzionata e acquisti diretti), tetto e relativo sfondamento (2008-2023)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020*	2021*	2022*	2023*
Tetto																
Territoriale/Convenzionata	13.739	13.744	13.965	14.133	14.039	12.128	12.402	12.380	12.522	8.907	8.977	9.058	9.518	8.465	8.723	8.931
Ospedaliera/Acquisti aziende sanitarie	2.355	2.425	2.520	2.550	2.572	3.724	3.824	3.818	3.862	7.709	7.770	7.840	7.999	9.251	9.533	10.143
Spesa																
Territoriale/Convenzionata	11.384	11.253	13.941	14.006	13.070	12.078	12.217	12.666	12.317	8.435	8.174	8.144	7.940	7.904	8.017	8.084
Ospedaliera/Acquisti aziende sanitarie	5.614	6.203	5.288	4.980	5.171	4.498	4.874	5.353	5.432	9.361	9.972	10.563	10.791	11.318	12.239	13.430
Scostamento																
Territoriale/Convenzionata	-2.355	-2.492	-24	-127	-969	-50	-185	286	-205	-472	-803	-914	-1.578	-561	-706	-847
Ospedaliera/Acquisti aziende sanitarie	3.259	3.778	2.768	2.429	2.599	773	1.050	1.535	1.571	1.652	2.202	2.723	2.792	2.067	2.706	3.287

Nota: Si ricorda che dal 2008 al 2016 i tetti si riferiscono alla spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera e dal 2017 alla spesa farmaceutica convenzionata ed acquisti diretti.

* La spesa per acquisti diretti è al netto della spesa per gas medicinali, e lo scostamento viene quindi calcolato rispetto ai tetti del 6,69% (2020), 7,65% (2021, 2022) e 7,95% (2023), come riportato nei monitoraggi AIFA.

Fonte: Elaborazioni OSFAR su dati AIFA; 2024

presente capitolo si propone di approfondire il concetto di valore e come integrarlo nei processi decisionali pubblici. Nello specifico, intende:

- ▶ riflettere su come alcuni processi decisionali e recenti politiche del farmaco possano o meno rappresentare uno stimolo al cambiamento auspicato (cfr. 8.2);
- ▶ fornire un quadro dello stato attuale del Value Framework AIFA in Italia ed a livello internazionale (cfr. 8.3 e 8.4) allo scopo di identificare raccomandazioni per *policymaker* e produttori sul come integrare elementi di valore nei processi decisionali di prezzo e rimborsabilità (cfr. 8.5).

8.2 Processi decisionali e aggiornamenti delle politiche del farmaco in Italia

La spesa farmaceutica è sempre stata una voce di spesa pubblica di grande interesse da parte dei *policymaker*. Tale attenzione particolare è perlopiù da attribuire agli importanti livelli di spesa che ogni anno vengono generati per l'acquisto di farmaci (cfr. supra) e per la velocità che alcune politiche possono avere nel generare in breve tempo un contenimento dei costi (vedi politiche sui diversi payback farmaceutici). È pertanto obiettivo del *policymaker* riuscire a coniugare, attraverso la formulazione di politiche del farmaco efficaci, la generazione di valore nel percorso di assistenza dei cittadini ed efficienza nell'allocazione di risorse pubbliche.

Come già discusso ampiamente in pregresse edizioni di questo rapporto (Amoroso *et al.*, 2016; Armeni, Costa, Jommi, *et al.*, 2023), le politiche del farmaco possono essere formulate e applicate nei diversi livelli di governo: nazionale, regionale e locale. In questo paragrafo, piuttosto che soffermarsi sugli aspetti tecnici legati alle iniziative in ambito farmaceutico, si vuole fornire un aggiornamento sulle principali politiche del farmaco che sono state introdotte dall'inizio del 2024. Per maggiori approfondimenti sui principi che guidano tali politiche, si rimanda al capitolo 10 del rapporto OASI 2016 (Amoroso *et al.*, 2016) e al capitolo 8 del rapporto OASI 2023 (Armeni, Costa, Jommi, *et al.*, 2023).

8.2.1 Il livello di finanziamento

Per quanto riguarda il livello di finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard³, la Legge di bilancio 2024 (L. 213/2023) ha previsto che raggiungerà nel prossimo triennio: 134,1 miliardi di euro nel 2024, 135,39 miliardi di

³ Si ricorda che le risorse a disposizione per l'assistenza farmaceutica sono calcolate come percentuali del finanziamento complessivo per la sanità.

euro nel 2025 e quasi 136 miliardi di euro nel 2026. In particolare, per l'anno in corso e il prossimo biennio, l'atto normativo ha previsto ulteriori incrementi di risorse da aggiungere a quelle già previste nella precedente Legge di bilancio:

- ▶ per il 2024 sono stati stanziati ulteriori 3 miliardi di euro ai 2,3 miliardi già previsti;
- ▶ per il 2025, in aggiunta ai 2,6 miliardi di incremento già stanziati, sono stati previsti altri 4 miliardi;
- ▶ per il 2026 sono stati stanziati altri 4,2 miliardi di euro in aggiunta a 2,6 miliardi già previsti, per un totale incrementale nell'anno di 6,8 miliardi di euro.

Nonostante gli importanti incrementi assoluti in termini di risorse economiche, l'Ufficio parlamentare di bilancio, in un'audizione del 13 novembre 2023 (B. Gob., 2023), ha sottolineato che le risorse aggiuntive stanziata dall'allora manovra sono sufficienti a mantenere nel 2024 l'incidenza della spesa sanitaria pubblica sul PIL al livello pre-pandemico (6,4% nel 2019). Ha inoltre evidenziato che, pur presentando una spesa contenuta in termini pro-capite e in rapporto al PIL e buoni indicatori di salute (aspettativa di vita alla nascita, riduzione dei morti imputabili a patologie non infettive, ecc.) (vedi Capitolo 7), il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) appariva già allora sottoposto a tensioni. In particolare, secondo quanto riportato nello stesso documento, il finanziamento del SSN per il 2024 potrebbe non coprire integralmente le spese, tenendo conto del costo delle misure previste dall'allora Disegno di legge di bilancio, tra cui: i) l'incremento del tetto sulla spesa farmaceutica per acquisti diretti (cfr. infra); ii) l'applicazione dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA); e iii) il contenzioso delle imprese sul payback (Armeni, Callea, *et al.*, 2023). Il problema del sistema di finanziamento della spesa farmaceutica è un tema ancora aperto e, come approfondito nel capitolo 8 del rapporto OASI 2023 (Armeni, Costa, Jommi, *et al.*, 2023), il livello di finanziamento della spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche è ancora ampiamente sottodimensionato rispetto alla spesa (cfr. supra).

La stessa Legge di bilancio 2024 ha anche introdotto una variazione in merito al livello di finanziamento pubblico dei farmaci rispetto al totale delle risorse a disposizione per l'assistenza sanitaria (Tabella 8.2). In particolare, il comma 223 ridetermina (in positivo) il tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti nella misura dell'8,5% del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) a decorrere dal 2024. Di conseguenza, il tetto della spesa farmaceutica convenzionata, è rideterminato nel valore del 6,8% del FSN. La scelta di ridurre il finanziamento della spesa farmaceutica convenzionata a beneficio della spesa per acquisti diretti è coerente con i trend di spesa osservati negli ultimi decenni in cui si è assistito ad una costante riduzione dei livelli di spesa farmaceutica convenzio-

Tabella 8.2 **Evoluzione del livello di finanziamento dei farmaci in Italia. Percentuale del Fondo Sanitario Nazionale (2023-2024)**

Silos di spesa farmaceutica	2023	2024
Acquisti diretti	8,15%	8,5%
Convenzionata	7%	6,8%

Nota: Il livello di finanziamento per gli acquisti diretti comprende anche la quota ad hoc per gas medicinali pari al 0,2% del FSN

nata ed un importante incremento della spesa per acquisti diretti (cfr. supra). Considerata però l'incidenza della spesa per acquisti diretti sul FSN (10,53% nel 2023) (AIFA, 2024d) è evidente che la rideterminazione dello stesso tetto all'8,5% sia ancora ampiamente insufficiente per un adeguato finanziamento dei farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche. Per ulteriori considerazioni in merito all'attuale sistema di finanziamento dei farmaci si rimanda al capitolo 8 del rapporto OASI 2023 (Armeni, Costa, Jommi, *et al.*, 2023).

8.2.2 Le forme alternative di distribuzione dei farmaci: revisione del PHT

La Legge di bilancio 2024 ha anche introdotto importanti riforme in merito alla distribuzione dei farmaci. In particolare, è stata rivista la modalità di remunerazione delle farmacie convenzionate, introducendo un sistema misto in cui la quota di spettanza è calcolata sia sulla base del prezzo al pubblico della specialità medicinale sia attraverso un sistema di quote fisse, mentre prima era totalmente calcolata come percentuale del prezzo al pubblico del farmaco. Inoltre, il comma 224 ha introdotto un'importante riforma nell'ambito delle forme alternative di distribuzione dei farmaci. Infatti, al fine di favorire gli assistiti nell'accesso al farmaco in termini di prossimità, l'AIFA ogni anno (entro i primi 3 mesi) dovrà provvedere ad aggiornare il prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio (PHT o prontuario della distribuzione diretta e della distribuzione in nome e per conto). Pertanto, l'Agenzia dovrà individuare l'elenco vincolante di medicinali che per le loro caratteristiche farmacologiche possono transitare dal regime di classificazione A-PHT alla classe A, nonché l'elenco dei medicinali del PHT non coperti da brevetto che possono essere assegnati alla distribuzione in regime convenzionale attraverso le farmacie aperte al pubblico. Come riportato nell'articolo pubblicato su *Il Sole 24 Ore Sanità* del 3 novembre 2023 (Armeni, Costa, & Otto, 2023), tale politica potrebbe avere delle importanti conseguenze in termini di impatto su:

- ▶ i volumi di farmaci mobilitati dalle farmacie convenzionate;
- ▶ la spesa farmaceutica e l'efficienza nell'uso delle risorse dei tetti di spesa;
- ▶ la logistica delle farmacie ospedaliere e l'attività di procurement delle aziende sanitarie pubbliche;

- ▶ le imprese produttrici e la competitività del mercato dei farmaci off-patent;
- ▶ i cittadini e i pazienti (prossimità della rete di distribuzione).

Per quanto riguarda l'anno in corso, la Commissione Scientifica ed Economica (CSE, cfr. infra) dell'AIFA, con la determinazione del 3 maggio 2024 (AIFA, 2024b), ha provveduto all'aggiornamento del PHT individuando come classe farmacologica oggetto di riclassificazione le gliptine, una categoria di antidiabetici orali per le quali sussistono i criteri per favorirne l'accesso in termini di prossimità attraverso le farmacie territoriali.

8.2.3 La riforma dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Il 2024 è stato l'anno in cui è stata riformata l'AIFA (Ministero della Salute, 2024). Tra le novità vi è l'abolizione della figura del Direttore Generale e, di conseguenza, la rappresentanza legale dell'Agenzia è affidata al Presidente che viene nominato con decreto del Ministro della Salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, sentito il Ministro dell'Economia e delle Finanze. Inoltre, sono state introdotte due nuove figure nell'apparato organizzativo dell'Agenzia: il Direttore Amministrativo e il Direttore Tecnico Scientifico.

L'incarico di Direttore Amministrativo è conferito con decreto del Ministro della Salute, sentiti il Ministro dell'Economia e delle Finanze e la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano.

La seconda nuova figura introdotta nella riforma è quella del Direttore Tecnico Scientifico che ha l'incarico di svolgere e dirigere l'attività tecnico-scientifica all'interno dell'agenzia avvalendosi delle diverse aree e degli uffici presenti all'interno dell'AIFA. Inoltre, il direttore tecnico-scientifico cura il coordinamento con le attività dell'*European Medicine Agency* (EMA).

La riforma dell'AIFA ha inoltre introdotto importanti cambiamenti negli organi preposti alla negoziazione della rimborsabilità e del prezzo dei farmaci. Infatti, le due commissioni che avevano il compito di condurre l'iter negoziale con le imprese produttrici (Commissione Tecnico Scientifica - CTS e Comitato Prezzo e Rimborso - CPR) sono state sostituite da un'unica Commissione Scientifica ed Economica (CSE). Insediata il 26 marzo 2024, la CSE, coprendo il ruolo di due commissioni, dovrebbe ridurre i tempi associati alle negoziazioni di prezzo e rimborso. Tale scelta, però, si discosta da quanto già avviene in altri contesti europei, in cui l'iter di P&R dei farmaci è affidato a diversi organi che, indipendentemente, esprimono il proprio parere sulle diverse dimensioni del valore dei farmaci (Amoroso *et al.*, 2016).

La CSE è nominata con decreto del Ministro della Salute ed è composta da dieci membri, di cui il Direttore Tecnico-Scientifico dell'Agenzia e il Presiden-

te dell'Istituto Superiore di Sanità, o un suo delegato, sono membri di diritto; quattro membri sono designati dal Ministro della Salute, uno dei quali con funzioni di Presidente; un membro è designato dal Ministro dell'Economia e delle Finanze; tre membri sono designati dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano.

Il 17 aprile 2024 è stato, inoltre, adottato il nuovo regolamento (AIFA, 2024c) recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della CSE. Tra i punti di maggiore attenzione del regolamento emergono quelli legati alla corretta identificazione del valore dei farmaci. Il regolamento, infatti esplicita che, per ampliare il quadro informativo nell'ambito dei processi decisionali, la CSE ha la facoltà di convocare in audizione associazioni dei pazienti o società scientifiche maggiormente rappresentative in relazione alle tematiche in discussione. Tale facoltà potrebbe consentire, infatti, di integrare e adottare, a vario titolo, ulteriori prospettive in grado di dare una valutazione puntuale sulle diverse dimensioni del valore che fino ad ora sono state limitatamente tenute in considerazione (ad esempio, le preferenze dei pazienti, l'impatto organizzativo, ecc.). Bisogna però ricordare che diversi contesti Paese coinvolgono strutturalmente nelle loro valutazioni i rappresentanti della società o dei pazienti integrando, pertanto, il loro punto di vista nel processo decisionale. Inoltre, all'articolo 6 del regolamento, viene esplicitato che la CSE deve considerare, nelle proprie valutazioni, gli indirizzi provenienti dall'EMA e dalle Agenzie regolatorie e di Health Technology Assessment (HTA) degli altri Paesi europei. Quest'ultimo punto introduce un tema fondamentale nella corretta valutazione delle specialità medicinali e cioè la corretta valutazione multidimensionale del valore dei farmaci. Infatti, la riforma dell'AIFA potrebbe aprire una nuova fase più matura nella determinazione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci. Fino ad ora, le valutazioni delle due commissioni sono state condotte applicando solo parzialmente le logiche dell'HTA. La valutazione dei farmaci attraverso un framework coerente con i principi dell'HTA potrebbe consentire di fare emergere il valore delle specialità medicinali a 360 gradi. Di conseguenza diventa fondamentale approfondire cosa si intende per valore dei farmaci e quali sono le dimensioni che lo caratterizzano.

8.3 Misurare il valore dei farmaci: il Value Framework

L'introduzione di innovazioni terapeutiche nel settore sanitario ha ampliato le opportunità di trattamento e migliorato gli esiti clinici. Tuttavia, questi progressi hanno aumentato la complessità delle valutazioni necessarie per determinare il valore di tali interventi, richiedendo analisi rigorose per garantire la loro sostenibilità a lungo termine e assicurare che i benefici siano proporzionati ai costi sostenuti (Chandra *et al.*, 2016; Porter, 2010). In risposta a queste

sfide, varie organizzazioni, tra cui istituzioni scientifiche, società professionali, centri di ricerca, società di consulenza, aziende farmaceutiche e di tecnologie mediche hanno sviluppato specifici *Value Framework* (VF) per la valutazione del valore delle nuove opzioni terapeutiche in diversi contesti (Boscolo *et al.*, 2020).

I VF perseguono due obiettivi principali: da un lato, supportano medici e pazienti nella valutazione delle opzioni terapeutiche durante il processo decisionale clinico; dall'altro, forniscono strumenti utili a enti regolatori, terzi pagatori, fornitori di servizi e *policymaker* per la definizione di prezzi basati sul valore e per le decisioni relative all'allocazione delle risorse (Boscolo *et al.*, 2020). Nonostante l'obiettivo comune di misurare il rapporto tra benefici clinici e costi, i VF impiegano metodologie differenti a seconda dell'area terapeutica e degli stakeholder di riferimento (es. pazienti, clinici, decisori politici). Questo aspetto emerge chiaramente confrontando, ad esempio, i framework sviluppati in oncologia e cardiologia, che rispondono a esigenze specifiche e perseguono finalità diverse (Mandelblatt *et al.*, 2017).

In oncologia, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha sviluppato un VF per supportare le decisioni cliniche relative ai trattamenti sistemici, con l'intento di gestire l'incremento dei costi delle nuove terapie (Schnipper *et al.*, 2016). Il framework dell'ASCO si focalizza principalmente sugli esiti clinici legati alla sopravvivenza e ai costi del farmaco, ma non considera componenti fondamentali come i costi futuri dell'assistenza (ad esempio, ulteriori interventi chirurgici, trattamenti radioterapici o cure palliative) e l'impatto della terapia sulla qualità della vita. D'altro canto, il DrugAbacus, sviluppato dal Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), è destinato principalmente a informare le politiche sanitarie attraverso un sistema di valutazione dei farmaci oncologici che considera criteri quali l'efficacia (in termini di sopravvivenza), la tossicità, i costi di ricerca e sviluppo e l'incidenza della malattia (MSKCC, 2024).

In cardiologia, il VF sviluppato dall'*American College of Cardiology* (ACC) e dall'*American Heart Association* (AHA) è stato concepito per sostenere sia l'elaborazione delle linee guida cliniche che la valutazione delle performance (Anderson *et al.*, 2014). Esso esamina la qualità delle evidenze e il valore delle cure, quest'ultimo valutato tramite un'analisi costo-efficacia (ACE). Inoltre, il framework incorpora i parametri definiti dal progetto CHOICE (*Choosing Interventions that are Cost-Effective*) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che stabilisce soglie precise per la costo-efficacia in base al prodotto interno lordo (PIL) pro capite del Paese di riferimento (OMS, 2024).

Le differenze metodologiche tra i vari VF hanno alimentato un dibattito sull'importanza di una rigorosa valutazione critica dei framework esistenti, sull'identificazione degli elementi chiave di valore rilevanti per specifici contesti decisionali e sulla necessità di raccomandazioni basate su evidenze.

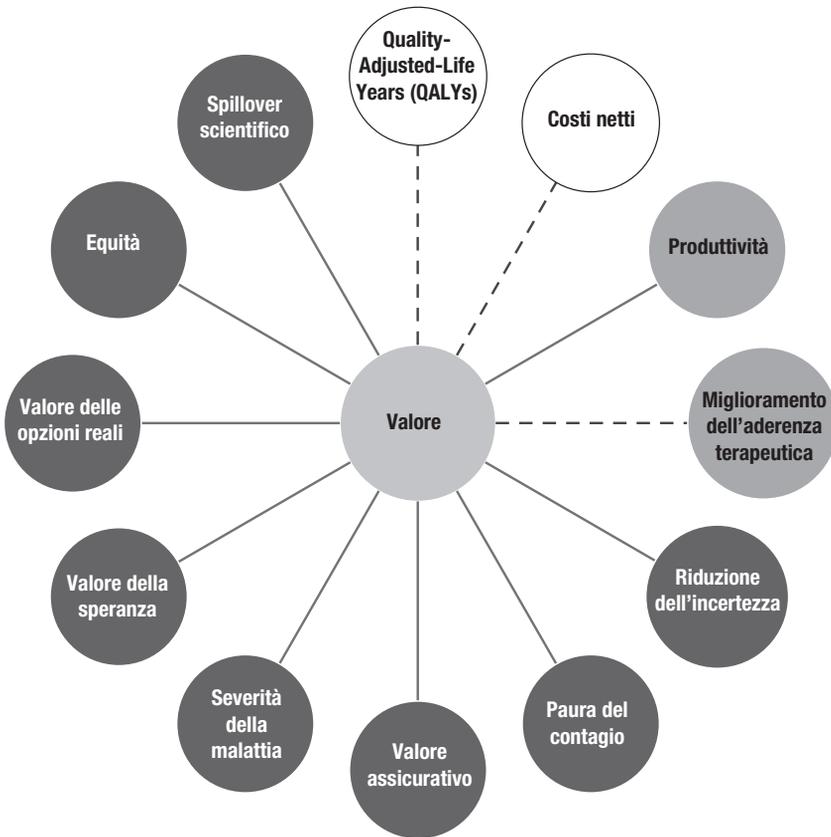
Nel 2016, l'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) ha istituito un Gruppo di Lavoro Speciale (GLS) negli Stati Uniti sui VF (ISPOR, 2018) per promuovere un modello di assistenza sanitaria basato sul valore, favorendo lo sviluppo e la diffusione di framework di alta qualità e imparziali. Il risultato è stata la pubblicazione di sette rapporti del GLS in un numero speciale della rivista *Value in Health* nel febbraio 2018 (Danzon *et al.*, 2018; Garrison, Neumann, *et al.*, 2018; Garrison, Pauly, *et al.*, 2018; Lakdawalla *et al.*, 2018; Neumann *et al.*, 2018; Phelps *et al.*, 2018; Willke *et al.*, 2018). Il GLS ha sottolineato che nessun singolo framework può rispondere adeguatamente a tutti i contesti decisionali o soddisfare le diverse prospettive di pazienti, terzi pagatori e società. Pertanto, ogni VF deve chiarire quale aspetto del valore intende rappresentare, specificando al contempo la prospettiva e il contesto di utilizzo.

Nei rapporti del GLS (Lakdawalla *et al.*, 2018) si identifica e definisce una serie di elementi che meritano attenzione nelle valutazioni del valore delle tecnologie sanitarie. L'obiettivo è ampliare la comprensione di ciò che costituisce valore nell'assistenza sanitaria e incoraggiare ulteriori ricerche per integrare nuovi elementi nei tradizionali approcci di valutazione economica. Nello specifico, il *value flower* (Figura 8.6) evidenzia/identifica dodici potenziali dimensioni di valore. Gli elementi in bianco costituiscono le dimensioni fondamentali, quelli in grigio chiaro sono oggi usati in modo meno sistematico, mentre quelli in grigio scuro sono considerati innovativi e generalmente non inclusi nelle valutazioni correnti. Le linee tratteggiate collegano le dimensioni di valore tipicamente considerati dalla prospettiva dei terzi pagatori, mentre le linee continue indicano concetti rilevanti da una prospettiva sociale più ampia.

Di seguito, descriviamo brevemente ciascuno dei dodici elementi presentati nel *value flower* in Figura 8.6:

- ▶ *Quality-adjusted life years* (QALYs) e costi netti: La valutazione del valore di un farmaco si basa tradizionalmente sul confronto tra i costi e i benefici clinici. Questo valore è determinato dal miglioramento atteso in termini di risultati di salute in relazione alla differenza di costi tra le opzioni terapeutiche. Questa relazione viene spesso espressa attraverso il rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER), che stima il costo incrementale che il sistema sanitario dovrebbe sostenere per ciascun paziente per ottenere un anno aggiuntivo di vita in piena salute.
- ▶ Produttività: L'aumento della produttività lavorativa grazie a una terapia può essere un aspetto di valore del trattamento. Tuttavia, monetizzare la perdita di produttività può introdurre disuguaglianze tra diverse fasce di età e classi socio-economiche. Pertanto, l'approccio più equo in termini di giustizia distributiva consisterebbe nel valorizzare la produttività sulla base di una retribuzione media standard, includendo i benefici accessori (*fringe benefits*).

Figura 8.6 **Rappresentazione dell'ISPOR delle dimensioni che contribuiscono alla descrizione del valore di un farmaco**



Rielaborazione da: Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value in Health* 2018; 21:131–139.

- ▶ **Miglioramento dell'aderenza terapeutica:** Un aumento dell'aderenza ai trattamenti può influenzare positivamente i risultati clinici e conseguentemente i costi. Sebbene una migliore aderenza possa comportare costi diretti più elevati, può anche ridurre le spese sanitarie a lungo termine grazie a risultati di salute migliori.
- ▶ **Riduzione dell'incertezza:** Il valore della riduzione dell'incertezza si riferisce ai benefici derivanti dalla medicina personalizzata o dai test diagnostici che predicono la risposta a una terapia. Questo può ottimizzare l'identificazione dei pazienti target, riducendo i costi associati al trattamento e agli eventi avversi, oltre a offrire un valore psicologico ai pazienti, anche se misurare tali benefici può essere difficile.

- ▶ **Paura del contagio:** In ambito di malattie infettive, oltre ai benefici diretti sui pazienti, è importante considerare le esternalità positive della riduzione della trasmissione. La paura di contagio, sebbene difficile da quantificare, può avere un valore significativo per la società. La valutazione può essere effettuata misurando quanto gli individui sono disposti a pagare per ridurre il rischio di esposizione.
- ▶ **Valore assicurativo:** Le nuove tecnologie mediche offrono una protezione contro il rischio fisico di ammalarsi e migliorano il benessere anche durante la malattia. Questo valore si riflette nella disponibilità dei consumatori a pagare per la protezione offerta dalla tecnologia, e nella maggiore varietà di opzioni assicurative. Questi due aspetti insieme costituiscono il “valore assicurativo” della tecnologia medica, il quale può essere integrato nei calcoli del *Net Monetary Benefit*⁴.
- ▶ **Severità della malattia:** Il valore di un trattamento può variare in base alla gravità della malattia. Migliorare la salute dei pazienti con prognosi più gravi può essere considerato di valore superiore rispetto ai pazienti con condizioni meno severe. In altre parole, la qualità di vita di un paziente prima del trattamento influenza l'utilità associata al beneficio atteso.
- ▶ **Valore della speranza:** Per i pazienti gravemente malati, il valore di una terapia può risiedere nella possibilità di guarigione, anche se la probabilità di successo è bassa. Le tecnologie che offrono una chance di guarigione possono essere considerate di maggiore valore, e i terzi pagatori potrebbero essere disposti a sostenere costi maggiori per garantire l'accesso a tali terapie.
- ▶ **Valore delle opzioni reali:** Prolungare la vita consente ai pazienti di beneficiare di futuri avanzamenti medici. Questo concetto di “valore dell'opzione reale” si realizza quando una tecnologia sanitaria estende la vita e crea opportunità per i pazienti di sfruttare futuri sviluppi medici.
- ▶ **Equità:** Questo principio fondamentale del SSN prevede che tutti i cittadini abbiano pari accesso alle cure in base ai bisogni di salute, indipendentemente da fattori come la geografia, il reddito o lo status sociale. L'equità può essere misurata attraverso il trade-off tra miglioramento della salute totale e distribuzione dei costi e degli esiti tra diversi gruppi di popolazione.
- ▶ **Spillover scientifico:** I benefici scientifici di una nuova tecnologia possono estendersi oltre il singolo trattamento, contribuendo a ulteriori scoperte o progressi medici. Questo “spillover scientifico” premia l'innovazione scientifica di tecnologie che introducono nuovi meccanismi di azione o avviano nuove classi terapeutiche.

⁴ Il *Net Monetary Benefit* (NMB) esprime il valore di un intervento in termini monetari, basandosi su una soglia di disponibilità a pagare per unità di beneficio (es. QALYs). Si calcola come (beneficio incrementale x soglia) – costo incrementale. Un NMB incrementale positivo indica che l'intervento è costo-efficace rispetto all'alternativa. Per maggiori informazioni: <https://yhcc.co.uk/glossary/net-monetary-benefit/>

L'inclusione di elementi innovativi amplia significativamente la visione di ciò che costituisce valore nell'assistenza sanitaria, andando oltre i tradizionali QALYs e costi. Un esempio rilevante è rappresentato dall'impatto ambientale che, pur non figurando nel *value flower* proposto dall'ISPOR, viene sempre più considerato come un pilastro aggiuntivo nell'HTA.

Autorità regolatorie internazionali, come il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Inghilterra, il *Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* (TLV) in Svezia e il *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) in Canada, stanno già riconoscendo l'importanza di questi nuovi elementi, suggerendo la necessità di valutazioni più approfondite e sistematiche (cfr. infra).

È fondamentale che le future ricerche e le revisioni delle politiche sanitarie considerino queste dimensioni di valore innovative, per garantire che le decisioni di investimento e di accesso alle cure riflettano in modo più accurato e giusto i benefici reali per i pazienti e la società. Questo approccio non solo arricchisce le valutazioni economiche, ma promuove anche un sistema sanitario più equo e meglio allineato alle esigenze emergenti della popolazione.

8.4 Applicazione del Value Framework a livello internazionale

A livello internazionale, i diversi Paesi adottano e personalizzano i propri VF in base a una serie di fattori specifici, tra cui le priorità di salute pubblica, la struttura e il finanziamento dei sistemi sanitari e le aspettative della popolazione. Questi framework servono non solo a sistematizzare le dimensioni da considerare nel processo di valutazione, ma anche come fondamento metodologico per le decisioni politiche e la definizione delle strategie di accesso ai farmaci. Mentre alcuni Paesi si concentrano principalmente sulla misurazione del rapporto incrementale di costo-efficacia, altri integrano criteri aggiuntivi, come l'equità di accesso, il valore aggiunto rispetto alle terapie esistenti e le considerazioni etiche e sociali.

La variabilità nelle metodologie di valutazione riflette le diverse sfide e opportunità affrontate dai singoli sistemi sanitari. In alcuni casi, la valutazione può essere influenzata da fattori come la disponibilità di risorse, le priorità politiche e il consenso. In altri, può essere guidata da obiettivi specifici, come la promozione dell'innovazione o la gestione dei costi a lungo termine. Comprendere come questi VF vengono definiti, applicati e adattati in contesti diversi fornisce una visione delle migliori pratiche e delle aree di potenziale miglioramento per tutti i portatori di interesse direttamente o indirettamente coinvolti.

Questo paragrafo esamina gli approcci adottati da alcuni Paesi di riferimento (Stati Uniti, Regno Unito, Germania e Giappone), evidenziando come ognuno abbia sviluppato il proprio VF e i criteri utilizzati per le decisioni di

prezzo e rimborso dei farmaci. La scelta di questi Paesi è giustificata dalla loro rilevanza come modelli nel panorama globale della salute e dell'economia, ognuno con approcci distintivi alla valutazione del valore dei farmaci. Vengono analizzate le somiglianze e le differenze tra i framework, con particolare attenzione ai fattori che influenzano le decisioni di politica sanitaria, inclusi gli aspetti economici, sociali e culturali che caratterizzano ciascun sistema.

8.4.1 Stati Uniti

Negli Stati Uniti non esiste un processo strutturato per la valutazione del valore dei farmaci. Al di fuori dei farmaci negoziati sotto l'*Inflation Reduction Act* (IRA), i pareri di enti come l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) sono considerati mere raccomandazioni e non hanno carattere vincolante. Tuttavia, diverse organizzazioni hanno sviluppato quadri valutativi specifici per determinare il valore dei farmaci e dei trattamenti, utilizzando approcci che riflettono le esigenze e le priorità del sistema sanitario americano:

- ▶ *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER): fornisce raccomandazioni basate su un confronto tra i benefici dei trattamenti e i costi, offrendo una prospettiva decisionale cruciale per il settore sanitario (Shafrin *et al.*, 2021).
- ▶ *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER): parte della *Food and Drug Administration* (FDA), è responsabile della valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci. Assicura che i farmaci approvati offrano benefici superiori ai rischi per la salute pubblica (NCI, 2022).
- ▶ Ospedali e Payer: inclusi i programmi pubblici come Medicare e Medicaid, utilizzano framework diversi e si affidano al parere della comunità scientifica e alle linee guida della FDA per valutare i farmaci.

I framework di valutazione negli Stati Uniti si concentrano generalmente su tre principi fondamentali:

- ▶ Selezione degli outcome di interesse: identificazione degli outcome clinici e sanitari più rilevanti come da indicazioni di CDER.
- ▶ *Evidence-based*: utilizzo di una solida base di evidenze per determinare l'impatto del trattamento.
- ▶ Costo-efficacia: ICER ha pienamente esplorato i concetti di valutazione del rapporto di costo-efficacia per decidere se un trattamento offre benefici sufficienti rispetto ai costi, guidando così raccomandazioni e coperture assicurative.

8.4.2 Regno Unito

Nel Regno Unito, il NICE adotta un approccio strutturato e multidimensionale per la determinazione del valore dei farmaci, basato su due componenti principali, ovvero la determinazione: i) del valore scientifico, e ii) del valore sociale. Questo approccio mira a garantire che le decisioni di rimborso e accesso ai farmaci siano basate su solide evidenze scientifiche e che tengano conto delle priorità sociali.

Il valore scientifico è determinato sulla base dell'efficacia clinica e del rapporto incrementale di costo-efficacia:

- ▶ **Efficacia Clinica:** Il NICE valuta i farmaci per il loro beneficio clinico rispetto ai trattamenti esistenti, prendendo in considerazione la qualità delle evidenze scientifiche, la presenza di comparatori diretti o indiretti, l'uso di endpoint appropriati, la durata degli studi, la generalizzabilità dei dati e la valutazione della qualità della vita correlata alla salute (*Health-Related Quality of Life, HRQoL*).
- ▶ **Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia:** Il NICE utilizza principalmente l'ICER, un indicatore che confronta l'incremento di sopravvivenza in buona salute (QALYs) con i costi incrementali. Il calcolo di questo indicatore richiede modelli economici specifici per ogni farmaco. Si considerano tutti i costi diretti sanitari, inclusi quelli per il ricovero, il personale sanitario, il monitoraggio degli outcome e il trattamento degli eventi avversi.

La determinazione del valore sociale considera due aspetti principali:

- ▶ **Giustizia Distributiva:** Il NICE mira ad una distribuzione equa ed efficiente delle risorse sanitarie, basata su criteri di efficacia clinica e sostenibilità economica, riducendo disuguaglianze e massimizzando i benefici per la collettività.
- ▶ **Valutazione dei singoli casi:** Il NICE adatta una strategia decisionale che tenga conto delle preferenze sociali, della gravità della malattia, dei trattamenti palliativi, delle categorie di pazienti sottorappresentate nei trial clinici, dell'innovazione e dell'equità (Sculpher & Palmer, 2020).

8.4.3 Germania

In Germania, esiste un VF per la valutazione delle prestazioni sanitarie, incluso il valore dei farmaci. L'*Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)* è l'ente responsabile della valutazione del valore dei farmaci in Germania. La valutazione da parte dell'IQWiG si basa su un confronto con altri farmaci e forme terapeutiche, considerando il valore terapeutico aggiun-

to per i pazienti in rapporto ai costi sostenuti dal sistema sanitario (IQWiG, 2008).

Nel processo di valutazione economica, l'IQWiG considera diversi benefici per i pazienti, che includono (Gerber-Grote *et al.*, 2014):

- ▶ **Efficacia Clinica:** valutazione dell'efficacia del farmaco nel migliorare la condizione clinica del paziente, considerando parametri oggettivi e soggettivi di salute.
- ▶ **Durata del Recupero:** capacità del farmaco di accorciare il tempo necessario per il recupero, contribuendo a un ripristino più rapido delle funzionalità e della qualità della vita.
- ▶ **Aspettativa di Vita:** efficacia del farmaco nel migliorare l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da specifiche condizioni patologiche, con particolare attenzione ai benefici a lungo termine.
- ▶ **Profilo di Sicurezza:** analisi della capacità del farmaco di minimizzare gli effetti avversi rispetto alle opzioni terapeutiche esistenti, contribuendo a un miglior profilo di sicurezza.
- ▶ **Health-Related Quality of Life (HRQoL):** considerazione dell'impatto positivo del farmaco sulla qualità della vita del paziente, inclusa la facilità nel compiere attività quotidiane e il benessere psicologico e sociale.
- ▶ **Utilizzo delle Risorse Sanitarie:** valutazione dell'impatto del farmaco sull'allocazione delle risorse sanitarie, analizzando l'efficienza e l'equità nell'accesso ai trattamenti.

8.4.4 Giappone

In Giappone, il VF per i farmaci si basa su una serie di criteri, tra cui fattori clinici, economici e sociali. Il processo di valutazione è complesso e coinvolge diverse fasi e organi decisionali, come il Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) e il Central Social Insurance Medical Council (Chuikyo). L'obiettivo della valutazione del valore dei farmaci in Giappone è garantire un accesso equo ed efficace ai farmaci per i pazienti, bilanciando efficacia, sicurezza e sostenibilità economica. La valutazione è continuamente affinata per rispondere alle esigenze del sistema sanitario giapponese.

Il valore di un farmaco è valutato sulla base degli outcome clinici, come la riduzione dei sintomi o il miglioramento della qualità di vita dei pazienti (tale valutazione avviene in termini comparativi). Le dimensioni considerate sono:

- ▶ **Valutazione economica:** il Chuikyo richiede analisi di costo-efficacia per determinare se i benefici clinici giustificano il costo del farmaco, influenzando le decisioni di prezzo e rimborso.
- ▶ **Health-Related Quality of Life (HRQoL):** la misura della qualità della vita

correlata alla salute, viene spesso utilizzata per valutare l'impatto dei trattamenti sulla vita quotidiana dei pazienti, integrando aspetti fisici, psicologici e sociali.

- ▶ Severità della malattia: può influenzare la valutazione del farmaco, in particolare per i trattamenti destinati a malattie gravi o rare, richiedendo un'attenzione specifica nei processi di prezzo e rimborso.
- ▶ *Unmet needs*: la mancanza di alternative efficaci per una patologia può aumentare il valore percepito del farmaco.
- ▶ Utilità sociale: la riduzione burden economico delle malattie e l'aumento della produttività della popolazione, possono migliorare complessivamente il benessere collettivo e la sostenibilità del sistema sanitario. (Shiroiwa *et al.*, 2017).

La valutazione dei farmaci, gestita dal MHLW e dal Chuikyo, si focalizza su un'analisi approfondita dell'efficacia clinica, sicurezza e impatto economico. L'integrazione dell'analisi di costo-efficacia dal 2016 riflette un impegno crescente verso una gestione basata sui dati, bilanciando innovazione e sostenibilità economica.

In sintesi, i VF dei farmaci a livello internazionale mostrano una varietà di approcci, riflettendo le diverse priorità e metodologie dei sistemi sanitari. I Paesi analizzati utilizzano criteri distinti per valutare l'efficacia, la sicurezza, e l'equilibrio costi-benefici delle terapie. Mentre le metodologie specifiche possono variare, l'obiettivo comune è assicurare l'accesso a trattamenti efficaci e sicuri, supportati da una valutazione rigorosa e trasparente.

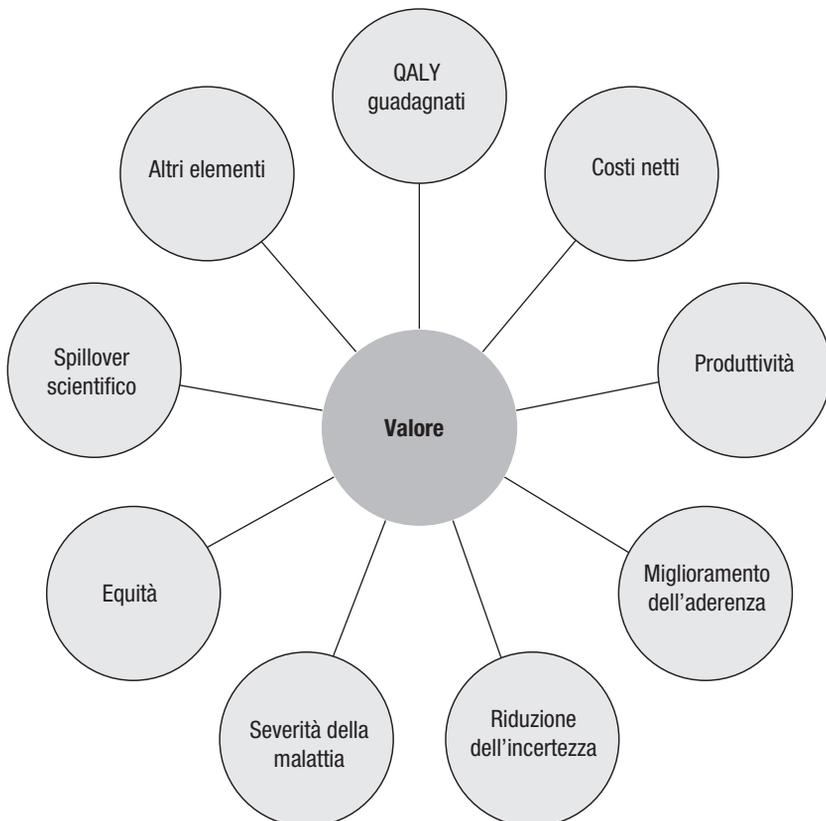
8.5 Stato attuale del Value Framework AIFA in Italia

In Italia, l'AIFA ha maturato la propria visione riguardo al concetto di valore in sanità affermando che le tecniche di *health economics* rappresentano uno strumento per definire il valore di un medicinale in termini di costo-opportunità in tutte le sue prospettive (paziente, SSN, società) (AIFA, 2024a; Ciani *et al.*, 2020). Viene inoltre specificata la multidimensionalità del concetto di valore, definendolo in modo ampio e comprensivo di concetti provenienti da molteplici discipline, oltre quella economica. In particolare, l'AIFA specifica che nella conduzione delle valutazioni economiche che considerano nuove specialità medicinali (indipendentemente dal grado di innovatività), il valore è dato dall'utilità marginale che il paziente, il terzo pagatore o la società possono ottenere dal suo utilizzo. Inoltre, coerentemente con il concetto di multidimensionalità, nello stesso sito internet dell'Agenzia, viene puntualizzato che la misura degli anni di vita guadagnati in piena qualità di vita (QALYs) è diffusamente

applicata ai medicinali in diversi contesti regolatori, seppur con la consapevolezza che non sia in grado di cogliere tutti gli elementi che concorrono al valore. Tale affermazione trova ulteriore conferma nella rappresentazione grafica del valore che l'AIFA ha pubblicato nel suo sito istituzionale (Figura 8.7). Tale rappresentazione trae ispirazione dal *value flower* sviluppato dal GLS istituito dall'ISPOR nel 2016 (cfr. supra). L'AIFA, di fatto, ha selezionato soltanto alcune dimensioni che concorrono alla definizione del valore di una specialità medicinale.

Il concetto di valore, così presentato, dovrebbe trovare una speculare rappresentazione all'interno delle linee guida che nel tempo hanno guidato e guidano la negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci. L'AIFA, infatti, all'interno del set bibliografico e documentale che mette a disposizione in merito

Figura 8.7 **Rappresentazione dell'AIFA delle dimensioni che contribuiscono alla descrizione del valore di un farmaco**



alla definizione del valore delle specialità medicinali, riporta: i) la Delibera CIPE del 1 febbraio 2001 n.3 (CIPE, 2001), recante l'individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci; ii) il D.M. del 2 agosto 2019. Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (GU n. 185 del 24 luglio 2020) (Ministero della Salute, 2019); e iii) la Determina DG/1372/2020 del 23 dicembre 2020 - Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale (AIFA, 2020).

In merito alla Delibera CIPE, quest'ultimo documento è stato sostituito completamente dal nuovo dossier di prezzo e rimborso implementato tra il 2019 e il 2020 (cfr. infra). È importante comunque sottolineare che la vecchia linea guida era perlopiù sbilanciata sulle dimensioni cliniche e farmacologiche relative al valore di un farmaco, considerando in maniera limitata le altre dimensioni che venivano solo parzialmente annoverate.

Con il D.M. del 2 agosto 2019, la dimensione economica ed organizzativa assume un ruolo maggiormente codificato all'interno dell'iter negoziale. Infatti, il riferimento normativo recita che l'azienda produttrice deve fornire una dettagliata valutazione economica del medicinale, seguendo le indicazioni stabilite dal Direttore Generale dell'AIFA. Questa valutazione dovrebbe includere una chiara analisi dei costi e dei benefici associati al farmaco. Tra le altre informazioni richieste, vi è anche l'impatto economico-finanziario a carico del SSN derivante dall'eventuale adozione in pratica clinica della specialità medicinale oggetto di negoziazione.

Quanto anticipato con il D.M. del 2 agosto 2019 ha trovato maggiore chiarezza nella successiva Determina DG/1372 del 23 dicembre 2020, in cui sono state dettagliate le linee guida per la compilazione del dossier di prezzo e rimborso. Il documento, infatti, ha sostituito a tutti gli effetti la Delibera CIPE del 2001, introducendo delle novità fondamentali nelle evidenze richieste alle imprese del farmaco che desiderano negoziare il prezzo e la rimborsabilità con l'AIFA. Le nuove linee guida, infatti, richiedono esplicitamente alle imprese produttrici di fornire: i) i prezzi negoziati in altri Paesi dell'Unione Europea e in Regno Unito; ii) le stime di fatturato atteso nei primi tre anni di rimborsabilità del prodotto; iii) le previsioni di spesa derivanti da procedure (extra costo farmaco); iv) il calcolo del costo della terapia (sia del prodotto in negoziazione sia dei comparatori) riferito al contesto italiano. Inoltre, come già accennato, il nuovo dossier di prezzo e rimborso dovrà essere corredato con modelli di impatto sul budget e con valutazioni farmaco-economiche (es. analisi di costo-efficacia e costo-utilità). I modelli forniti dovranno seguire, rispettivamente, le linee guida ISPOR e garantire l'aderenza alle linee guida CHEERS - *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (Husereau *et al.*, 2013, 2022). Questi aggiornamenti, rispetto al vecchio dossier,

sono da considerarsi come un primo fondamentale passo verso una valutazione multidimensionale del valore dei farmaci. A sostegno dell'utilizzo delle tecniche di valutazione economica, l'AIFA richiama diversi contributi di letteratura (Carletto *et al.*, 2020; Drummond *et al.*, 2015; EUnetHTA, 2016; Husereau *et al.*, 2013; Philips *et al.*, 2004; Sullivan *et al.*, 2014) che si riferiscono al rigore metodologico nella conduzione e interpretazione di questa tipologia di analisi. Tuttavia, in questo documento non sono menzionate le altre dimensioni del valore, poi apparse sul *value flower* dell'Agenzia, e non risulta ad oggi chiaro in che modo, e attraverso quali analisi, tali dimensioni possano essere oggetto di valutazione. Di fatto, indirizzare gli altri elementi del valore, oggi, è lasciato all'iniziativa e alla lungimiranza dei produttori. Questo approccio comporta il non trascurabile vantaggio di consentire analisi di frontiera e innovative, generando quindi i presupposti per una maggiore strutturazione di tali evidenze nei processi decisionali.

Per meglio comprendere, quindi, la reale integrazione del VF proposto dall'AIFA all'interno dell'iter negoziale, è stato svolto un approfondimento con l'Ufficio valutazione economica dell'Agenzia. Sulla base di quanto emerso dal confronto con l'AIFA, sono state successivamente formulate delle raccomandazioni riguardo a possibili dimensioni da integrare e considerare nelle future valutazioni di farmaci. Le raccomandazioni sono state sviluppate sia per l'industria sia per i *policymaker*.

Ad oggi, la rappresentazione grafica del VF pubblicata dall'AIFA sul proprio sito internet è da intendersi come un obiettivo a tendere. Le dimensioni valutate con il contributo del nuovo indice di dossier di prezzo e rimborso non rispecchiano infatti ancora pienamente i nove punti del *value flower*. Inoltre, emergono tante dimensioni dove la scarsità o la bassa qualità delle evidenze attualmente disponibili rende queste dimensioni poco utilizzabili ai fini negoziali. Attualmente, le dimensioni non strettamente cliniche e/o farmacologiche del valore di un farmaco vengono catturate grazie alle tecniche di valutazione economica (cfr. supra). In particolare, dal colloquio con l'ufficio valutazione economica dell'AIFA, emerge che: i) l'ACE ha assunto ormai un ruolo molto importante, soprattutto nella componente di negoziazione del prezzo e, tendenzialmente, questa tecnica di valutazione diventerà il nodo centrale con cui si associano prezzo e valore del farmaco; ii) l'analisi di impatto sul budget (Budget Impact Analysis, BIA), invece, dovrebbe essere usata in maniera circoscritta in particolari contesti in cui è alto l'impatto economico potenziale del farmaco e il *cost-of-illness*. Chiaramente l'ACE e la BIA, se non correttamente alimentate, non sono sufficienti per garantire al decisore la piena consapevolezza in merito alla patologia e al suo impatto sulla spesa sanitaria totale. Attualmente, infatti, emerge uno scarso investimento da parte delle imprese e delle istituzioni pubbliche preposte all'HTA nella generazione di evidenze da analisi epidemiologiche, di *cost of illness* e *burden of disease*. Questo genere di

analisi potrebbe dare al decisore una maggiore conoscenza in merito al volume di pazienti affetti da una particolare condizione patologia e di conseguenza sul numero di pazienti in trattamento. Inoltre, le analisi di costo sociale delle malattie riescono a dare una visione, altrimenti non sempre chiara, in merito al peso economico complessivo associato ad una specifica condizione e, di conseguenza, una maggiore chiarezza sulle aree del percorso di cura che richiedono maggiore attenzione da parte del programmatore. Infine, emerge che gran parte degli attuali modelli sottomessi all'Agenzia, risultano gravati da incertezza come conseguenza dell'adattamento di modelli sviluppati dalle imprese produttrici a livello internazionale. Di conseguenza, seppure adattati a livello domestico, la struttura del modello iniziale non sempre riesce ad accogliere le peculiarità del contesto italiano. È quindi necessario che le imprese comprendano la necessità di sviluppare modelli farmaco-economici nei singoli contesti-paese, riducendo al minimo (a qualche dato clinico, soprattutto) la componente standardizzata a livello centrale e dando la possibilità alle filiali italiane di affidare la costruzione di modelli ad-hoc (ad esempio di costo-efficacia), piuttosto che forzare l'adattamento di modelli «global», soluzione meno corretta e non sempre vantaggiosa a livello economico.

8.6 Raccomandazioni per policymaker e produttori

Sulla base dello studio condotto, l'OSFAR ha elaborato delle raccomandazioni per i produttori e per i *policymaker* volte a facilitare una più ampia integrazione delle dimensioni che caratterizzano il valore di una specialità medicinale.

Un passaggio cruciale riguarda la sostituzione progressiva degli obiettivi di valore precedentemente affermati da AIFA, introducendo invece una reale applicazione e integrazione nel processo decisionale delle dimensioni di valore dichiarate nel *value flower*. Questo significa identificare un set di analisi d'interesse per ognuna delle dimensioni, specificando più in dettaglio i riferimenti metodologici e il ruolo che tali analisi avranno nel processo di negoziazione.

Per migliorare l'efficienza e la qualità delle politiche sanitarie, è fondamentale rendere più strutturale l'adozione di analisi di costo-efficacia, garantendo al contempo un miglioramento sostanziale della qualità delle evidenze, soprattutto generando modelli in Italia e per l'Italia, fondati sulla conoscenza delle specificità del nostro sistema, evitando l'adattamento di modelli esteri.

In parallelo, si propone una graduale riclassificazione delle analisi di budget impact, limitandone l'applicazione solo ai casi in cui la spesa potrebbe risultare particolarmente onerosa, rendendola al contempo uno strumento di programmazione economico-finanziaria, da associare allo stanziamento di risorse a carico del MEF.

È anche necessario integrare gradualmente nei modelli valutativi degli elementi che rappresentino la visione del paziente, includendo le preferenze individuali, la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), i *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs), i *Patient-Reported Experience Measures* (PREMs) e i *Discrete Choice Experiment* (DCE)⁵, con l'obiettivo di migliorare la qualità metodologica complessiva.

Per comprendere meglio l'impatto economico delle malattie, si dovrebbero utilizzare come base di partenza le analisi di *cost-of-illness*. Al contempo, è consigliabile incrementare l'utilizzo delle analisi di *burden of disease*, un'attività che potrebbe essere idealmente coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità. Quest'ultimo non dovrebbe limitarsi a considerare solo le macroaree terapeutiche, ma dovrebbe esaminare anche le specifiche indicazioni. In questo contesto, le Regioni dovrebbero contribuire costantemente con dati robusti, integrandoli nelle analisi del carico di malattia e nelle evidenze epidemiologiche a supporto delle decisioni a livello nazionale. Tuttavia, pragmaticamente, è comprensibile che queste analisi possano essere sponsorizzate dalle aziende, data la complessità e l'ampiezza delle indagini richieste.

In conclusione, solo attraverso un approccio multidimensionale e contestualizzato, che includa le prospettive di tutti gli stakeholder e che sia supportato da dati di alta qualità, sarà possibile cogliere appieno il valore complessivo delle specialità medicinali e garantire decisioni più efficaci e sostenibili nel lungo periodo per il sistema sanitario italiano.

8.7 Bibliografia

- AIFA. (2020, dicembre 23). Determinazione DG/1372/2020—Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1134592/2020.12.30_Determina_DG-1372-2020_Linee_guida_dossier.pdf
- AIFA. (2024a). Valutazioni economiche. <https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>
- AIFA. (2024b, marzo 5). Aggiornamento del Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio (PHT) per il transito dal regime di classificazione «A-PHT» alla fascia «A» di medicinali afferenti a specifiche classi farmacologiche. (Determina n. 3/2024). (24A02347) (GU Serie Generale

⁵ Una metodologia di ricerca utilizzata per comprendere le preferenze degli individui riguardo a diversi prodotti, servizi o politiche. Nel DCE, ai partecipanti viene presentata una serie di scelte tra opzioni alternative, ciascuna caratterizzata da specifici attributi con valori diversi. I partecipanti devono scegliere l'opzione preferita in ogni scenario. Questo metodo consente di analizzare l'importanza relativa degli attributi e il modo in cui le persone fanno trade-off tra di essi.

- n.108 del 10-05-2024). https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2024-05-10&atto.codiceRedazionale=24A02347&elenco30giorni=false
- AIFA. (2024c, aprile 17). Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della Commissione Scientifico-Economica del Farmaco dell'Agenzia Italiana del Farmaco. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2323301/Regolamento_CSE_17.04.2024.pdf
- AIFA. (2024d, luglio 17). Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale (Gennaio-Dicembre 2023 Consuntivo). https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1872190/Monitoraggio_Spesa_gennaio-dicembre-2023_consuntivo.pdf
- Amoroso, N., Armeni, P., Costa, F., Jommi, C., & Otto, M. (2016). Il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia: Possibili traiettorie di cambiamento. In Rapporto OASI - Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano. EGEA. https://cergas.unibocconi.eu/sites/default/files/files/Capitolo-10_2016.pdf
- Anderson, J. L., Heidenreich, P. A., Barnett, P. G., Creager, M. A., Fonarow, G. C., Gibbons, R. J., Halperin, J. L., Hlatky, M. A., Jacobs, A. K., Mark, D. B., Masoudi, F. A., Peterson, E. D., & Shaw, L. J. (2014). ACC/AHA Statement on Cost/Value Methodology in Clinical Practice Guidelines and Performance Measures. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(21), 2304–2322. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.016>
- Armeni, P., Callea, G., Costa, F., Malandrini, F., Otto, M., Segantin, G., Sirena, P., & Tarricone, R. (2023). Il payback come misura di contenimento della spesa per farmaci e dispositivi medici. In Rapporto OASI - Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano. EGEA. https://cergas.unibocconi.eu/sites/default/files/media/attach/0044_Rapporto_OASI_2023_Capitolo_17.pdf
- Armeni, P., Cavallaro, L., Costa, F., & Otto, M. (2024). Report annuale per il 2023 (44). Osservatorio Farmaci (OSFAR). https://cergas.unibocconi.eu/observatories/osfar_
- Armeni, P., Costa, F., Jommi, C., Malandrini, F., Otto, M., & Tarantola, A. (2023). L'evoluzione del finanziamento dei farmaci in Italia. In Rapporto OASI - Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano. EGEA. https://cergas.unibocconi.eu/sites/default/files/media/attach/0029_Rapporto_OASI_2023_Capitolo_8.pdf
- Armeni, P., Costa, F., & Otto, M. (2023, marzo 11). Manovra/ Legge di bilancio e modalità di distribuzione dei farmaci: Luci e ombre dei potenziali impatti. *Sanità24, IlSole24Ore*. <https://www.sanita24.ilssole24ore.com/art/in-parlamento/2023-11-03/manovra-legge-bilancio-e-modalita-distribuzione-farmaci-luci-e-ombre-potenziali-impatti-104644.php?uuid=AFwNUsUB>
- B. Gob. (2023, novembre 14). Manovra/ L'Ufficio parlamentare di bilancio:

Con finanziamento Ssn 2024 rischio copertura spese tra farmaci, contenzioso su payback e nuovi Lea. Sanità24, IlSole24Ore. Manovra/ L'Ufficio parlamentare di bilancio: con finanziamento Ssn 2024 rischio copertura spese tra farmaci, contenzioso su payback e nuovi Lea

- Boscolo, P. R., Callea, G., Ciani, O., & Tarricone, R. (2020). Measuring Value in Health Care: A Comparative Analysis of Value-based Frameworks. *Clinical Therapeutics*, 42(1), 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.11.017>
- Carletto, A., Zanuzzi, M., Sammarco, A., & Russo, P. (2020). Quality of health economic evaluations submitted to the Italian Medicines Agency: Current state and future actions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 36(6), 560–568. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000641>
- Chandra, A., Shafrin, J., & Dhawan, R. (2016). Utility of Cancer Value Frameworks for Patients, Payers, and Physicians. *JAMA*, 315(19), 2069. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4915>
- Ciani, O., Federici, C., Fornaro, G., & Rognoni, C. (2020). Value-based healthcare: Il nuovo approccio di AIFA alla determinazione multidimensionale del valore: AIFA's new approach to multidimensional value determination. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 7(1), 9–13. <https://doi.org/10.33393/grhta.2020.2102>
- CIPE. (2001, gennaio 2). Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci. (Deliberazione n. 3/2001). (GU Serie Generale n.73 del 28-03-2001). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2001/03/28/001A3188/sg>
- Danzon, P. M., Drummond, M. F., Towse, A., & Pauly, M. V. (2018). Objectives, Budgets, Thresholds, and Opportunity Costs—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [4]. *Value in Health*, 21(2), 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.008>
- Drummond, M., Schulpher, M., Claxton, K., Stoddart, G., & Torrance, G. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes* (Fourth edition). Oxford University Press.
- EUnetHTA. (2016). Joint Action on HTA 2012-2015—WP8 DELIVERABLE - HTA Core Model (Version 3.0) for the full assessment of Diagnostic Technologies, Medical and Surgical Interventions, Pharmaceuticals and Screening Technologies. <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/HTACoreModel3.0.pdf>
- Garrison, L. P., Neumann, P. J., Willke, R. J., Basu, A., Danzon, P. M., Doshi, J. A., Drummond, M. F., Lakdawalla, D. N., Pauly, M. V., Phelps, C. E., Ramsey, S. D., Towse, A., & Weinstein, M. C. (2018). A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks—Summary and Recommendations of the ISPOR Special Task Force Report [7]. *Value in Health*, 21(2), 161–165. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.009>

- Garrison, L. P., Pauly, M. V., Willke, R. J., & Neumann, P. J. (2018). An Overview of Value, Perspective, and Decision Context—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [2]. *Value in Health*, 21(2), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.006>
- Gerber-Grote, A., Sandmann, F. G., Zhou, M., Ten Thoren, C., Schwalm, A., Weigel, C., Balg, C., Mensch, A., Mostardt, S., Seidl, A., & Lhachimi, S. K. (2014). Decision making in Germany: Is health economic evaluation as a supporting tool a sleeping beauty? *Zeitschrift Für Evidenz, Fortbildung Und Qualität Im Gesundheitswesen*, 108(7), 390–396. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2014.06.018>
- Husereau, D., Drummond, M., Augustovski, F., De Bekker-Grob, E., Briggs, A. H., Carswell, C., Caulley, L., Chaiyakunapruk, N., Greenberg, D., Loder, E., Mauskopf, J., Mullins, C. D., Petrou, S., Pwu, R.-F., & Staniszevska, S. (2022). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health*, 25(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>
- Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., Augustovski, F., Briggs, A. H., Mauskopf, J., & Loder, E. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *Value in Health*, 16(2), e1–e5. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.010>
- IQWiG. (2008). Methods for Assessment of the Relation of Benefits to Costs in the German Statutory Health Care System. https://www.iqwig.de/methoden/08-01-24_draft_methods_of_the_relation_of_bene.pdf
- ISPOR. (2018). Value Assessment Frameworks. [Ispor.Org](https://www.ispor.org/strategic-initiatives/value-assessment-frameworks). <https://www.ispor.org/strategic-initiatives/value-assessment-frameworks>
- Lakdawalla, D. N., Doshi, J. A., Garrison, L. P., Phelps, C. E., Basu, A., & Danzon, P. M. (2018). Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value in Health*, 21(2), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.007>
- Mandelblatt, J. S., Ramsey, S. D., Lieu, T. A., & Phelps, C. E. (2017). Evaluating Frameworks That Provide Value Measures for Health Care Interventions. *Value in Health*, 20(2), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.11.013>
- Ministero della Salute. (2019, febbraio 8). Criteri e modalita' con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (20A03810) (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/24/20A03810/sg>
- Ministero della Salute. (2024, agosto 1). Regolamento recante modifiche al regolamento sull'organizzazione e sul funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). (24G00012) (GU Serie Generale n.11 del 15-01-2024). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2024/01/15/24G00012/sg>

- MSKCC. (2024). Drug Abacus. Drug Pricing Lab. <https://www.drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>
- NCI. (2022, giugno 14). FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)—NCI (nciglobal,ncicenterprise) [cgvArticle]. <https://sbir.cancer.gov/commercialization/fda/drug-evaluation>
- Neumann, P. J., Willke, R. J., & Garrison, L. P. (2018). A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks—Introduction: An ISPOR Special Task Force Report [1]. *Value in Health*, 21(2), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.012>
- OMS. (2024, gennaio 1). WHO-CHOICE. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/who-choice-frequently-asked-questions>
- Phelps, C. E., Lakdawalla, D. N., Basu, A., Drummond, M. F., Towse, A., & Danzon, P. M. (2018). Approaches to Aggregation and Decision Making—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [5]. *Value in Health*, 21(2), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.010>
- Philips, Z., Ginnelly, L., Sculpher, M., Claxton, K., Golder, S., Riemsma, R., Woolacoot, N., & Glanville, J. (2004). Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technology Assessment*, 8(36). <https://doi.org/10.3310/hta8360>
- Porter, M. E. (2010). What Is Value in Health Care? *New England Journal of Medicine*, 363(26), 2477–2481. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1011024>
- Schnipper, L. E., Davidson, N. E., Wollins, D. S., Blayney, D. W., Dicker, A. P., Ganz, P. A., Hoverman, J. R., Langdon, R., Lyman, G. H., Meropol, N. J., Mulvey, T., Newcomer, L., Peppercorn, J., Polite, B., Raghavan, D., Rossi, G., Saltz, L., Schrag, D., Smith, T. J., ... Schilsky, R. L. (2016). Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology*, 34(24), 2925–2934. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2518>
- Sculpher, M., & Palmer, S. (2020). After 20 Years of Using Economic Evaluation, Should NICE be Considered a Methods Innovator? *PharmacoEconomics*, 38(3), 247–257. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00882-6>
- Shafrin, J., Dennen, S., Pednekar, P., Birch, K., Bhor, M., Kanter, J., & Neumann, P. (2021). For which diseases do broader value elements matter most? An evaluation across 20 ICER evidence reports. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 27(5), 650–659. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.20471>
- Shiroiwa, T., Fukuda, T., Ikeda, S., Takura, T., & Moriwaki, K. (2017). Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. *Value in Health*, 20(3), 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.726>

- Sullivan, S. D., Mauskopf, J. A., Augustovski, F., Jaime Caro, J., Lee, K. M., Minchin, M., Orlewska, E., Penna, P., Rodriguez Barrios, J.-M., & Shau, W.-Y. (2014). Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*, 17(1), 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
- Willke, R. J., Neumann, P. J., Garrison, L. P., & Ramsey, S. D. (2018). Review of Recent US Value Frameworks—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [6]. *Value in Health*, 21(2), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.011>