

Regolazione del prezzo e rimborso dei farmaci: comparatori, endpoint e ruolo della costo-efficacia

Claudio Jommi¹, Giovanni Apolone², Giovanna Scroccaro³, Valentina Acciai⁴, Antonio Addis⁵, Andrea Ardizzoni⁶, Renato Bernardini⁷, Alberto Bortolami⁸, Alessia Brigido⁴, Giuliano Buzzetti⁹, Pier Luigi Canonico¹⁰, Francesca Caprari¹¹, Stefano Centanni¹², Chiara Cernetti¹³, Americo Cicchetti¹⁴, Giorgio Corsico¹⁵, Francesco Damele¹⁶, Filippo de Braud¹⁷, Sara Manurita¹⁸, Francesco Saverio Mennini¹⁹, Irene Olivi²⁰, Federica Parretta²¹, Lara Pippo²⁰, Stefania Pulimeno²², Massimo Riccaboni²³, Giuseppe Rossi²⁴, Cecilia Saleri²⁵, Alessandra Sinibaldi²⁶, Federico Spandonaro²⁷, Cristian Stefanoni²⁸, Elena Visentin²⁶, Pierluigi Viale⁶, Giuseppina Zapparelli¹⁸, Patrizia Popoli²⁹

¹SDA Bocconi, Milano, ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ³Regione Veneto, Venezia, ⁴Ipsen, Milano, ⁵Dipartimento Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – Regione Lazio, Roma, ⁶Università degli Studi di Bologna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna IRCCS – Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, ⁷Università degli Studi di Catania, Catania, ⁸Rete Oncologica del Veneto, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, ⁹Dephaforum, Milano, ¹⁰Università del Piemonte Orientale, Novara, ¹¹Alexion Pharma, Milano, ¹²Università degli Studi di Milano, ASST – Santi Paolo e Carlo, Milano, ¹³Beigene, Milano, ¹⁴Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ¹⁵Amgen, Milano, ¹⁶Sanofi, Milano, ¹⁷Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ¹⁸BMS, Roma, ¹⁹Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, Roma, ²⁰CSL Behring, Milano, ²¹Abbvie, Roma, ²²Teva, Milano, ²³IMT School for Advanced Studies, Lucca, ²⁴ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, ²⁵AstraZeneca, Milano, ²⁶Galápagos Biopharma Italy, ²⁷Università Telematica San Raffaele, Roma, ²⁸Pfizer, Roma, ²⁹Istituto Superiore di Sanità, Roma - Italy

Drugs price and reimbursement regulation: comparators, endpoints and role of the cost-effectiveness

This document illustrates the results of a discussion of two multi-disciplinary expert panels on pricing and reimbursement of medicines. Experts work in different organizations. The discussion focused on comparator(s), endpoint(s), negotiation of prices of new medicines and/or indications to include in the List 648, as well as the role of cost-effectiveness in the price and reimbursement negotiation. The debate took place during the fourth edition of the Seminari di Mogliano, organized on the 30th of September/1st of October, 2021.

The two panels agreed on a general need to enhance interaction among the different stakeholders, in the early assessment and negotiation phases, and to increase the transparency/reproducibility of the decisions taken. The experts have also emphasized the need (i) to improve clarity in the evaluation of additional therapeutic value and the place in therapy with respect to comparators and how comparators are identified; (ii) to create work groups to identify the most appropriate endpoint(s), for each therapeutic area and level of unmet needs; (iii) to provide for a systematic use of cost-effectiveness when an added therapeutic value is delivered by a new medicine. With regard to the 648 List, the experts advocated for an overall reorganization of the current rules governing the special uses of drugs.

Keywords: Comparators, Cost-effectiveness, Endpoints, 648 List, Price and reimbursement

Premessa

Il presente documento sintetizza i risultati di due *panel* di esperti su tematiche oggetto di discussione nell'ambito della IV Edizione dei Seminari di Mogliano Veneto dal titolo

Received: July 26, 2022

Accepted: August 8, 2022

Published online: September 28, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi
Professor of Practice of Health Policy
Government, Health and Not-for-Profit Division and CERGAS
(Centre for Research on Health and Social Care Management)
SDA Bocconi, Bocconi University
Via Sarfatti 10
20136 Milano - Italy
claudio.jommi@unibocconi.it

“I nuovi scenari del farmaco in Italia: dalla determinazione del prezzo e rimborso (P&R) alle prospettive di impiego sul territorio”. Il Seminario è stato realizzato il 30 settembre (sessioni in plenaria) e l'1 di ottobre (lavoro di gruppo dei *panel* di esperti) del 2021.

Nello specifico, il primo gruppo di esperti si è focalizzato sui temi dell'identificazione dei comparatori nel processo negoziale, degli *endpoint* utilizzati ai fini della valutazione comparativa dell'efficacia dei farmaci e della negoziazione del prezzo dei medicinali e/o di indicazioni terapeutiche di cui viene richiesto l'inserimento in lista di cui alla Legge 648/96. Il secondo gruppo di lavoro si è invece focalizzato sul ruolo delle valutazioni di impatto economico e, in particolare, della costo-efficacia nella negoziazione dei prezzi dei farmaci.

I due *panel* multidisciplinari hanno visto il coinvolgimento di soggetti istituzionali, farmacisti ospedalieri, clinici ed esperti in materia regolatoria e di economia e *management* in sanità pubblica, referenti di imprese farmaceutiche



appartenenti all'area dell'accesso al mercato. I soggetti istituzionali coinvolti sono membri delle due Commissioni consultive dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ovvero la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi-Rimborso (CPR), nonché referenti regionali.

L'interesse per tali temi nasce non solo dalla loro rilevanza, ma anche in relazione alle più recenti revisioni in materia regolatoria, previste dal Decreto Ministeriale (DM) 2 agosto 2019 (1) e dalle successive Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale (2).

In particolare, il DM 2 agosto 2019 prevede esplicitamente la negoziazione dei prezzi per l'inserimento di farmaci/indicazioni non ancora approvati in Lista 648, anche se con procedura semplificata e accelerata (le Linee Guida specificano la struttura del relativo dossier). Le Linee Guida precisano che i comparatori sono rappresentati da "alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano per la popolazione target, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, a partire dallo Standard of Care (SoC) raccomandato, nel momento della presentazione del Dossier, da Linee Guida nazionali... e, in assenza di tali Linee Guida nazionali, da quelle europee e internazionali aggiornate, con indicazione di eventuali differenze rispetto ai comparatori utilizzati nella pratica clinica nazionale". Con riferimento infine alla costo-efficacia, le Linee Guida ne estendono il ruolo a tutti i nuovi prodotti e alle nuove indicazioni, specificandone la rilevanza, in particolare, per i farmaci orfani. Le stesse Linee Guida prevedono che l'eventuale mancata produzione di evidenze "farmaco-economiche" vada debitamente motivata da parte delle imprese. Viene infine specificato come l'impresa debba fornire analisi di impatto sul budget del prodotto nella prospettiva del SSN (Servizio Sanitario Nazionale) e, se necessario, della società nel suo complesso. Non vi sono però elementi che identificano come le evidenze di costo-efficacia vengano effettivamente utilizzate nella negoziazione del prezzo, per giustificare la coerenza tra costo e valore. Tali evidenze vengono analizzate dagli Uffici AIFA (e, in particolare, dall'Ufficio Valutazioni Economiche), ma i casi di valutazioni successivamente pubblicate sono molto limitati: sono disponibili attualmente sul sito di AIFA quattro report tecnico-scientifici che contengono le evidenze di costo-efficacia per terapie geniche, sottomesse dalle imprese e riviste da AIFA, tenendo conto degli sconti e dell'eventuale effetto dei MEA (Managed Entry Agreement) (3).

Identificazione dei comparatori nel processo di valutazione dei farmaci e valutazione degli endpoint

Il *panel* ha deciso di affrontare la discussione sull'identificazione dei comparatori e sulla valutazione degli *endpoint* in maniera congiunta, perché tali argomenti presentano diverse aree di sovrapposizione. Nello sviluppo di un farmaco, la decisione chiave di quale comparatore sia più opportuno scegliere e degli *endpoint* più significativi da raggiungere avviene infatti nello stesso momento, cioè quando si definisce il disegno dello studio clinico registrativo, come pure è contemporanea la loro valutazione al momento della negoziazione di P&R.

Dalla discussione del *panel* è emersa la necessità di una maggiore chiarezza sulla valutazione del valore terapeutico

aggiunto (VTA) da parte di AIFA, che dipende dalla valutazione comparativa del nuovo farmaco/indicazione rispetto alle alternative disponibili nel *place in therapy* identificato. Ai fini di tale valutazione si rende spesso necessaria un'analisi comparativa indiretta, perché il comparatore utilizzato negli studi registrativi (quando presente) raramente rappresenta ciò che può essere considerato il *gold standard* al momento della valutazione. È innegabile che la mancata disponibilità di evidenze derivanti da studi randomizzati che includono un comparatore adeguato sia una delle principali cause delle difficoltà legate alla definizione del VTA di un nuovo farmaco.

I referenti delle imprese hanno evidenziato la mancanza di regole e trasparenza su come vengano identificati i comparatori e richiamato la necessità di un dialogo precoce, che permetta alle aziende stesse di programmare la generazione di un pacchetto di evidenze accettabili per AIFA. La negoziazione di P&R arriva, infatti, a valle di decisioni sullo sviluppo del farmaco, che spesso non sono adatte al contesto italiano. Per poter negoziare in base al reale *place in therapy* del farmaco sarebbe necessario adottare una serie di iniziative atte a migliorare la trasparenza dei criteri e a consentire momenti di ingaggio delle parti interessate.

A questo si aggiunge la criticità legata all'utilizzo delle comparazioni indirette. Nonostante più volte e da più parti si sia sostenuto il valore di questo tipo di analisi, è ovvio che il livello di evidenza che ne deriva presenta dei limiti.

Il panel ha discusso due macro-classi di possibili cambiamenti.

Alcuni sono adottabili senza modificare gli attuali processi decisionali e si sostanziano:

- nell'introduzione di criteri per una valutazione strutturata del VTA analoga a quella per le richieste di innovatività. L'istruttoria CTS potrebbe prevedere una sessione sul valore incrementale che, esplicitando il VTA, faciliterebbe poi il compito al CPR (considerando quanto sotto specificato su legame tra prezzo e VTA). Sebbene tale ipotesi sia prevista dal DM 2 agosto 2019 in termini di legittimità di un premio di prezzo in caso di VTA, una valutazione dettagliata, come quella che si mette in atto ai fini dell'innovatività, non è stata ancora implementata;
- in un migliore utilizzo dei canali di comunicazione già esistenti a livello europeo. Durante la valutazione del farmaco o della nuova indicazione da parte di EMA è prevista una rappresentanza italiana. Sarebbe razionale utilizzare meglio questo momento valutativo per portare il punto di vista del nostro Paese e realizzare un'analisi precoce dei bisogni conoscitivi che emergeranno al momento della negoziazione del P&R in Italia;
- nell'aumento del valore informativo delle comparazioni indirette, definendo i criteri di qualità e la metodologia ritenuti validi ai fini della valutazione AIFA.

Altre possibili azioni richiedono da parte di AIFA l'implementazione di nuovi processi, Linee Guida e/o *reflection paper*. In particolare, sono state identificate:

- la strutturazione di momenti di dialogo precoce con le imprese farmaceutiche, utili anche a tarare le aspettative

negoziali. Tale tipo di ingaggio da parte di AIFA è fondamentale, perché avere criteri chiari faciliterebbe anche le decisioni da parte delle imprese, e in particolare della casa madre, sul disegno degli studi e sulla programmazione delle evidenze da produrre. Sarebbe pertanto utile un momento di incontro formale tra le singole imprese e AIFA, che chiarisca quali informazioni relative al tema di comparatori ed *endpoint* (oltre che, più in generale, ad aspetti epidemiologici ed economici) possono essere considerate ai fini negoziali;

- la definizione di *endpoint* a priori per area terapeutica e per bisogno clinico insoddisfatto. L'identificazione degli *endpoint* da parte di gruppi di lavoro strutturati (incluso un possibile gruppo sulle malattie croniche) o di gruppi consultati *ad hoc* snellirebbe il processo e darebbe consistenza alla valutazione in termini di trasparenza;
- l'interazione tra Uffici AIFA e aziende farmaceutiche non solo durante il processo negoziale, ma anche nella fase di dialogo precoce, per agevolare uno scambio di informazioni almeno utile, se non necessario, per tutte le parti.

In ogni caso, che si tratti di modifiche rilevanti o non sostanziali, appare fondamentale la massima trasparenza nell'esplicitazione dello scopo, delle tempistiche e dei referenti coinvolti (p. es., CTS, sotto-commissioni/gruppo di esperti, uffici AIFA e, in particolare, Settore HTA ed Economia del Farmaco, ecc.).

Durante la discussione del *panel* di esperti sono emersi altri spunti di riflessione che meriterebbero un ulteriore approfondimento, come l'opportunità del coinvolgimento dei pazienti nei gruppi di lavoro o la richiesta ad AIFA da parte di tutti gli *stakeholder* presenti di approfondire le competenze interne su aspetti clinico terapeutici quali gli antitumorali *tissue-agnostic*, le terapie geniche o l'utilizzo di nuovi approcci che vadano oltre il farmaco (p. es., *Molecular Tumor Board*, valutazione del farmaco sulla base di percorsi terapeutici).

La negoziazione dei medicinali da inserire in lista 648/96

Uno dei punti più discussi introdotti dal DM 2 agosto 2019 è la prevista negoziazione del prezzo per i farmaci da includere nella lista ai sensi della Legge 648/96.

L'analisi del *panel* è andata al di là dell'aspetto specificamente introdotto dal DM 2 agosto 2019 e delle caratteristiche del Dossier "semplificato" per la negoziazione dei prezzi in 648 (2).

Il primo elemento è la percezione da parte di alcuni esperti di una visione ambigua della 648: da una parte si presenta come modalità atta a rendere disponibile un farmaco non in sviluppo in una situazione di comprovato bisogno clinico insoddisfatto o per motivi di economicità; dall'altra si presenta come approccio analogo all'*Early Access Program* (EAP), ovvero un accesso anticipato a farmaci in sviluppo, come accade in altri Paesi, in particolare in Francia (4).

Da questa considerazione nasce la necessità di distinguere gli aspetti relativi all'offerta di un'opportunità terapeutica in assenza di opzioni di provata efficacia (spirito originale della norma) da quelli relativi invece all'*early access* (approccio condizionato dall'introduzione del criterio economico), adattando conseguentemente il processo negoziale, in

considerazione del fatto che non è l'azienda farmaceutica a presentare la richiesta.

Alcune proposte discusse dal *panel* sono state, per esempio, la possibilità di definire a priori le situazioni nelle quali la negoziazione potrebbe non essere necessaria, come nel caso di utilizzo di farmaci ad ampia diffusione in *setting* rari che non impattano in modo significativo sul budget della spesa farmaceutica.

In merito all'EAP è stata avanzata la proposta di ammettere temporaneamente i farmaci a rimborso con *pay-back* della differenza tra prezzo negoziato e prezzo temporaneo, cioè quello applicato a seguito della valutazione CTS e fino all'uscita della determina di P&R, stabilendo un limite di validità dell'inserimento in lista 648 (p. es., 12 mesi) e di fatturato (p. es., 50 milioni €), come clausola di salvaguardia.

In ogni caso, tutti i partecipanti sono stati d'accordo in merito alla necessità di un riordino complessivo delle attuali norme che regolano gli usi speciali dei farmaci: Legge 648/96, Legge 326/03, uso compassionevole (5).

L'uso della costo-efficacia nella negoziazione dei prezzi

Il secondo *panel* ha espresso delle valutazioni sul ruolo attuale e, soprattutto, prospettico della costo-efficacia, come strumento di valutazione della coerenza tra costo e beneficio per paziente trattato.

La discussione è stata informata, oltre che da quanto previsto dalle nuove Linee Guida (2), da due aspetti rilevanti sotto il profilo regolatorio. Il primo è che il CPR può attribuire a un nuovo farmaco un premio di prezzo rispetto a uno o più comparatori solo se viene dimostrata una superiorità clinica (art. 3, comma 6 del Decreto 2 agosto 2019). La CTS può esprimere una valutazione su altre dimensioni di valore (p. es., modalità di somministrazione più accettabile per i pazienti) potenzialmente utili per una valutazione comparativa, ma in generale queste non rientrano nella valutazione del CPR per concedere un premio di prezzo, a meno che non si traducano in un giudizio CTS di effettivo valore terapeutico aggiunto. Il secondo è che lo stesso DM 2 agosto 2019 ha previsto che nella negoziazione dei prezzi l'AIFA tenga conto, sulla base dei presumibili dati di consumo, anche dei vincoli finanziari previsti dalla vigente normativa sulla spesa farmaceutica (art. 3, comma 11 del Decreto 2 agosto 2019), reiterando quindi un approccio di *silos budget*, con il rischio di non dare il giusto valore ai costi evitati (e incrementali) dal SSN e dalla società nel suo complesso per effetto del nuovo farmaco. È stato peraltro evidenziato che le informazioni sui costi evitati (e incrementali) vengono incluse nelle analisi di impatto sul budget sottomesse dalle imprese, ma l'argomento non è stato oggetto di discussione nel gruppo di lavoro, che si è focalizzato sugli studi di costo-efficacia, e meriterebbe un approfondimento a parte sulla metodologia e sulle fonti utilizzate, nonché sulla qualità dei dati.

Il *panel* ha sottolineato come la costo-efficacia sia lo strumento più completo di valutazione del rapporto costo/beneficio di un nuovo farmaco rispetto ad alternative terapeutiche e che, di conseguenza, il suo utilizzo debba essere effettivamente implementato. In particolare, e in linea con il principio di una relazione stretta tra premio di prezzo e valore terapeutico aggiunto, il gruppo di lavoro ha suggerito come la

costo-efficacia sia utile solo in presenza di un effettivo valore terapeutico aggiunto, per determinare la coerenza tra costo incrementale e valore incrementale. In assenza di un valore terapeutico aggiunto, si dovrebbe ricorrere a una semplice analisi di minimizzazione dei costi. Andrebbe quindi corretto il principio per cui un'analisi di costo-efficacia sia sempre utile e si dovrebbe affermare, inoltre, che nella valutazione dei costi incrementali debbano essere inseriti i costi netti (incrementali ed evitati) a carico del SSN (e della società nel suo complesso, se necessario), oltre a quelli della sola terapia farmacologica.

La costo-efficacia, per quanto sia considerata l'evidenza economica più rilevante per la negoziazione del prezzo (che deve in primo luogo ispirarsi alla logica del *value-for-money*) deve essere integrata con:

- valutazioni di dimensioni del valore non pienamente "catturate" dalla costo-efficacia, quali, per esempio il valore per la sanità pubblica generato dal lancio di un nuovo antibiotico, dato il suo contributo (se appropriatamente utilizzato) alla riduzione delle resistenze agli antibiotici, o la presenza di un rilevante *unmet need*;
- analisi di impatto sul budget (spesa SSN e spesa per farmaci), in quanto le scelte di P&R devono essere, oltre che efficienti dal punto di vista allocativo, anche sostenibili.

Un terzo elemento di discussione è stato quello dei valori-soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia. La disponibilità di evidenze sul rapporto incrementale di costo-efficacia e di analisi di sensibilità che ne verificano la robustezza rispetto a variazioni dei parametri utilizzati fornisce un utile supporto alla negoziazione di P&R. Tuttavia, l'introduzione di valori di riferimento è utile per supportare effettivamente la negoziazione di prezzo: tali *benchmark* possono essere definiti come range di valori soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia o valori di riferimento riferiti a prodotti con caratteristiche simili in termini di gravità della patologia target e livello di *unmet need*.

Il *panel* ha affrontato non solo il ruolo della costo-efficacia nel Dossier di P&R, ma anche il tema della gestione del processo negoziale, raccomandando un'interazione preliminare tra AIFA e imprese e suggerendo nello specifico che lo *scoping meeting* già previsto dal DM del 2 agosto 2019 possa avvenire prima della sottomissione del dossier di P&R, con tracciatura dei risultati tramite verbale e coinvolgimento degli uffici AIFA. Tale *scoping meeting* può essere utile per impostare l'analisi di costo-efficacia, con riferimento in particolare:

- alla scelta di uno o più comparatori, possibilmente con il coinvolgimento della CTS;
- alla stima del costo unitario dei trattamenti alternativi;
- ad altri aspetti, tra cui la struttura del modello di costo-efficacia.

L'anticipazione *ex ante* della discussione di tematiche critiche potrebbe produrre peraltro un'accelerazione del processo negoziale, per quanto, comunque, secondo i dati EFPIA/IQVIA, i tempi di negoziazione in Italia siano in linea con quelli di diversi altri Paesi europei (superiori a Germania e UK, dove però non esiste una regolazione diretta dei prezzi, e inferiori a Francia e Spagna) (6).

Con riferimento sempre al processo negoziale il *panel* ha auspicato un'interazione sistematica tra imprese e AIFA (Settore HTA ed Economia del Farmaco e, in particolare, Ufficio Valutazioni Economiche) sull'analisi e sui suoi risultati, con un eventuale ricalcolo, come è avvenuto per i report tecnico-scientifici pubblicati (3), del rapporto incrementale di costo-efficacia, qualora si rendesse necessario variare alcuni parametri utilizzati, da discutere con le imprese e a successivo supporto del CPR.

È stato infine raccomandato un aumento della trasparenza del processo valutativo, con riferimento in particolare:

- a maggiori dettagli rispetto a quelli esistenti sulla qualità dello studio da parte dell'Ufficio VE (p. es., schema CHEERS sul reporting) (7);
- alla pubblicazione di report economici (costo-efficacia e budget impact), utili per tutti gli *stakeholder* e, in particolare, per le Regioni: come già specificato, sono stati pubblicati al momento quattro report tecnico-scientifici su terapie geniche (4).

A conclusione dei lavori del *panel*, sono state condivise due ultime raccomandazioni. La prima è di effettuare rivalutazioni in *real-life* in caso di incertezza sull'entità del beneficio nella popolazione reale, prevedendo *ex ante* il disegno dello studio *post-marketing*. La seconda è di seguire il suggerimento delle Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzi (2) che prevedono l'uso, nella valutazione dei costi, della prospettiva sia del SSN sia della società nel suo complesso. Le stesse Linee Guida suggeriscono anche di riportare entrambi i risultati nelle due diverse prospettive.

Conclusioni

Il quarto Seminario di Mogliano ha rappresentato una nuova occasione di confronto tra soggetti differenti per competenze tecniche e ruolo professionale in una logica di multidisciplinarietà.

L'approccio multidisciplinare è fondamentale e riflette la complessità della politica del farmaco che richiede una collaborazione tra diversi soggetti nel rispetto dei ruoli, ma con un ascolto attento delle esigenze reciproche, per trovare soluzioni che convergano sugli stessi obiettivi. Ciò può avere importanti effetti, rendendo il nostro SSN più efficiente nel prendersi carico dei suoi pazienti e più trasparente nell'interazione tra i diversi portatori di interesse. Un ulteriore effetto indotto per il nostro Paese è quello di renderlo più attrattivo per gli investimenti, favoriti dalla chiarezza e dalla stabilità delle regole.

I due gruppi di lavoro hanno affrontato tematiche complesse sotto il profilo tecnico e del processo decisionale ma con l'obiettivo di fornire proposte concrete e soluzioni anche di natura operativa, rispetto a una riforma del quadro regolatorio di cui si riconoscono i significativi passi in avanti. Tuttavia, il nuovo quadro regolatorio da una parte ha parzialmente deluso le aspettative di un cambiamento più marcato, orientato al dialogo, alla collaborazione, alla semplificazione, al superamento dei *silos* e a una reale implementazione dei processi di valutazione dell'impatto delle tecnologie HTA

(*Health Technology Assessment*) e dall'altra prevede importanti misure di implementazione.

Per quanto i temi affrontati siano diversi ma intrinsecamente collegati (si pensi alla scelta dei comparatori, fondamentale anche per l'analisi di costo-efficacia), i due gruppi di lavoro si sono caratterizzati per una sostanziale convergenza sui principali cambiamenti attesi in termini di processo. In particolare, i due *panel* hanno condiviso l'opportunità:

- di una maggiore interazione tra soggetti regolatori e portatori di interesse (tra cui imprese e referenti di associazioni di pazienti e di tutela dei diritti dei cittadini) in fase di disegno e di implementazione delle politiche e di gestione dei processi negoziali;
- di una maggiore chiarezza e trasparenza del metodo utilizzato per le valutazioni e la negoziazione, ai fini di una loro riproducibilità. Per questo obiettivo è stata sottolineata l'importanza di esplicitare gli ambiti di intervento, le tempistiche e i referenti (Commissioni, Gruppi di esperti, Uffici AIFA, ecc.).

A tali indicazioni riferite al processo di valutazione e decisione sulle condizioni di accesso al mercato, si sono aggiunti suggerimenti specifici sulle tematiche oggetto di discussione. L'auspicio è che tali indicazioni rappresentino spunti di riflessione utili per la futura politica del farmaco in Italia.

Acknowledgements

La quarta edizione del Seminario di Mogliano è stata organizzata da Dephaforum e realizzata grazie al contributo di Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Galápagos Biopharma Italy, Gilead, GSK, Ipsen, Italfarmaco, Menarini, MSD, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Servier, Shionogi, Teva.

Disclosures

Authors' contributions: Giovanni Apolone e Patrizia Popoli (coordinatori), Antonio Addis, Renato Bernardini, Alessia Brigido, Pier Luigi Canonico, Francesca Caprari, Francesco Damele, Filippo De Braud, Sara Manurita, Lara Pippo, Roberta Rondena, Cecilia Saleri, Alessandra Sinibaldi, Federico Spandonaro, Pierluigi Viale, Elena Visentin, Giuseppina Zapparelli sono i componenti del primo panel (Identificazione dei comparatori nel processo di valutazione dei farmaci e valutazione degli endpoint. Negoziazione dei prezzi dei medicinali da inserire in lista 648/96).

Claudio Jommi e Giovanna Scroccaro (coordinatori), Valentina Acciai, Andrea Ardizzoni, Alberto Bortolami, Stefano Centanni, Chiara Cernetti, Americo Cicchetti, Giorgio Corsico, Francesco Saverio Mennini, Irene Olivi, Federica Parretta, Stefania Pulimeno, Massimo Riccaboni, Giuseppe Rossi, Cristian Stefanoni sono i componenti del secondo panel (L'uso della costo-efficacia nella negoziazione dei prezzi).

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article. The authors declare the following competing interests.

CJ reported receiving research grants from Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene (now BMS), EuroQoL Foundation, FSK, Gates Foundation, Gilead, Janssen Cilag, Lundbeck, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Takeda, Teva and Zambon; participated in conferences organized by

Dephaforum, Economia Sanitaria, MA Provider, 3P Solutions and has been member of advisory boards funded by Amgen, AstraZeneca, BIP, BMS, Celgene (now BMS), CSL Behring, Dephaforum, Gilead, GSK, Incyte, MA Provider, MSD, Roche, Sanofi, Simon & Kucher, Takeda, Wellmera (now Alira Health);

GA, GS, AA, RB, ABo and **PP** declare no conflict of interest;

AA reported receiving consulting fees and/or honoraria from BMS, AstraZeneca Roche, MSD, Sanofi, Eli-Lilly, Takeda, Bayer;

VA and **ABr** are employees of Ipsen;

GB is an employee of Dephaforum;

PLC reported serving as advisory board member and receiving honoraria from Alexion, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Celgene (now BMS), Chiesi, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Dephaforum, Eli Lilly, Galápagos Biopharma Italy, Gilead, GSK, GW, HANSA, Incyte, Intexo, Ipsen, IQVIA, Janssen Cilag, Jazz Pharmaceuticals, Kyowa Kirin, Leo Pharma, Lundbeck, Menarini, Novartis, MA Provider, MSD, Pierre Fabre, Regulatory Pharma Net, Roche, Sanofi, Simon & Kucher, Takeda, Vifor, Wellmera, Zambon and 3P Solutions;

FC is an employee of Alexion Pharma;

SC reports research grants and/or speaker fees from GSK, Chiesi, Valeas, Sanofi, Guidotti, AstraZeneca and Menarini and served as advisory board member for GSK and AstraZeneca;

CC is an employee of and holds stock in Beigene;

AC reported receiving grants from Merck, Amgen, Sanofi-Genzyme, MSD, Roche, Aegerion, Tesaro Bio, Blue Bird Bio, Astra Zeneca, Eli Lilly, Pfizer, Janssen Cilag, Biomarin, Mylan, Otsuka, Abbvie, Leopharma, Boehringer, Intercept, Gilead, Ipsen, Shire, UCB, CSL Behring, Vifor, Coloplast, Galápagos Biopharma Italy, Novartis, Servier, Gilead, Integra;

GC is an employee of Amgen;

FD is an employee of Sanofi;

FdB reported receiving consulting fees from Roche, NMS Nerviano Medical Science, Sanofi, MSD, Incyte, Menarini, Pierre Fabre and participated in conferences organized by BMS, Merck Group, MSD, Pfizer, Servier, Sanofi, Roche, Amgen, Incyte, Dephaforum; additionally participated to advisory boards funded by EMD Serono, BMS, Novartis, AstraZeneca, MSD, Dephaforum, Incyte;

SM and **GZ** are employees of BMS;

FSM reported receiving research grants from Abbvie, Abbott, Amgen, Angelini, Alexion, Astellas, AstraZeneca, Avexis, Bayer, Biogen, BMS, Boston Scientific, Celgene (now BMS), Daiichi Sankyo, Gilead, Ipsen, Incyte, Janssen Cilag, Lundbeck, MSD, Novartis, Organon, Roche, Pfizer, Sanofi, Takeda, Teva, Vifor; participated in conferences organized by Dephaforum, Economia Sanitaria, MA Provider, 3P Solutions The Bridge Foundation, Motore Sanità, KOS; participated in advisory boards funded by AstraZeneca, Avexis, Abbott, BMS, Celgene (Now BMS), Dephaforum, Edra, Gilead, Lundbeck MA Provider, MSD, McCann, Novartis, Organon, Roche, Sanofi, Serono, Simon&Kucher, Takeda, Wellmera (now Alira Health);

IO and **LP** are employees of CSL Behring;

FP is an employee of Abbvie;

SP is an employee of Teva Italia;

MR reported receiving research grants from Roche; participated in conferences organized by Dephaforum, MA Provider, 3P Solutions and in advisory boards funded by Astellas and MSD.

GC reported receiving honoraria for participation in advisory boards from Abbvie, Amgen, Janssen Cilag, Jazz, Servier and participating in conferences organized by Dephaforum, Economia Sanitaria, MA Provider, 3P Solutions;

CSa is an employee of AstraZeneca;

AS and **EV** are employees of Galápagos Biopharma Italy;

FS reported receiving research grants from Amgen, Biogen Idec, Biomarine, Boehringer-Ingelheim, Celgene (now BMS), Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Genzyme, Janssen Cilag, Gore, Lundbeck, MSD Italia, Nestlé Health Science, Novartis, Novo Nordisk, Obi, Pfizer, Roche; participated in conferences organized by 3P Solutions, Aristeia, Dephaforum, Doctom, Dynamicom, Editree, Emeeting, MA Provider, Medic, OIC, Panacea, Regia Congressi, Seed, Sics, Sidera, Valid Insight and participated in advisory boards funded by Accord,

Amgen, Allergan, Arvelle Th., Celgene (now BMS), Eli Lilly, Genzyme, GW Pharmaceutical, Galápagos Biopharma Italy, Janssen Cilag, Novartis, Sanofi, Servier, Takeda;
CSt is an employee of Pfizer;

PV received research grants from MSD, Pfizer, Shionogi, Gilead and participated in advisory boards funded by Angelini, Gilead, Menarini, Mundipharma, MSD and Pfizer.

Financial support: This study received no grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Decreto Ministeriale 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 Serie Generale n.185 del 24-07-2020. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- AIFA. Linee-Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. Versione 1.0, 2020. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- AIFA. Report tecnico-scientifici per specialità medicinale. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- HAS (Haute Autorité de Santé). Authorisation for early access to medicinal products: HAS assessment doctrine. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- AIFA. Accesso precoce al farmaco e uso off-label. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- Newton M, Scott K, Troein P. VP. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey (April 2022). [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022;25(1): 10-31. [CrossRef PubMed](#)