



LINEE GUIDA

**PER LA COMPILAZIONE DEL DOSSIER
A SUPPORTO DELLA DOMANDA
DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO
DI UN MEDICINALE
ai sensi del D.M. 2 agosto 2019**

Estratto della Sezione E - Valutazioni di impatto economico-finanziario e dell'Appendice 2 - Modalità di sviluppo e presentazione delle valutazioni economiche e impatto economico-finanziario

Versione 1.0 – 2020

E. Valutazioni di impatto economico-finanziario

Ai sensi dell'art. 2, comma 2, lett. b), del Decreto, il Richiedente deve fornire analisi di impatto sul budget SSN del Prodotto (cfr. paragrafo E.1). Nell'ambito delle tipologie negoziali TN1, in particolare per i farmaci orfani, ci si attende che siano fornite analisi farmaco-economiche (costo-efficacia, costo-utilità e/o costo-minimizzazione): l'eventuale mancata produzione di tali analisi per le tipologie di prodotto appena menzionate andrà debitamente motivata.

AIFA, ai sensi dell'art. 3, comma 2, si riserva di chiedere al Richiedente la produzione di specifiche analisi attinenti alla presente sezione, con la conseguente sospensione dei termini procedurali.

In tutti i casi in cui siano condotte e fornite analisi, queste devono conformarsi alle indicazioni contenute nella presente sezione e nell'Appendice 2 del presente documento; inoltre, dati e modelli utilizzati andranno resi contestualmente disponibili in formato Excel o TreeAge, modificabili nei parametri chiave, in modo da consentire agli uffici competenti di AIFA di procedere alle opportune verifiche a fini istruttori per le Commissioni AIFA.

E.0 Executive Summary

Riportare sinteticamente le principali informazioni contenute nella presente sezione in max 7.000 caratteri, spazi inclusi.

E1. Analisi di impatto sul budget

Per la valutazione del potenziale impatto del Prodotto in termini finanziari, si richiede di presentare una BIA che metta a confronto l'insieme dei trattamenti presenti nello scenario corrente (in assenza del Prodotto), con il nuovo scenario di trattamento, nel quale il Prodotto viene progressivamente inserito nel mercato, con effetto complementare o sostitutivo rispetto all'insieme esistente.

Lo scenario 1, senza il Prodotto, deve riflettere i trattamenti attualmente impiegati nel contesto assistenziale italiano per ciascuna indicazione in domanda. In assenza di trattamenti, lo scenario "senza trattamenti" può essere preso in considerazione.

Lo scenario 2, con il Prodotto, deve riflettere il cambiamento atteso dell'attuale insieme di trattamenti come conseguenza dell'introduzione del Prodotto, in relazione ai dati presunti di penetrazione del mercato.

Nella descrizione dei trattamenti degli scenari 1 e 2 occorre considerare anche la possibile evoluzione del mix nel tempo (ad esempio nel caso in cui un farmaco perda il brevetto o sia previsto l'arrivo di un nuovo medicinale concorrente nell'orizzonte temporale considerato).



Nel descrivere le caratteristiche dello studio di impatto sul budget condotto si deve utilizzare lo schema riportato nella Tabella E.1.1.

Tabella E1.1 Descrizione sintetica dell'analisi di impatto sul budget

	Descrizione
Prospettiva	<Indicare la prospettiva dell'analisi (caso-base prospettiva SSN)>
Prodotto	<Indicare per ciascuna indicazione/sottogruppo il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>
Comparatori/strategie di trattamento	<Descrivere i comparatori o le strategie di trattamento messe a confronto nell'analisi, indicando il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>
Orizzonte temporale	<Indicare l'orizzonte temporale dell'analisi>
Metodologia dell'analisi	<Indicare la metodologia utilizzata nell'analisi>
Popolazione	<Descrivere le caratteristiche della popolazione considerata nell'analisi (es. età media, peso e BSA medi, ecc.). Si raccomanda di considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di rimborsabilità e specificare se coincide con quella dell'indicazione autorizzata o se eventuali sottogruppi sono stati esclusi dall'analisi> >
Quote di mercato	<Indicare le presunte quote di mercato (percentuale e numero pazienti) per ciascun anno della simulazione>
Fonte dati di efficacia	<Indicare la tipologia di fonte utilizzata per la stima degli outcome sanitari >
Fonte dati di costo	<Indicare la tipologia di fonte utilizzata per la stima del consumo di risorse (es. studio clinico, letteratura, ecc.) e per la relativa valorizzazione (es. tariffari nazionali/regionali, Gazzetta Ufficiale, ecc. >
Assunzioni	<Indicare sinteticamente le principali assunzioni adottate>
Risultati	<Riportare in maniera sintetica i risultati dell'analisi>
Tipologia di analisi di sensibilità	<Indicare la tipologia di analisi di sensibilità condotta>

E2. Valutazioni farmaco-economiche

Descrizione dello studio farmaco-economico

Nel descrivere le caratteristiche dello studio farmaco-economico condotto si deve utilizzare lo schema riportato nella Tabella E.2.

Tabella E2. Descrizione sintetica dello studio farmaco-economico

	Descrizione
Prospettiva	<Indicare la prospettiva dell'analisi (caso base prospettiva SSN)>
Popolazione	<Descrivere le caratteristiche della popolazione considerata nell'analisi (es. età media, peso e BSA medi, ecc.). Si raccomanda di considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di rimborsabilità e specificare se coincide con quella dell'indicazione autorizzata o se eventuali sottogruppi sono stati esclusi dall'analisi>
Farmaco in domanda	<Indicare per ciascuna indicazione/sottogruppo il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>
Comparatori/strategie di trattamento	<Descrivere i comparatori o le strategie di trattamento messe a confronto nell'analisi, indicando il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>
Orizzonte temporale	<Indicare l'orizzonte temporale dell'analisi>
Tasso di sconto	<Indicare il tasso di sconto utilizzato per costi e benefici che si manifesteranno oltre l'anno (caso base tasso per benefici e costi del 3%)>
Modello utilizzato	<Indicare il tipo di modello utilizzato e la durata del ciclo>
Fonte dati di efficacia	<Indicare la tipologia di fonte utilizzata (es. studio clinico, network meta-analysis, ecc.)>
Fonte dati di utilità	<Indicare la tipologia di fonte utilizzata (es. studio clinico, letteratura, etc.) >
Fonte dati di costo	<Indicare la tipologia di fonte utilizzata per la stima del consumo di risorse (es. studio clinico, letteratura, ecc.) e per la relativa valorizzazione (es. tariffari nazionali/regionali, Gazzetta Ufficiale, etc. >
Assunzioni	<Indicare sinteticamente le principali assunzioni adottate>
Risultati	<Riportare in maniera sintetica i risultati dell'analisi>
Tipologia di analisi di sensibilità	<Indicare la tipologia di analisi di sensibilità condotta>

Appendice 2. Modalità di sviluppo e presentazione delle valutazioni economiche e impatto economico-finanziario

2.1 - Analisi di Budget Impact

Prospettiva dell'analisi di impatto sul budget

Nel caso base l'analisi deve essere condotta dalla prospettiva del SSN. Laddove opportuno, il Richiedente potrà fornire in aggiunta una valutazione condotta dalla prospettiva della società, includendo anche gli eventuali costi diretti sanitari e non sanitari a carico del paziente e/o della società e i costi indiretti.

Metodologia dell'analisi

La BIA può essere condotta utilizzando un approccio statico standard (*"cost calculator approach"*), oppure un modello dinamico che simula, a livello di coorte o di singolo paziente, l'evoluzione nel tempo del numero dei pazienti eleggibili al trattamento. L'utilizzo del secondo approccio è preferibile nei casi in cui quello statico non sia ritenuto in grado di catturare i cambiamenti nel tempo dell'ampiezza della popolazione candidabile al trattamento, della distribuzione tra i diversi livelli di severità della patologia e degli scenari di trattamento.

In Figura E.1.1 si chiede di riportare in forma grafica la struttura del modello eventualmente utilizzato.

Alternative terapeutiche

In questa sezione si chiede di descrivere e giustificare la scelta delle alternative terapeutiche che compongono l'attuale mix di trattamenti presenti nello scenario corrente, nonché di motivare l'eventuale esclusione di altre opzioni terapeutiche percorribili. In particolare, si raccomanda che il Prodotto sia confrontato con lo SC appropriato al contesto assistenziale italiano.

Per SC si intende:

- strategia di trattamento raccomandata da linee guida nazionali o internazionali, per ciascuna sottopopolazione/indicazione in domanda;
- trattamento o combinazione di trattamenti più utilizzati nella pratica clinica italiana per ciascuna sottopopolazione/indicazione in domanda;
- BSC in assenza di alternative terapeutiche.

Orizzonte temporale

L'orizzonte temporale dell'analisi deve essere almeno di 2 anni. In aggiunta, può essere considerato un orizzonte temporale più ampio in modo da catturare l'impatto complessivo del Prodotto sul SSN, comprensivo dei costi sanitari evitabili a fronte di un miglioramento degli outcome sanitari.

Popolazione

Nel caso-base si raccomanda di considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di rimborsabilità. Tale popolazione deve essere coerente con il numero prevedibile di soggetti interessati al trattamento indicato nel Dossier, inclusivo sia degli eventuali pazienti prevalenti che degli incidenti. Si suggerisce, inoltre, di esplorare l'eterogeneità della popolazione mediante apposite analisi per sottogruppo nell'ambito delle analisi di sensibilità.

Distribuzione delle quote di mercato negli scenari senza e con il Prodotto

Sulla base del numero dei pazienti eleggibili al trattamento, si chiede di stimare il numero di pazienti che verranno trattati con il Prodotto.

Nella tabella E.1.2, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato, si chiede di riportare la distribuzione delle quote di mercato nello scenario 1, senza il Prodotto, e nello scenario 2, in cui il Prodotto viene progressivamente inserito nel mercato (coerentemente con le quote di mercato riportate dal Richiedente nella sezione D del Dossier).

Tabella E.1.2 Distribuzione delle quote di mercato prima e dopo l'introduzione del farmaco in domanda.

	Anno 1 % (N. pazienti)	Anno 2 % (N. pazienti)	<...> % (N. pazienti)
Scenario 1 senza il Prodotto			
Farmaco A	% (N)	% (N)	% (N)
<...>	% (N)	% (N)	% (N)
Scenario 2 con il Prodotto			
Prodotto	% (N)	% (N)	% (N)
Farmaco A	% (N)	% (N)	% (N)
<...>	% (N)	% (N)	% (N)

Stima dei costi del trattamento farmacologico e di altre risorse sanitarie negli scenari senza e con il Prodotto

Le tipologie di costo da considerare dipendono dallo specifico ambito terapeutico d'impiego del Prodotto e della prospettiva dell'analisi. In termini generali, i costi sono classificati in: costi diretti sanitari a carico del

SSN, costi diretti sanitari e non sanitari (a carico del paziente e/o della società, e.g.: costi di trasporto verso il centro di cura, costi dell'assistenza socio-sanitaria) e costi indiretti (e.g.: perdita di produttività a causa della malattia del paziente e/o del caregiver, costi previdenziali e sociali). Nel caso base si richiede di includere esclusivamente i costi diretti sanitari coerentemente con la prospettiva del SSN.

Per calcolare il costo dei trattamenti farmacologici occorre applicare il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al netto delle riduzioni di legge (con l'eccezione dei farmaci innovativi, qualora non abbiano rinunciato alla non applicazione delle riduzioni di prezzo di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e della Determinazione AIFA 27 settembre 2006). Gli altri costi diretti sanitari a carico del SSN possono essere stimati mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti, laddove disponibili, o sulla base di studi condotti ad hoc in centri italiani. Nelle tabelle E.1.3 e E.1.4 si chiede di riportare rispettivamente la stima dei costi nello scenario 1 (senza il Prodotto) e la stima dei costi nello scenario 2 (con il Prodotto).

Tabella E.1.3 Stima dei costi nello scenario 1, senza il Prodotto.

Scenario 1 senza il Prodotto	Anno 1 €	Anno 2 €	<...> €
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)			
<i>Costo del mix di trattamenti nello scenario 1</i>			
Costo farmaco A			
Costo di somministrazione e monitoraggio del farmaco A			
<...>			
Totale costo trattamenti farmacologici			
<i>Costo di altre risorse sanitarie</i>			
Eventi avversi			
Ricoveri			
Visite			
Esami (es. analisi di laboratorio, procedure diagnostiche, etc.)			
Altre terapie			
<...>			
Totale costo altre risorse sanitarie			
Altri costi diretti sanitari e non sanitari e costi indiretti (prospettiva Società)			
<...>			
Totale costi scenario 1			

Tabella E.1.4.a Stima dei costi nello scenario 2, con il Prodotto.

Scenario 2 con il Prodotto	Anno 1 €	Anno 2 €	<...> €
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)			
<i>Costo del mix di trattamenti nello scenario 2</i>			
Costo farmaco in domanda			
Costo di somministrazione e monitoraggio del farmaco in domanda			
Costo farmaco A			

Costo di somministrazione e monitoraggio del farmaco A			
<...>			
Totale costo trattamento farmacologico			
<i>Costo di altre risorse sanitarie</i>			
Eventi avversi			
Ricoveri			
Visite			
Esami (es. analisi di laboratorio, procedure diagnostiche, etc.)			
<i>Altre terapie</i>			
<...>			
Totale costo altre risorse sanitarie			
Altri costi diretti sanitari e non sanitari e costi indiretti (prospettiva Società)			
<...>			
Totale costi scenario 2			

Analisi di impatto del farmaco in termini di outcome sanitari

L'impatto del Prodotto in termini di outcome sanitari deve essere determinato sulla base della variazione attesa della mortalità e/o di altri eventi sanitari in confronto alle alternative al momento disponibili e maggiormente utilizzate in Italia.

In tabella E.1.5 si chiede di riportare una stima degli eventi sanitari evitati/addizionali e i relativi costi differenziali per il SSN negli orizzonti temporali considerati.

Si raccomanda di replicare la tabella per ciascuno degli orizzonti temporali adottati nell'analisi.

L'impatto del Prodotto in termini di *outcome* sanitari potrebbe essere rappresentato anche in termini di rallentamento della progressione della malattia e/o riduzione della severità. Nella tabella E.1.6 si chiede di riportare la distribuzione attesa della popolazione tra i diversi stati di salute/livelli di severità per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato, così come ottenuta mediante il modello di simulazione della malattia eventualmente adottato.

Tabella E.1.5 Effetto del Prodotto in termini di eventi evitati/addizionali.

	SC in Italia	Prodotto	Δ Prodotto vs SC
Orizzonte temporale: <...>			
<Evento X>	<Numero casi>	<Numero casi>	<Casi evitati/ eventi addizionali>
<...>			
Costi per outcome sanitario atteso	<€>	<€>	< Δ €>
<Evento X>			
<...>			
Totale costi per outcome sanitari attesi			

Tabella E.1.6 Distribuzione attesa della popolazione tra i diversi stati di salute/livelli di severità.

OUTCOME SANITARI	Orizzonte temporale <...>	Orizzonte temporale <...>
Scenario 1: senza il Prodotto		
Numero pazienti		
• % Stato 1 (meno severo)		
• % Stato 2		
• % Stato 3		
•		
Scenario 2: con il Prodotto		
Numero pazienti		
• % Stato 1 (meno severo)		
• % Stato 2		
• % Stato 3		
•		

Assunzioni

Nella tabella E.1.7 si raccomanda di elencare e giustificare tutte le assunzioni utilizzate per condurre l'analisi di impatto sul budget, almeno relativamente ai parametri epidemiologici e alle stime delle quote di mercato nell'orizzonte temporale considerato.

Tabella E.1.7 Assunzioni dell'analisi.

Assunzione	Giustificazione	Fonte
<Descrizione dell'assunzione>		

Risultati dell'analisi di impatto sul budget

Si chiede di riportare secondo il format della tabella E.1.8 i risultati dell'analisi di impatto sul budget farmaceutico e sul budget SSN complessivo in termini di costi incrementali e costi evitati, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato.

Tabella E.1.8 Risultati dell'analisi di impatto sul budget.

COSTI	Anno 1	Anno 2	<...>
Scenario 1: senza il Prodotto			
Costo totale farmaci			
Altri costi diretti sanitari			
Altri costi dalla prospettiva della Società			
Costi totali			
Scenario 2: con il Prodotto			
Costo totale farmaci			
Altri costi diretti sanitari			
Altri costi dalla prospettiva della Società			
Costi totali			
Budget impact	Anno 1	Anno 2	<...>
Δ costo mix trattamenti farmacologici			

Δ costo altri costi diretti sanitari			
Δ costo altri costi dalla prospettiva della Società			
Δ Totale costi (Impatto sul budget SSN)			

Analisi di sensibilità

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi di budget impact si chiede di presentare i risultati dell'analisi di sensibilità relativamente sia agli input considerati, sia alle assunzioni effettuate. Analisi di scenario sono richieste al fine di valutare l'impatto sul budget prendendo in considerazione una serie di circostanze plausibili nel contesto assistenziale italiano. Si suggerisce, inoltre, di esplorare l'eterogeneità della popolazione mediante apposite analisi per sottogruppo.

Per ulteriori aspetti di natura metodologica, si raccomanda di far riferimento ai principi di buona pratica relativi allo sviluppo di analisi di impatto sul budget, pubblicati dall'ISPOR (Sullivan et al., 2014).

2.2 Analisi costo-efficacia e costo-utilità

Prospettiva dell'analisi farmacoeconomica

Nel caso base, le analisi devono essere preferibilmente condotte dalla prospettiva del SSN. Se opportuno, il Richiedente potrà fornire in aggiunta una valutazione condotta dalla prospettiva della società, includendo anche gli eventuali costi diretti sanitari e non sanitari a carico del paziente e/o della società e i costi indiretti.

Popolazione

Nel caso-base si raccomanda di considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di rimborsabilità. Si suggerisce, inoltre, di esplorare l'eterogeneità della popolazione mediante apposite analisi per sottogruppo nell'ambito delle analisi di sensibilità.

Medicinale utilizzato come comparatore dell'analisi

In questa sezione si chiede di descrivere e giustificare la scelta del/i medicinale/i utilizzato/i come comparatore/i dell'analisi, nonché di motivare l'eventuale esclusione di alternative terapeutiche disponibili in Italia. In particolare, nell'analisi di costo-efficacia e/o di costo-utilità si raccomanda che il farmaco sia confrontato con lo Standard of Care (SC) appropriato al contesto assistenziale italiano.

Per SC ai fini delle analisi qui indicate si intende:

- trattamento o combinazione di trattamenti più utilizzati nella pratica clinica italiana per ciascuna sottopopolazione/indicazione in domanda;

- strategia di trattamento raccomandata da linee guida nazionali o internazionali, per ciascuna sottopopolazione/indicazione in domanda;
- *Best Supportive Care* (BSC) o sorveglianza attiva o nessun intervento, in assenza di alternative terapeutiche.

Il termine “*trattamento*” è inteso in un’accezione ampia, includendo anche una sequenza di trattamenti farmacologici, o altri trattamenti non farmacologici (per esempio: interventi chirurgici, radioterapia, plasmateresi, etc.).

Orizzonte temporale

L’orizzonte temporale dell’analisi nel caso base deve essere *lifetime* (o comunque di un periodo sufficientemente lungo da catturare tutte le differenze tra le alternative confrontate), con costi e risultati incrementali presentati anche dopo 5 e 10 anni dall’inizio del confronto tra le alternative. Ulteriori orizzonti temporali possono essere considerati in aggiunta a quelli espressamente richiesti.

Tasso di sconto

Qualora l’orizzonte temporale dell’analisi sia superiore ad un anno, il tasso di sconto da utilizzare nel caso base è del 3%, sia per i costi sia per i benefici. Il tasso di sconto può essere fatto variare nell’analisi di sensibilità univariata (ad esempio da 0 a 5%) per valutare l’impatto sui risultati di ipotesi diverse del tasso di sconto.

Descrizione del modello

Si chiede di descrivere in modo dettagliato la struttura del modello, le motivazioni e le fonti relative alla scelta di tale struttura, i relativi stati di salute/*pathway* e la durata dei cicli, raccomandando di specificare l’eventuale applicazione di una correzione “*half-cycle*” o di altro tipo (es. “*life-table*”). Il modello utilizzato deve essere coerente con la storia naturale della malattia e catturare in modo adeguato l’impatto atteso del trattamento in domanda.

Si chiede di riportare in forma grafica (Figura F.2.1) la struttura del modello di valutazione farmaco-economico utilizzato.

Input del modello

La stima dei parametri del modello deve essere effettuata con riferimento al contesto epidemiologico ed assistenziale italiano.

In Tabella E.2.1 si chiede di riportare i valori puntuali, il *range* di variazione (ad esempio, intervallo di confidenza, errore standard, o distribuzione) e le fonti bibliografiche per ciascun parametro del modello. Qualora, a causa dell'assenza di dati, sia necessario fare assunzioni sugli input del modello, si richiede di fornirne le giustificazioni (cfr. Tabella E.2.6 Assunzioni dell'analisi) e di esplorarne l'incertezza nell'ambito delle analisi di sensibilità.

Tabella E.2.1 Parametri del modello

Parametri	Valore puntuale	Range di variazione (intervallo di confidenza, errore standard)	Distribuzione	Fonte
<...>	<...>	<...>	<...>	<...>

Probabilità di transizione

Nel caso di modelli basati sulle probabilità di transizione, le stesse dovranno essere riportate nella Tabella E.2.2. Le probabilità basali devono essere riferite alla storia naturale della malattia. Nell'individuazione delle probabilità di transizione è raccomandato l'impiego di dati epidemiologici relativi al contesto italiano, rispetto a probabilità ottenute dalla letteratura.

Tabella E.2.2 Probabilità di transizione del modello

Probabilità di transizione	Valore basale [SC in Italia]	Valore farmaco in domanda
Stato di salute 1		
Da stato 1 a stato 2		
Da stato 1 a stato 3		
<...>		
Stato di salute 2		
<...>		

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

I dati di efficacia relativi al farmaco in domanda devono preferibilmente provenire dagli studi clinici registrativi o, in alternativa, da eventuali studi comparativi post-registrativi disponibili al momento della richiesta di rimborsabilità e prezzo. Nel caso siano utilizzati studi di confronto indiretto, si raccomanda di descrivere accuratamente i metodi dello studio, le eventuali assunzioni e i relativi risultati.

Si chiede di specificare in modo dettagliato come siano stati estrapolati i dati degli studi clinici oltre l'orizzonte temporale dello studio o dopo la sospensione del trattamento, esplicitando le relative assunzioni sulla durata media del trattamento e sulla persistenza dell'effetto nel tempo.

Nell'analisi di sensibilità, si richiede di esplorare l'incertezza insita in tali assunzioni e presentare i risultati considerando scenari alternativi. La plausibilità delle assunzioni adottate, verrà stabilita sulla base delle conoscenze dell'epidemiologia della malattia e dell'effetto di altri trattamenti simili.

Valori di utilità per stato di salute

Le modalità per la conduzione della ricerca e identificazione delle informazioni sulla qualità della vita dovranno essere dettagliatamente descritte, in particolare in termini di popolazione considerata e modalità di “elicitazione” delle preferenze (metodi diretti e indiretti). Laddove possibile, si richiede l’utilizzo di dati riferiti al contesto italiano. Nel caso vengano identificate molteplici fonti alternative di dati, l’incertezza che ne deriva dovrà essere testata nell’ambito dell’analisi di sensibilità.

Qualora nell’analisi di costo-efficacia il beneficio clinico sia espresso in termini di QALY, la tabella E.2.3 deve essere compilata indicando i valori di utilità medi attribuiti a ciascuno stato del modello e gli eventuali decrementi di utilità medi associati alla comparsa di eventi avversi o altri eventi.

Tabella E.2.3 Utilità per stato di salute del modello

	Valore utilità	Fonte bibliografica
Stato 1		
Stato 2		
<...>		
Evento avverso 1		
Evento avverso 2		
<...>		

Dati di consumo di risorse e di costo

Le tipologie di costo da considerare dipendono dallo specifico ambito terapeutico d’impiego del Prodotto e dalla prospettiva dell’analisi. In termini generali, i costi sono classificati in: costi diretti sanitari a carico del SSN, costi diretti sanitari e non sanitari (a carico del paziente e/o della società, e.g.: costi di trasporto verso il centro di cura, costi dell’assistenza socio-sanitaria) e costi indiretti (e.g.: perdita di produttività a causa della malattia del paziente e/o del caregiver, costi previdenziali e sociali). Nel caso base si richiede di includere esclusivamente i costi diretti sanitari coerentemente con la prospettiva del SSN. I dati di utilizzo delle risorse e i dati unitari di costo devono essere presentati separatamente e in modo dettagliato nelle tabelle E.2.4 e E.2.5. Tali dati devono essere riferiti al contesto sanitario italiano.

Per calcolare il costo dei trattamenti farmacologici occorre applicare il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al netto delle riduzioni di legge (con l’eccezione dei farmaci innovativi, qualora non abbiano rinunciato alla non applicazione delle riduzioni di prezzo di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e della Determinazione AIFA 27 settembre 2006). I costi diretti possono essere stimati mediante l’utilizzo delle tariffe nazionali vigenti, laddove disponibili, o sulla base di studi condotti ad hoc in centri italiani.

Se è adottata la prospettiva della società devono essere inclusi anche i costi indiretti legati alla perdita di produttività, all'assistenza informale e ad altri costi indiretti attesi.

Ove possibile, si richiede di fornire in aggiunta i costi raggruppati per tipologia di evento atteso nella storia naturale della malattia (es. costi per evento cardiovascolare, costo trapianto, etc.).

Tabella E.2.4 Costi unitari delle risorse

Risorse	Costo unitario	Fonte bibliografica
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)		
Trattamento farmacologico [farmaco in domanda]		
Farmaco		
Somministrazione		
<...>		
Trattamento farmacologico [SC in Italia]		
Farmaco/i		
Somministrazione		
<...>		
Altre risorse sanitarie per evento X		
<i><es. ricoveri, visite, esami, procedure, altre terapie, ecc.></i>		
Altre risorse sanitarie per evento Y		
<...>		
Altri costi diretti sanitari e non sanitari e costi indiretti (prospettiva Società)		
Altre risorse		
<...>		

Tabella E.2.5 Consumo medio di risorse per stato di salute del modello (per ciclo)

Consumo medio di risorse per stato di salute del modello (± deviazione standard)	Stato 1		Stato 2		<...>	
	[SC in Italia]	Prodotto	[SC in Italia]	Prodotto	[SC in Italia]	Prodotto
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)						
Trattamento farmacologico						
Farmaco/i						
Somministrazione						
<...>						
Altre risorse sanitarie per evento X						
<i><es. ricoveri, visite, esami, procedure, altre terapie, ecc.></i>						
Altre risorse sanitarie per evento Y						
<...>						

Altri costi diretti sanitari e non sanitari e costi indiretti (prospettiva Società)						
Altre risorse						
<...>						

Assunzioni

Si chiede di elencare e giustificare nella Tabella E.2.6 tutte le assunzioni utilizzate per condurre l'analisi farmaco-economica, relative sia agli input sia alla struttura del modello. Si raccomanda, inoltre, di testare le assunzioni più rilevanti nell'analisi di sensibilità.

Tabella E.2.6 Assunzioni dell'analisi

Assunzione	Giustificazione	Fonte
<Descrizione dell'assunzione>		

Output del modello

La distribuzione dei pazienti nei vari stati di salute del modello deve essere rappresentata, per ciascun braccio di trattamento considerato, in forma tabellare e/o grafica lungo l'orizzonte temporale dell'analisi.

Validazione e calibrazione del modello

Il braccio del modello che descrive la storia naturale della malattia nel contesto assistenziale italiano [SC in Italia] deve essere validato esternamente, almeno rispetto ai dati epidemiologici italiani di prevalenza, incidenza e mortalità. Per la validazione del modello si richiede di far riferimento alle *best-practices* individuate dall'ISPOR (Eddy et al. 2012) e di presentare il confronto tra gli output del modello e i dati reali italiani. Nell'adattamento del modello alla realtà italiana, laddove necessario, deve essere previsto un processo di calibrazione (es. aggiustando i parametri del modello legati a prevalenza, incidenza e mortalità della condizione patologica considerata, caratteristiche della popolazione target e distribuzione delle diverse sottopopolazioni, percorsi diagnostico-terapeutici, etc.).

La bontà di adattamento del modello ai dati osservati deve essere valutata mediante diagnostiche analitiche. Si chiede, infine, di discutere i risultati ottenuti, commentando e giustificando l'eventuale scostamento degli output del modello rispetto ai dati italiani presi a *target*.

Risultati dell'analisi costo-efficacia

Nella tabella E.2.7 in appendice, si richiede di presentare il costo totale per ciascuno stato di salute del modello, sia per tipologia di risorsa che complessivo.

Tabella E.2.7 Costi per stato di salute del modello

Stato di salute del modello	Risorse consumate	Costo totale delle risorse		Costo totale per stato di salute del modello	
		[SC in Italia]	Prodotto	[SC in Italia]	Prodotto
Stato 1	Trattamento farmacologico				
	<...>				
	Altre risorse sanitarie				
	<...>				
	Altre risorse (prospettiva Società)				
Stato 2	Trattamento farmacologico				
	<...>				
<...>					

I risultati della valutazione economica devono essere presentati utilizzando i format in appendice, specificando i valori medi attesi per paziente per ciascun *outcome* di interesse, nonché le differenze tra i gruppi di confronto (Tabella E.2.8).

Tabella E.2.8 Risultati dell'analisi di costo-efficacia

Valori attesi scontati – caso base (prospettiva SSN)	SC in Italia [A]	Prodotto [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi				-
Anni di vita				<Costo incrementale per anno di vita guadagnato>
QALY				<Costo incrementale per QALY guadagnato>
Evento X				<Costo incrementale per ogni evento X in più evitato>
Evento Y				<Costo incrementale per ogni evento Y in più evitato>
<...>				<...>
Valori attesi scontati – orizzonte temporale 5 anni	SC in Italia [A]	Prodotto [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi				-
Anni di vita				<Costo incrementale per anno di vita guadagnato>
QALY				<Costo incrementale per QALY guadagnato>

Evento X				<Costo incrementale per ogni evento X in più evitato>
Evento Y				<Costo incrementale per ogni evento Y in più evitato>
<...>				<...>
Valori attesi scontati – orizzonte temporale 10 anni	SC in Italia [A]	Prodotto [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi				-
Anni di vita				<Costo incrementale per anno di vita guadagnato>
QALY				<Costo incrementale per QALY guadagnato>
Evento X				<Costo incrementale per ogni evento X in più evitato>
Evento Y				<Costo incrementale per ogni evento Y in più evitato>
<...>				<...>

Analisi di sensibilità

In questo paragrafo si chiede di descrivere i metodi e i risultati delle analisi di sensibilità condotte per esplorare l'incertezza dei parametri di efficacia, sicurezza, utilizzo delle risorse, costi e utilità e per testare la robustezza del modello utilizzato. L'analisi di sensibilità deterministica univariata deve essere presentata mediante un diagramma Tornado, mentre i risultati della PSA dovranno preferibilmente essere presentati sia sul piano costo-efficacia, sia mediante la curva di accettabilità (CEAC, *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) che quantifica l'ipotesi che un trattamento sia costo-efficace rispetto a diversi livelli di *threshold* (λ). Ogni assunzione relativa al *range* di variazione dei parametri e alla distribuzione assegnata dovrebbe essere adeguatamente giustificata.

Ulteriori analisi per esplorare l'incertezza strutturale del modello e delle assunzioni possono essere condotte a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo. Analisi di scenario che esaminino uno spettro di possibili circostanze sono richieste specialmente quando i dati di efficacia si basano su *endpoint* surrogati con effetto incerto sugli *outcome* finali.

Al fine di verificare la completezza delle informazioni riportate nel dossier relativamente alla valutazione farmaco-economica, si raccomanda di far riferimento alla Checklist CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) elaborata da una Task Force dell'ISPOR (Husereau et al, 2014).

Referenze metodologiche - Sezione E

1. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. Methods for the economic evaluations of health care programmes. Fourth edition. New York: Oxford University Press; 2015
2. Eddy, David M., et al. "Model transparency and validation a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–7." Medical Decision Making 32.5 (2012): 733-743.
3. EunetHTA. Methods for health economic evaluations. -A guideline based on current practices in Europe
http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Methods%20for%20health%20economic%20evaluations%20A%20guideline%20based%20on%20current%20practices%20in%20Europe_Guideline_Final%20May%202015.pdf
4. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. Value Health 2013; 16:231-50.
5. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Belisari A, D'Angiolella LS, Cesana G et al. Italian population-based values of EQ-5D health states. Value Health. 2013;16:814–22.
6. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health related quality of life norm data of the Italian general population: Results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. Epidemiol, Biostatist Public Health. 2015;12:e11457 1–15.
7. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. Value Health 2014;17:5-14.