

LINEE GUIDA
COMPILAZIONE DEL DOSSIER
A SUPPORTO DELL'HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT
DI UN MEDICINALE AI FINI
DELLA RIMBORSABILITÀ E
DEL PREZZO A CARICO DEL
SSN

Versione 2.0 – dicembre 2025

SOMMARIO

Introduzione	3
Tipologie negoziali e informazioni richieste.....	6
Tipologie e sottotipologie negoziali	7
Avvio e durata delle procedure di negoziazione: chiarimenti	10
A. Identità del Richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi	13
A.1 Informazioni relative al Richiedente	13
A.2 Descrizione del Prodotto	14
A.3 Status regolatorio del Prodotto	15
A.3.2 Status brevettuale	17
A.3.3 Scientific advice	17
A.4 Capacità produttiva, gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN	17
A.5 Caratteristiche dell'uso del Prodotto.....	18
A.6 Motivazione a supporto della domanda.....	18
B. Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto	20
B.0 Executive Summary.....	20
B.1 Descrizione generale della condizione clinica.....	21
B.2 Descrizione dei pazienti a cui il Prodotto è destinato e previsione del loro numero in Italia.....	21
B.3 Descrizione delle attuali modalità di gestione-diagnosi-cura della condizione clinica e posizionamento del Prodotto all'interno dello schema di trattamento.....	22
B.4 Identificazione dei Comparatori	22
B.5 Bisogno terapeutico.....	24
B.6 Descrizione dell'impatto del Prodotto sulla condizione clinica e vantaggio terapeutico aggiunto	24
B.7 Innovatività	27
C. Studi clinici a supporto della rimborsabilità	30
C.0 Executive summary	31
C.1 Sintesi del rationale del programma di sviluppo del Prodotto	32
C.2 Descrizione dei principali aspetti di farmacologia clinica	32
C.3 Descrizione delle prove di efficacia e sicurezza a supporto della domanda.....	32
Studi di confronto indiretto e altri studi	33
D. Prezzi proposti e costi per il SSN.....	34
D.0 Executive Summary	34
D.1 Prezzo del Prodotto proposto al SSN.....	35
D.2 Ulteriori proposte ai fini della rimborsabilità	35
D.3 Prezzo dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano	36
D.4 Prezzi del Prodotto praticati in altri Stati UE e UK.....	36
D.5 Fatturato atteso nei primi tre anni di rimborsabilità del Prodotto	38
D.6 Calcolo del costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano.....	39
D.7 Informazioni particolari per tipologie negoziali.....	40
D.8 Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali	43
E. Valutazioni di impatto economico-finanziario	44
E.0 Executive Summary.....	45
E1. Analisi di impatto sul budget.....	46
E2. Valutazione economica	47
F. Contributi e incentivi di natura pubblica allo sviluppo del Prodotto e status brevettuale	48
F.1 Contributi e incentivi di natura pubblica ottenuti per lo sviluppo del Prodotto.....	48
F.2 Status brevettuale del Prodotto.....	49
G. Bibliografia e abbreviazioni	50

Appendice 1. Sintesi degli studi clinici presentati	52
C.4 Studi clinici controllati.....	52
C.5 Studi clinici non controllati	58
C.6 Studi osservazionali/ altro.....	59
C.7 Studi clinici in corso.....	60
Appendice 2. Modalità di sviluppo e presentazione delle valutazioni di impatto economico-finanziario.....	61
E.1 Analisi di impatto sul budget.....	61
E.2 Valutazione economica	67
Referenze metodologiche.....	82

Introduzione

Il decreto del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e delle Finanze del 2 agosto 2019, pubblicato nella Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana n.184 del 24 luglio 2020 ed entrato in vigore l'8 agosto 2020 ("Decreto"), ha individuato i criteri e le modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco ("AIFA") stabilisce, mediante negoziazione, i prezzi *ex factory* dei medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale ("SSN"). Nello specifico, il Decreto ha definito contenuti e modalità delle procedure ordinarie di negoziazione tra l'AIFA e l'impresa titolare dell'AIC di un medicinale ("Prodotto"), ovvero, più in generale, il soggetto avente titolo a trattarne la rimborsabilità e il prezzo ("Richiedente").

La procedura relativa alle negoziazioni tra l'AIFA e il Richiedente rappresenta, con ogni evidenza, uno snodo fondamentale della gestione del farmaco in Italia, incidendo direttamente su accesso e disponibilità di trattamenti efficaci, sostenibilità della spesa pubblica, competitività del sistema industriale. Tenuto debitamente conto di tale rilevanza operativa, in vista di un idoneo sviluppo della negoziazione, il Decreto definisce in dettaglio la documentazione e gli elementi informativi sul Prodotto che il Richiedente deve fornire ad AIFA tramite un'apposita istanza corredata da relativa documentazione ("Dossier"), previo assolvimento degli adempimenti previsti (es. pagamento tariffa e imposta di bollo).

Il presente documento è stato elaborato con l'obiettivo di fornire un framework completo per la valutazione, o *Health Technology Assessment* (HTA), di un medicinale, allo scopo di supportare decisioni informate in merito alla sua rimborsabilità e al suo prezzo a carico del SSN. Il Dossier, preparato in conformità con queste Linee Guida, fornisce i dati e le informazioni necessari per valutare le implicazioni di un medicinale da diverse prospettive e secondo le dimensioni chiave dell'HTA, ossia efficacia clinica, sicurezza, impatto economico, sociale e organizzativo.

Il mutato quadro normativo ha reso necessario un aggiornamento delle Linee Guida alla luce di quanto stabilito dal Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, che modifica la direttiva 2011/24/UE, nonché dai Regolamenti di esecuzione (o *Implementing Acts*) adottati dalla Commissione Europea e dalle linee guida tecniche e procedurali adottate dal *Coordination Group* di HTA.

Questa versione delle Linee Guida tiene, altresì, conto delle modifiche intervenute ai sensi del decreto-legge 8 novembre 2022, n. 169, coordinato con la legge di conversione 16 dicembre 2022, n. 196 (Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 301 del 27 dicembre 2022). Ai sensi dell'articolo 3 della citata disposizione normativa, infatti, la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) e il Comitato prezzi e rimborso (CPR) sono stati soppressi e le relative funzioni sono state attribuite alla commissione unica, denominata Commissione Scientifica ed Economica del farmaco (CSE). La CSE adotta le proprie determinazioni in autonomia sul piano

tecnico-scientifico e sanitario e svolge, altresì, attività di consulenza tecnico-scientifica. Inoltre, essa svolge funzioni di supporto tecnico-consulativo all'Agenzia ai fini della contrattazione dei prezzi prevista dall'articolo 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326. L'organizzazione e il funzionamento della Commissione sono disciplinati da apposito Regolamento adottato il 17 aprile 2024 e pubblicato sul sito istituzionale di AIFA.

Inoltre, il presente aggiornamento delle Linee Guida incorpora le modifiche intervenute con la determina n. Pres/966/2025 con cui l'AIFA ha individuato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, ai sensi della legge 30 dicembre 2024, n. 207, articolo 1, commi 281-292, che accedono alle risorse del fondo istituito ai sensi dell'articolo 1, comma 401, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Fondo Farmaci Innovativi).

La definizione di innovatività, la sua valutazione e il conferimento dello *status* di medicinale innovativo spettano alla Commissione Scientifica ed Economica del farmaco. Il processo di valutazione dell'innovatività terapeutica è un percorso multidimensionale, di natura tecnico-scientifica, volto a garantire una imparziale e consistente applicazione dei criteri per il riconoscimento dello *status* di medicinale innovativo. Tale status presuppone la valutazione di tre elementi basilari: bisogno terapeutico, vantaggio terapeutico aggiunto e qualità delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta di innovatività nell'ambito della sottomissione del Dossier.

Infine, si precisa che le presenti Linee Guida si riferiscono alle procedure ordinarie rientranti nelle Tipologie negoziali da TN 1 a TN 7, descritte in dettaglio nel paragrafo successivo. Per le procedure c.d. semplificate (TN 8), adottate sulla base di disposizioni diverse da quelle del Decreto¹, la descrizione dei requisiti necessari per la sottomissione del Dossier è rimandata a uno specifico documento pubblicato sul portale istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

BOX approfondimento: Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie

Il Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (di seguito REG-HTA), entrato in vigore il 12 gennaio 2022 e applicato dal **12 gennaio 2025**, produce implicazioni di vasta portata tanto per le agenzie nazionali di HTA dei diversi Stati membri dell'UE, quanto per tutti gli stakeholder coinvolti.

Il REG-HTA mira, più in dettaglio, a conseguire un elevato livello di protezione della salute dei pazienti e degli utilizzatori di tecnologie sanitarie - garantendo al contempo il buon funzionamento del mercato interno in relazione alle tecnologie sanitarie (medicinali, dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici *in vitro*) -

¹ Es. AIFA, *Procedura semplificata di prezzo e rimborso per i farmaci equivalenti/biosimilari*, 15 ottobre 2020 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1142605/semplificazione_procedura_prezzo_farmaci_equivalenti.pdf/ee2148d2-1b61-4e1c-5bc1-d609ef6bc2cf).

attraverso l'istituzione di un **quadro procedurale e di sostegno** agli Stati membri per la cooperazione di HTA a livello dell'Unione e mediante la definizione di **norme e metodologie comuni** per la valutazione clinica congiunta (*Joint Clinical Assessment – JCA*) delle tecnologie sanitarie.

Le principali linee di intervento e di attività congiunte che rientrano nell'ambito di applicazione del REG-HTA, sono:

- A. la valutazione clinica congiunta (Joint Clinical Assessment- **JCA**);
- B. il rilascio di pareri scientifici congiunti (Joint Scientific Consultation- **JSC**);
- C. le attività di individuazione precoce di tecnologie emergenti (**Horizon Scanning**);
- D. lo sviluppo di metodologie e procedure (**Methodologies and procedures**).

Tra le misure e gli strumenti previsti dal REG-HTA viene introdotto un meccanismo di presentazione e trasmissione unico che prevede che le informazioni, i dati, le analisi e le altre evidenze necessari per il JCA siano trasmessi dallo sviluppatore una sola volta e a livello dell'Unione. Questo meccanismo ha la finalità di rimuovere eventuali difficoltà per gli sviluppatori di tecnologie sanitarie nel presentare le informazioni richieste nei diversi Stati membri, anche con differenti modalità e in momenti diversi, limitando, quindi, la duplicazione delle trasmissioni e il conseguente onere amministrativo, con particolare riguardo alle imprese più piccole.

Inoltre, le misure introdotte hanno lo scopo di ridurre le potenziali distorsioni di accesso al mercato, la mancata prevedibilità del contesto imprenditoriale, i costi elevati e, nel lungo periodo, potenziali effetti negativi sull'innovazione.

Governance

Il sistema di *governance* è rappresentato dal **HTA Coordination Group (CG)**, cui partecipano membri e rappresentanti di ogni Stato Membro. Inoltre, per ciascuna attività congiunta sopraelencata, i membri del CG hanno istituito, ai sensi del Regolamento stesso, uno specifico sottogruppo:

- Sottogruppo per valutazione clinica congiunta (Joint Clinical Assessment- JCA subgroup);
- Sottogruppo per il rilascio di pareri scientifici congiunti (Joint Scientific Consultation- JSC subgroup);
- Sottogruppo per le attività di individuazione precoce di tecnologie emergenti (Emerging Health Technologies subgroup);
- Sottogruppo per lo sviluppo di metodologie e procedure (Methodologies and procedures subgroup).

Ambito di applicazione del JCA e applicazione graduale

Per quanto riguarda i medicinali, saranno oggetto di valutazioni cliniche congiunte:

- i medicinali autorizzati con procedura centralizzata (articolo 3, paragrafo 1 e paragrafo 2, lettera a) del regolamento (CE) n.726/2004);
- i medicinali autorizzati nell'Unione per i quali è stata pubblicata una relazione di valutazione clinica congiunta, nei casi in cui sia rilasciata una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio già rilasciata, corrispondente a una nuova indicazione terapeutica (estensione di indicazione terapeutica).

Per l'applicazione del REG-HTA è stato adottato un approccio graduale, così cadenzato:

- dal 12 gennaio 2025 medicinali oncologici contenenti nuove sostanze attive e medicinali disciplinati come terapie avanzate (ATMPs)²;
- dal 13 gennaio 2028, saranno sottoposti a valutazione congiunta anche i medicinali qualificati come medicinali orfani³;
- dal 13 gennaio 2030, **tutti gli altri medicinali** assoggettati alla **procedura centralizzata** per l'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Ulteriori specifiche sulla selezione dei medicinali soggetti a JCA sono fornite nel documento prodotto dal CG: *"Scientific specifications of medicinal products subject to joint clinical assessments"*.

Tipologie negoziali e informazioni richieste

Le Linee Guida indicano nel dettaglio, per ognuna delle sezioni previste nello schema del Dossier, le informazioni che l'AIFA ritiene necessario acquisire ai sensi di quanto disposto in via generale dal Decreto, fornendo chiarimenti di carattere metodologico e indicando gli standard internazionali ai quali il Richiedente deve attenersi. Al proposito, va in primo luogo considerato che il Decreto ha previsto varie tipologie negoziali⁴, raggruppate e schematizzate nella tabella di seguito riportata (Tipologie e sottotipologie negoziali). D'altro canto, nel corso della prassi amministrativa, esigenze di semplificazione hanno portato all'introduzione di procedure di semplificazione del procedimento di definizione della rimborsabilità e del prezzo per specifiche categorie di prodotti, confezionamenti e tipologie regolatorie. A tal fine l'Agenzia ha introdotto una nuova tipologia negoziale (TN 8), che annovera al proprio interno le corrispondenti sottotipologie negoziali inerenti tali procedure semplificate come descritte nella seguente tabella.

² Per i quali è presentata all'Agenzia europea per i medicinali una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, tramite procedura centralizzata, ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio.

³ Ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio.

⁴ "[1.] Le disposizioni di cui al presente decreto [...] riguardano la negoziazione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio secondo le procedure centralizzata, di mutuo riconoscimento, decentrata e nazionale dei medicinali idonei ad essere inseriti nella lista dei medicinali rimborsati dal [SSN]. [2.] Le disposizioni del presente decreto si applicano altresì ai fini dell'inserimento dei medicinali nell'elenco di cui al decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nonché ad alcune specifiche categorie di medicinali di fascia C e Cnn acquistati dagli enti del [SSN] per esigenze di salute pubblica. L'inserimento nel menzionato elenco dei medicinali non ancora in commercio in Italia, o di indicazioni terapeutiche non autorizzate di medicinali già in commercio in Italia per altre indicazioni, è subordinato alla negoziazione del prezzo, seppur con procedura semplificata e accelerata ai sensi delle disposizioni di cui all'art. 3, comma 10".

Tipologie e sottotipologie negoziali

TIPOLOGIE NEGOZIALI	RIF.	PROCEDURE SPECIFICHE	SOTTO-TIPOLOGIE NEGOZIALI
Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati	TN 1	• Nuovo principio attivo	TN 1.1
		• Farmaco orfano	TN 1.2
		• Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco originatore	TN 1.3
		• Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C su istanza di parte	TN 1.4
Medicinali e/o indicazioni già commercializzate	TN 2	• Nuova associazione di principi attivi	TN 2.1
		• Nuova AIC per variazione di numero, peso di unità posologiche o confezionamento in sostituzione	TN 2.2
		• Nuova AIC per nuova formulazione	TN 2.3
		• Variazione di posologia di un'indicazione terapeutica già rimborsata	TN 2.4
		• Farmaco-copia	TN 2.5
Medicinali e/o indicazioni terapeutiche di principi attivi a brevetto scaduto o in scadenza	TN 3	• Farmaco biosimilare	TN 3.1
		• Farmaco equivalente	TN 3.2
		• Estensione delle indicazioni di farmaco equivalente o biosimilare (indicazione rimborsata per l'originatore)	TN 3.3
		• Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco equivalente o biosimilare (indicazione non rimborsata per l'originatore)	TN 3.4
Revisioni delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità	TN 4	• Riclassificazione di confezione autorizzata in classe A-H	TN 4.1
		• Incrementi di prezzo	TN 4.2
		• Revisione delle condizioni negoziali a scadenza del contratto, o ai sensi del comma 554 dell'art. 1 della legge 145/2018	TN 4.3
		• Revisione delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità (es. modifica o chiusura registro di monitoraggio, modifica piano terapeutico, conferma innovatività, chiusura accordi finanziari o basati sull'esito)	TN 4.4
Procedure speciali – Legge 648/96	TN 5	• Medicinali e/o indicazioni terapeutiche in Lista ai sensi della Legge 648/96	TN 5

Altre procedure speciali	TN 6	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali in classe C o Cnn acquistati per esigenze di salute pubblica 	TN 6.1
		<ul style="list-style-type: none"> • Rinegoziazioni avviate da AIFA per un medicinale <ul style="list-style-type: none"> – dal significativo impatto in termini di spesa del SSN o di inappropriatezza prescrittiva – mai stato oggetto di precedente negoziazione – collocato in fascia C per mancato raggiungimento di un accordo al termine di una precedente negoziazione 	TN 6.2
Importazioni parallele	TN 7	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali commercializzati in Italia da parte di importatori 	TN 7
Procedure semplificate	TN 8	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaco biosimilare con richiesta di adesione al Decreto Ministeriale 4 aprile 2013 “Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari” (procedura semplificata della TN 3.1) 	TN 8.1
		<ul style="list-style-type: none"> • Farmaco equivalente con richiesta di adesione al Decreto Ministeriale 4 aprile 2013 “Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari” (procedura semplificata della TN 3.2) 	TN 8.2
		<ul style="list-style-type: none"> • Farmaco di importazione parallela con richiesta di adesione alla procedura semplificata - Determinazione direttoriale n. 357/2021 (procedura semplificata della TN 7) 	TN 8.3
		<ul style="list-style-type: none"> • Confezioni in classe C(NN) con richiesta di classificazione in classe C (in caso di classificazione in fascia C di tutte le altre confezioni già autorizzate del medesimo farmaco) 	TN 8.4
		<ul style="list-style-type: none"> • Farmaco equivalente o biosimilare - Rimborsabilità di estensioni delle indicazioni già rimborsate all’originator 	TN 8.5
		<ul style="list-style-type: none"> • Rimborsabilità di nuove confezioni per modifica del confezionamento primario 	TN 8.6
		<ul style="list-style-type: none"> • Rimborsabilità di nuove confezioni riferite sia a variazioni (incrementi e riduzioni) del numero di unità posologiche sia a variazioni (incrementi e riduzioni) dei dosaggi di farmaci con numero di unità posologiche o dosaggi diversi da quelli dei farmaci già rimborsati 	TN 8.7

A fronte della precedente schematizzazione, si riporta di seguito una tabella indicativa delle sezioni del Dossier che il Richiedente, per la tipologia negoziale d’interesse, dovrà obbligatoriamente compilare in maniera corrispondente a quanto riportato nelle Linee guida per le tipologie negoziali da TN 1 a TN 7. Resta ferma la possibilità per il Richiedente di fornire nel proprio Dossier ulteriori informazioni ritenute utili ai fini

negoziali, con la possibilità di chiarire esigenze specifiche tramite appositi contatti con l'AIFA, compreso lo *scoping meeting* di cui all'art. 3.3 del Decreto.

SEZIONI DEL DOSSIER DA COMPILARE PER TIPOLOGIA NEGOZIALE	TN 1	TN 2	TN 3	TN 4	TN 5	TN 6	TN 7
A – Identità del richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi							
A.1 – Informazioni relative al Richiedente	X	X	X	X	X	X	X
A.2 – Descrizione del Prodotto	X	X	X	X	X	X	X
A.3 – Status regolatorio del Prodotto	X	X	X	X	X	X	X
A.4 – Capacità produttiva, gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN	X	X	X	X		X	
A.5 – Caratteristiche dell'uso del Prodotto	X	X	X	X	X	X	X
A.6 – Motivazioni a supporto della domanda	X	X	X	X			
B – Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto							
B.0 – Executive Summary	X	X	X	X	X	X	X
B.1 – Descrizione generale della condizione clinica	X	X				X	
B.2 – Descrizione dei pazienti a cui il prodotto è destinato e previsione del loro numero in Italia	X	X		X		X	
B.3 – Descrizione delle attuali modalità di gestione-diagnosi-cura della condizione clinica e posizionamento del Prodotto	X	X		X		X	
B.4 – Identificazione dei Comparatori	X	X	X	X		X	
B.5 – Bisogno terapeutico	X	X		X		X	
B.6 – Descrizione dell'Impatto del prodotto sulla condizione clinica e vantaggio terapeutico aggiunto	X	X				X	
B.7 – Innovatività	X					X	
C – Studi clinici a supporto della rimborsabilità							
C.0 – Executive Summary	X	X	X	X	X	X	X
C.1 – Sintesi del rationale del programma di sviluppo del Prodotto	X	X				X	
C.2 – Descrizione dei principali aspetti di farmacologia clinica	X	X	X	X		X	

<i>C.3 – Descrizione delle prove di efficacia e sicurezza a supporto della richiesta di rimborsabilità e prezzo</i>	X	X	X	X		X	
D – Prezzi proposti e costi per il SSN							
<i>D.0 – Executive Summary</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D.1 – Prezzo del Prodotto proposto al SSN</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D.2 – Ulteriori proposte economiche ai fini della rimborsabilità</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D.3 – Prezzo dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano</i>	X	X	X	X		X	
<i>D.4 – Prezzi del Prodotto praticati in altri Stati</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D.5 – Fatturato nei primi tre anni di rimborsabilità del Prodotto</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D.6 – Calcolo del costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori</i>	X	X	X	X			
<i>D.7 – Informazioni particolari per tipologie negoziali</i>		X	X	X			X
<i>D.8 – Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali</i>					X	X	
E – Impatto economico-finanziario							
<i>E.0 – Executive Summary</i>	X						
<i>E.1 – Analisi di impatto sul budget</i>	X						
<i>E.2 – Valutazioni economiche</i>	X						
F – Contributi pubblici nello sviluppo del Prodotto e status brevettuale							
<i>F.1 – Contributi e incentivi pubblici ottenuti per lo sviluppo del Prodotto</i>	X	X			X	X	
<i>F.2 – Status brevettuale del Prodotto</i>	X	X				X	

Avvio e durata delle procedure di negoziazione: chiarimenti

Secondo quanto disposto dal Decreto (art. 3.1) la procedura di negoziazione va conclusa entro centottanta giorni, compresi tra il suo avvio e la data dell'ultimo parere reso dalla Commissione Scientifico ed Economica del farmaco (CSE). La decorrenza dei termini avviene, a seconda dei casi, dalla data di comunicazione formale a mezzo PEC da parte di AIFA: (1) dell'avvio della procedura per avvenuta ricezione di Dossier correttamente

compilato e annessa documentazione completa, previo check amministrativo interno; (2) dell'avvio autonomo di procedura nei casi previsti dalla legge⁵.

Si dà atto che, ai sensi dell'art. 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, come convertito dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni, per farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica la durata delle procedure di negoziazione è ridotta a cento giorni ("*fast-track*"), previa richiesta specifica da parte del titolare del Prodotto.

Con riferimento ai termini delle diverse procedure, si specifica che: (1) l'interruzione facoltativa dei termini di cui all'art. 3.2 del Decreto si applica anche alle procedure di *fast-track*; (2) in conformità con quanto previsto dall'articolo 8 del Regolamento per l'attuazione degli articoli 2 e 4 della legge 7 agosto 1990, n. 241, nel caso in cui l'AIFA debba acquisire pareri vincolanti – anche dei propri organismi consultivi, ivi inclusa la Commissione Scientifico ed Economica del farmaco – il decorso dei termini è sospeso fino all'avvenuta acquisizione di tali pareri.

Le condizioni negoziali definite a valle del procedimento di definizione del prezzo e della rimborsabilità restano valide per un periodo di ventiquattro mesi a decorrere dalla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale - fatta salva la possibilità di diverse specifiche pattuizioni - e s'intendono rinnovate per ulteriori ventiquattro mesi, ove una delle parti non faccia pervenire una proposta di modifica delle condizioni vigenti almeno sessanta giorni prima della scadenza naturale dell'accordo.

Con specifico riferimento ai medicinali di fascia C(nn) si fa presente che, qualora il titolare del Prodotto non presenti domanda di rimborsabilità e prezzo entro 30 giorni dal rilascio dell'AIC, ai fini di un'efficiente gestione della programmazione delle attività negoziali, l'AIFA trasmetterà a mezzo PEC al titolare dell'AIC un sollecito a presentare tale domanda, assegnando un termine di 30 giorni per la trasmissione della relativa istanza e della documentazione richiesta. Qualora il titolare del Prodotto invii quanto richiesto entro tale termine, sarà avviata la procedura corrispondente alla specifica tipologia negoziale. Per i medicinali orfani o di eccezionale rilevanza terapeutica collocati in classe C(nn), di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di 30 giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification).

⁵ Ai sensi dell'art. 3.1 del Decreto, AIFA può avviare autonomamente una negoziazione quando: (1) la rimborsabilità del Prodotto presenti un significativo impatto in termini di spesa del SSN o di inappropriata prescrizione, secondo le valutazioni di volta in volta adottate dalla stessa AIFA e da riportarsi nel provvedimento di avvio della negoziazione; (2) il Prodotto non sia mai stato oggetto di precedente negoziazione; (3) il Prodotto sia stato collocato in fascia C per mancato raggiungimento di un accordo al termine di una precedente negoziazione.

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

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

Nella presente sezione si richiede di riportare le principali caratteristiche del Prodotto, compreso status regolatorio, caratteristiche tecniche e aspetti organizzativi derivanti dal suo utilizzo nella pratica clinica. Specifiche informazioni potranno essere richieste per talune procedure negoziali (es. data di designazione farmaco orfano nel caso di farmaci per il trattamento di patologie rare). Si raccomanda, pertanto, di far riferimento alle informazioni richieste negli specifici Dossier.

A.1 Informazioni relative al Richiedente

Titolare del Prodotto e relativo codice SIS

Futuro Titolare del Prodotto e relativo codice SIS o Power of Attorney (indicare eventuali trasferimenti di titolarità in corso)

Rappresentante locale del titolare del Prodotto (se diverso dal titolare del Prodotto)

Indirizzo della sede legale e/o amministrativa in Italia

Indirizzo della sede centrale all'estero (se rilevante: es. casa-madre)

Indirizzo/i di posta elettronica certificata del Richiedente

Nome e cognome di almeno un referente personale presso il Richiedente

Recapito/i telefonico/i di almeno un referente personale presso il Richiedente

Indirizzo di posta elettronica di almeno un referente personale presso il Richiedente

A.2 Descrizione del Prodotto

Denominazione del medicinale

Denominazione del/i principio/i attivo/i (INN in italiano)

Categoria farmaco-terapeutica del Prodotto (ATC V livello: se non disponibile, indicare il IV)

Status del Prodotto (orfano / equivalente / biosimilare/ copia/ ATMP/ altro)

Indicazione/i terapeutica/che autorizzata/e rimborsata/e

Indicazione/i terapeutica/che in domanda

Posologia media, minima e massima (per ogni indicazione terapeutica) e aggiustamenti della dose per popolazioni speciali

DDD (come rilasciata dalla WHO: se non ancora definita, indicare la posologia media giornaliera nell'adulto)

Nella Tabella A.2 si richiede di riportare le informazioni su numero di unità posologiche, dose unitaria e forma farmaceutica, via di somministrazione, proposta di classe di rimborsabilità e regime di fornitura per ognuna delle confezioni oggetto della domanda di prezzo e rimborsabilità. Nel caso di estensione delle indicazioni terapeutiche, si chiede di indicare le confezioni oggetto della domanda, distinguendo tra le confezioni attualmente rimborsate dal SSN, o non precedentemente rimborsate dal SSN, e le nuove confezioni.

Tabella A.2 Elenco delle confezioni in domanda

AIC/AIP	Descrizione confezione*	Classe di rimborsabilità	Regime di fornitura	Specialisti	PT	PHT	Nota AIFA
Confezione 1							
Confezione 2							
<...>							

* via di somministrazione, numero e dose unitaria delle unità posologiche contenute nella confezione

Si richiede di indicare se il Prodotto sia eventualmente commercializzato in regime di co-marketing. Nel caso, indicare le corrispondenti denominazioni e i rispettivi titolari di AIC, con informazioni aggiornate sulla presentazione ad AIFA di relative istanze.

A.3 Status regolatorio del Prodotto

Modalità di registrazione

☐ Centralizzata

Final opinion del CHMP rilasciata in data _____

Decisione della Commissione UE rilasciata in data _____

☐ Approvazione Piena (*Full*)

☐ Approvazione Condizionata (*Conditional Approval*)

☐ Autorizzazione concessa in condizioni eccezionali (*Under exceptional circumstances*)

☐ Valutazione accelerata

☐ Mutuo riconoscimento

Reference Member State _____

Numero di procedura europea _____

Procedura conclusa in data _____

Tipologia di procedura: (nuova AIC/Line extension) - Base legale - Variazione

☐ Decentrata

Reference Member State _____

Numero di procedura europea _____

Procedura conclusa in data _____

Tipologia di procedura: (nuova AIC/Line extension) - Base legale - Variazione

☐ Nazionale

Codice pratica della domanda di AIC/codice pratica della variazione

Tipologia di procedura: (nuova AIC/Line extension) - Base legale – Variazione

☐ AIC _____

☐ PUMA _____

☐ Richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti per cui si chiede accesso al Fondo Farmaci Innovativi ai sensi della legge 30 dicembre 2024, n. 207.

- ☐ Medicinale indicato per il trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti
- ☐ Medicinale inserito nella lista AWARE e classificato come «reserve»
- ☐ Medicinale attivo su patogeni contenuti nella lista OMS («listed»)
- ☐ Medicinale soggetto a copertura brevettuale e/o a protezione normativa dei dati.

Attenzione: Per poter sottoporre la richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti devono essere soddisfatti i criteri di inclusione previsti dalla determina Pres/966/2025 e deve essere allegato il relativo Modulo di richiesta, sia in formato pdf che docx.

A.3.1 Status regolatorio del Prodotto extra-UE

Si richiede di compilare la tabella A.3.1 con le informazioni sullo status regolatorio del Prodotto nei principali Stati extra-UE (USA, UK, Canada, Giappone, Australia), con specificazione dell'ultima data di aggiornamento.

Tabella A.3.1 Status regolatorio del medicinale in domanda in Paesi extra-UE

Stato (indicare l'ente/agenzia competente, es. USA/FDA)	Indicazione autorizzata

A.3.2 Status brevettuale

Fatte salve le informazioni più dettagliate richieste alla successiva sez. F, si chiede di indicare qui la data di scadenza della copertura brevettuale relativa al principio attivo del Prodotto, eventualmente anche tenuto conto dell'esistenza di certificati di protezione complementare.

A.3.3 Scientific advice

Indicare se sia stato eventualmente richiesto e ottenuto uno scientific advice (es. da AIFA, EMA, EUnetHTA, JSC), fornendone copia in allegato al Dossier.

Tabella A.3.3 Scientific advice

Scientific advice (specificare tipologia)	Provenienza (indicare l'ente/agenzia competente)

A.4 Capacità produttiva, gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN

In questo paragrafo, ai sensi dell'art. 2, comma 2, lett. E) del Decreto, devono essere forniti dal Richiedente elementi informativi autocertificati che attestino le proprie capacità produttive/distributive e l'esistenza di procedure volte alla minimizzazione del rischio di carenze/imprevisti produttivi, nella prospettiva di garantire l'adeguata fornitura al SSN del Prodotto in funzione dei bisogni della popolazione.

Si richiede, in particolare, di fornire quantomeno le seguenti informazioni: (1) numero e dislocazione di stabilimenti in cui avviene la produzione del Prodotto; (2) indicazione dell'adozione ed effettiva implementazione di modelli organizzativi, procedure dedicate e/o piani aziendali di risk assessment/management aventi rilevanza diretta rispetto al Prodotto; (3) indicazione del modello distributivo adottato per la copertura del territorio nazionale (es. gestione diretta/affidamento a società di servizi).

Quando possibile, si chiede di allegare un documento che indichi la capacità produttiva in termini di numero di confezioni annuali, distinte per codice AIC, a garanzia della fornitura SSN del Prodotto.

A.5 Caratteristiche dell'uso del Prodotto

Tipologia di trattamento

Si chiede di descrivere la tipologia di trattamento secondo la seguente distinzione

- ☐ cronico-continuativo
- ☐ ciclico
- ☐ limitato nel tempo (es. *one-shot*, etc.)
- ☐ altro (specificare)

Aspetti organizzativi

Si chiede di riportare, se appropriato, gli strumenti (inclusi i test diagnostici) impiegati per identificare i pazienti eleggibili al trattamento e/o le infrastrutture che si rendono necessarie per la somministrazione del Prodotto. Si richiede, inoltre, di indicare il *setting* e/o il livello assistenziale previsto per la somministrazione del Prodotto (es. se sia richiesta la somministrazione esclusivamente in ambito ospedaliero sotto la supervisione di un medico oppure in centri specializzati, etc.).

Si raccomanda, infine, di riportare se sia necessario un monitoraggio intensivo del Prodotto e la raccolta di dati sulla sua sicurezza o efficacia (es. tramite un apposito registro) o da adottarsi per altre finalità.

Per tutte le TN 1, gli eventuali fattori di impatto organizzativo derivanti dall'introduzione del Prodotto, quando possibile, devono essere incorporati e valorizzati all'interno delle analisi farmaco-economiche sottomesse nell'apposita sezione E.

A.6 Motivazione a supporto della domanda

A seconda del Prodotto e della tipologia di negoziazione, dovranno essere riportate le seguenti informazioni, con una loro sintesi e conseguente motivazione dell'istanza proposta da prodursi in una scheda di max 10.000 caratteri (spazi inclusi):

TN 1.4 – Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C su istanza di parte

- riportare sinteticamente la cronologia del Prodotto indicando se l'attuale classificazione in classe C è conseguente a proposta del Richiedente o a mancato accordo.

TN 2.1 - Nuova associazione di principi attivi

- razionale delle modifiche proposte, e in particolare eventuali vantaggi derivanti dalla somministrazione della associazione precostituita rispetto all'utilizzo estemporaneo dei singoli principi attivi.

TN 2.2 - Nuova AIC per variazione di numero di unità posologiche

- razionale delle modifiche proposte, e in particolare eventuali vantaggi apportati dalle nuove confezioni rispetto alle confezioni già rimborsate;
- per i medicinali a brevetto scaduto, presenza di analoghe confezioni già rimborsate e loro ricorrenza in lista di trasparenza.

TN 2.3 - Nuova AIC per variazione di dosaggio per singola unità posologica

- razionale delle modifiche proposte, e in particolare eventuali vantaggi apportati dal nuovo dosaggio rispetto a quello già rimborsato, specificando quale sia la relazione del nuovo dosaggio con lo schema terapeutico già rimborsato;
- costo die con il nuovo dosaggio ed eventuali differenze rispetto al costo die con il dosaggio precedente.
- per i medicinali a brevetto scaduto, presenza di analoghe confezioni già rimborsate e loro ricorrenza in lista di trasparenza.

TN 2.4 - Nuova AIC per nuova formulazione

- razionale delle modifiche proposte, e in particolare vantaggi della nuova formulazione rispetto alle formulazioni già rimborsate.

TN 2.5 - Variazione di posologia di una indicazione terapeutica già rimborsata

- razionale delle modifiche introdotte;
- indicazione dell'eventuale conduzione di studi di confronto tra la nuova posologia in domanda e la posologia precedentemente autorizzata.

TN 4.1 – Riclassificazione di confezione autorizzata in classe A-H

- riportare le motivazioni della richiesta di classificazione (in classe C).

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

Si richiede di descrivere nella presente sezione la condizione clinica a cui è rivolto il Prodotto, fornendo stime circa il numero di pazienti potenzialmente trattabili in Italia e valutazioni del beneficio clinico del Prodotto rispetto ai Comparatori. In particolare, dovranno essere riportate le seguenti informazioni:

- Descrizione generale della condizione clinica e del suo decorso, graduazione della gravità/severità della condizione clinica in termini di mortalità, disabilità, anni di vita persi per disabilità e morte prematura (DALYs), impatto sulla qualità della vita dei pazienti riferita allo stato di salute (HRQoL) e, più in generale, ogni aspetto caratterizzante l'impatto sui pazienti e sulla società. Se necessario, e ove applicabile, distinguere il contesto italiano da altri richiamati negli studi;
- Epidemiologia nel contesto italiano in termini di stima della prevalenza e dell'incidenza della condizione clinica;
- Descrizione dei pazienti a cui è rivolto il Prodotto;
- Previsione del numero di pazienti potenzialmente trattabili in Italia;
- Descrizione delle attuali modalità di gestione, diagnosi e cura della condizione clinica e del posizionamento del Prodotto all'interno dello schema di trattamento;
- Identificazione dei Comparatori;
- Descrizione dell'impatto dell'introduzione del Prodotto sulla condizione clinica (riduzione della mortalità, morbosità, impatto sulla qualità della vita dei pazienti riferita allo stato di salute), con specifica dell'eventuale vantaggio terapeutico aggiunto rispetto ai Comparatori.

B.0 Executive Summary

Riportare sinteticamente le principali informazioni contenute nella presente sezione in max 10.000 caratteri, spazi esclusi.

B.1 Descrizione generale della condizione clinica

Si richiede di riportare le caratteristiche generali della condizione clinica a cui è rivolto il Prodotto e del decorso naturale della stessa. In particolare, si chiede di fornire informazioni utili alla valutazione dell'impatto della patologia in termini di mortalità, disabilità, anni di vita persi per disabilità e morte prematura (DALYs), qualità della vita dei pazienti⁶ e ogni aspetto caratterizzante l'impatto della condizione clinica sui pazienti e sulla società. Si raccomanda di fornire le fonti e di riferirsi, per quanto possibile, a dati del contesto assistenziale italiano.

B.2 Descrizione dei pazienti a cui il Prodotto è destinato e previsione del loro numero in Italia

Si richiede di fornire una descrizione dei pazienti a cui è destinato il Prodotto, specificandone le caratteristiche per sottogruppo.

Nella tabella B.2.1 si richiede di presentare la stima del numero di pazienti affetti dalla patologia d'interesse e il numero dei pazienti eleggibili al trattamento con il Prodotto, compilando una tabella per ogni indicazione/sottogruppo di pazienti in domanda.

Si raccomanda di utilizzare i dati provenienti da studi condotti nel contesto assistenziale italiano, specificando le fonti utilizzate; in mancanza di stime accurate, si richiede di descrivere le assunzioni considerate per la stima del numero di pazienti. Possono essere utilizzati dati di Real World provenienti dai flussi sanitari correnti e/o ad hoc (es. Farmaceutica – SDO – Specialistica, registri di patologia, etc.) e dati raccolti da enti pubblici accreditati (ISS, Ministeri, AIFA, Aziende sanitarie, etc.) e da Società scientifiche.

Tabella B.2.1 Stima dei pazienti eleggibili per l'uso del Prodotto

Pazienti affetti dalla condizione clinica	Stima	Fonte
Pazienti prevalenti (N)		
Pazienti incidenti per anno (N)		
Pazienti annui in trattamento (tenuto conto della durata mediana di esposizione al Prodotto)		
Pazienti eleggibili al trattamento (N; % dei pazienti prevalenti)		
Stima incremento medio annuo pazienti eleggibili		

⁶ Per la misurazione della qualità della vita, verranno considerati sia i questionari generici (es. EQ-5D/3L/Y, SF-36) sia gli strumenti specifici di malattia. Al fine di considerare i risultati sull'impatto sulla qualità della vita dei pazienti, verranno valutati gli aspetti metodologici relativi alla raccolta dei dati HRQoL, al disegno dello studio, nonché alla rilevanza clinica dei risultati raggiunti (Fonte: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf. Revicki DA, Erickson PA, Sloan JA, Dueck A, Guess H, Santanello NC; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Interpreting and reporting results based on patient-reported outcomes. Value Health. 2007 Nov-Dec;10 Suppl 2:S116-24. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00274.x. PMID: 17995470).

B.3 Descrizione delle attuali modalità di gestione-diagnosi-cura della condizione clinica e posizionamento del Prodotto all'interno dello schema di trattamento

Nel presente paragrafo si richiede di descrivere le attuali modalità di gestione, diagnosi e cura della condizione clinica, facendo riferimento alle Linee guida italiane e internazionali.

Si dovrà, inoltre, indicare la linea di trattamento del Prodotto e l'eventuale somministrazione in *add-on* ad altri medicinali.

A tal fine, si richiede di presentare nella tabella B.3.1 le principali Linee guida per la gestione della condizione clinica, con relativo *link* quando disponibile, indicando tutti i trattamenti raccomandati, il livello dell'evidenza e la forza della raccomandazione, come riportati nel testo della relativa Linea guida.

Tabella B.3.1 Linee guida per la gestione della condizione clinica

Fonte (Nome della Società scientifica o ente che ha emanato la Linea guida)	Data di pubblicazione	Sintesi delle raccomandazioni (livello di evidenza e forza della raccomandazione)

B.4 Identificazione dei Comparatori

Nella presente sezione si richiede di indicare, se esistenti, i medicinali o altre tecnologie sanitarie⁷ che possono essere identificati quali "Comparatori" ai fini della valutazione dell'ammissione alla rimborsabilità del Prodotto a carico del SSN.

I possibili Comparatori devono essere riconducibili ad almeno una delle seguenti fattispecie:

- **Miglior/i trattamento/i disponibile nella pratica clinica (*Best standard of care*):** ogni altro trattamento farmacologico, chirurgico o una combinazione variabile di trattamenti, compresi eventuali dispositivi medici o terapie digitali, che costituiscono il migliore trattamento disponibile nei percorsi terapeutici assistenziali.
- **Medicinale/i con indicazione terapeutica sovrapponibile:** si applica tale definizione ad ogni medicinale che condivide con il medicinale oggetto di valutazione la medesima (o clinicamente sovrapponibile) indicazione terapeutica (4.1 della scheda tecnica). Tale definizione include anche il caso di due medicinali che condividono la medesima indicazione terapeutica rimborsata.

⁷ Per tecnologia sanitaria si intende "un medicinale, un dispositivo medico o delle procedure mediche o chirurgiche come pure delle misure per la prevenzione, la diagnosi o la cura delle malattie utilizzate nel settore dell'assistenza sanitaria (DIRETTIVA 2011/24/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 9 marzo 2011 concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera - art 3 lettera I).

- **Trattamento/i di confronto nella sperimentazione clinica autorizzativa:** il trattamento di confronto farmacologico o non farmacologico nella sperimentazione clinica autorizzativa.

I Comparatori devono essere preferibilmente disponibili all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale, utilizzati nel contesto assistenziale italiano per la popolazione *target* o eventuali sottopopolazioni, ed avere un impatto su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

In subordine, è possibile identificare come comparatori:

- farmaci autorizzati ai sensi della L.648/96 prescrivibili a carico del SSN;
- trattamenti raccomandati, nel momento di presentazione del Dossier, da linee guida nazionali, con particolare riferimento a quelle pubblicate nel Sistema Nazionale delle Linee guida, o da linee guida europee e internazionali aggiornate, indicando eventuali differenze rispetto alla pratica clinica nazionale;
- *best supportive care* (BSC), ossia la terapia che garantisce il miglior trattamento di supporto possibile finalizzato a gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita correlata alla salute;
- strategia terapeutica farmacologica ad uso consolidato.

Per i Prodotti per i quali sia disponibile una valutazione clinica congiunta di HTA dei medicinali a livello europeo (JCA) al momento della sottomissione del Dossier, il Richiedente è tenuto a identificare i Comparatori tenendo conto del contesto assistenziale italiano e dei criteri descritti nel presente paragrafo.

Al fine di consentire una valutazione comparativa dei costi dei trattamenti alternativi nell'apposita sezione D.5 del Dossier, in questo paragrafo devono essere esplicitati gli schemi posologici e la durata dei trattamenti. Sulla base di quanto sopra, si chiede di riportare nella tabella B.4.1 il/i Comparatore/i disponibili nel contesto assistenziale italiano, indicando anche eventuali trattamenti ad indicazione terapeutica più ampia rispetto a quella *target* che siano impiegati nella pratica clinica, identificandone la sottopopolazione in comune.

In caso di non inclusione nella tabella di alcune possibili opzioni terapeutiche, oppure di impossibilità di compilazione della tabella, è necessario fornirne adeguate motivazioni.

Tabella B.4.1 Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano

Nome del farmaco (principio/i attivo/i)	Indicazione autorizzata e/o rimborsata	Schema posologico e durata di trattamento	Autorizzazione SI'/NO	Rimborso SSN SI'/NO	Casi speciali (es. Legge 648/96)*

* Ove applicabile, indicare in tabella anche le informazioni circa gli usi compassionevoli in corso con il medicinale in domanda (a cura del Richiedente). Per gli eventuali comparatori la compilazione è a cura dei competenti Uffici dell'AIFA, in fase istruttoria.

B.5 Bisogno terapeutico

Il bisogno terapeutico è determinato dalla necessità di terapie utili nel trattamento di una malattia o di una condizione patologica per la quale non sono disponibili opzioni terapeutiche, ovvero quando quelle eventualmente disponibili presentano un profilo di efficacia/sicurezza non soddisfacente. Rispetto al contesto terapeutico corrispondente alla specifica indicazione terapeutica del medicinale in valutazione, le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico sono quelle indicate nella sezione B.4, ossia:

- Miglior trattamento disponibile nella pratica clinica (*Best standard of care*);
- Medicinale con indicazione terapeutica sovrapponibile;
- Trattamento di confronto nella sperimentazione clinica autorizzativa.

Ai fini della valutazione del criterio del bisogno terapeutico, si individuano cinque livelli:

- **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia;
- **Importante:** presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente;
- **Moderato:** presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- **Minore:** presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente;
- **Assente:** presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

B.6 Descrizione dell'impatto del Prodotto sulla condizione clinica e vantaggio terapeutico aggiunto

In questa sezione si richiede di indicare l'impatto atteso del Prodotto sulla condizione clinica, in termini di riduzione della mortalità e morbosità della patologia, e miglioramento della qualità della vita dei pazienti riferita allo stato di salute, in modo da poter procedere a una valutazione dell'ammissione alla rimborsabilità del Prodotto.

Si richiede, inoltre, di riportare una descrizione del vantaggio terapeutico aggiunto del Prodotto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato rispetto al/i Comparatore/i in una specifica indicazione, conformemente a quanto già definito al riguardo dall'AIFA con determina Pres/966/2025.

Il vantaggio terapeutico aggiunto in una specifica indicazione è determinato dal beneficio clinico e dalla sua entità, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, dal beneficio complessivamente apportato dal farmaco in valutazione rispetto alle alternative disponibili, qualora presenti, all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale prima della sua introduzione. Ferme restando le opportune valutazioni della Commissione nel caso di malattie rare o ultra-rare, in termini generali, tale criterio è influenzato dalla robustezza delle evidenze cliniche a supporto dell'impiego del nuovo medicinale nell'indicazione terapeutica oggetto di discussione.

La valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto si basa sul confronto tra risultati di efficacia e sicurezza registrati per il medicinale oggetto di valutazione rispetto alle opzioni terapeutiche, se disponibili. Tale confronto si compone o nell'ambito di una sperimentazione clinica di tipo comparativo diretto con il medicinale oggetto di valutazione oppure ad esito di una comparazione indiretta con adeguata metodologia statistica (in linea con i documenti tecnici sviluppati nell'ambito delle attività previste dal Regolamento Europeo di HTA n. 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie). In generale, la sussistenza della connotazione di "alternativa terapeutica" si basa sul presupposto che il medico, di fronte ad uno dato paziente, potrebbe scegliere tra l'impiego del medicinale oggetto di valutazione o l'alternativa terapeutica.

Il vantaggio terapeutico aggiunto può essere graduato nei seguenti cinque livelli:

- **Massimo:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;
- **Importante:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e

di cura della persona⁸ derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia;

- **Moderato:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili;
- **Minore:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso *endpoint* secondari;
- **Assente:** nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;
- **Non valutabile:** le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.

In questa sezione devono essere descritte sinteticamente le evidenze a supporto della valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto, tra quelle complessivamente riportate nella sezione C del Dossier, indicando la dimensione dell'effetto del beneficio clinico, nonché la validità dell'endpoint primario o secondario previsti nell'ambito della sperimentazione clinica e la loro congruità rispetto agli esiti clinicamente rilevanti nella specifica patologia e linea di trattamento.

Nella valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto si terrà conto, quando disponibili e se validati, anche dei *Patient-Reported Outcomes Measures* (PROMs) e delle *Patients-Reported Experiences Measures* (PREMs), solo nei casi in cui questi siano in grado di dimostrare un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Nel caso in cui per il Prodotto non sia stata dimostrata, attraverso le evidenze di cui alla successiva sezione C, alcun vantaggio terapeutico aggiunto rispetto ai Comparatori, ai sensi dell'art. 2, comma 3 del Decreto, si

⁸ Nell'ambito di malattie rare e ultra-rare, il miglioramento della qualità della vita comprende anche le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative.

richiede di fornire ulteriori elementi di interesse in termini di vantaggio economico per il SSN (es. minori comorbidità, efficientamento organizzativo, semplificazione del percorso assistenziale, riduzione di ricoveri ospedalieri e prestazioni di assistenza, riduzione di altre voci di spesa SSN, etc.), coerentemente con quanto previsto dall'art. 3 comma 6 del Decreto.

B.7 Innovatività

In caso di contestuale richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività del farmaco in relazione alla singola indicazione, la relativa richiesta dovrà essere sottomessa allegando il Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività terapeutica (Allegato 2 determina Pres/966/2025), compilato in conformità alle sezioni B.5 e B.6, e fornendo in aggiunta una valutazione della qualità delle prove mediante il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, <https://www.gradepro.org/>).

Qualità delle prove

La valutazione del criterio della qualità delle prove supporta la consistenza metodologica e la generalizzabilità delle evidenze di efficacia e di sicurezza del medicinale. Pertanto, un'elevata qualità delle prove testimonia la trasferibilità dei risultati ottenuti nel contesto della sperimentazione clinica pivotale alla pratica clinica.

Riguardo alla valutazione della qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita che concorrono alla definizione del beneficio clinico del medicinale, i risultati devono derivare dall'uso di scale che hanno ottenuto una validazione nella popolazione italiana o ad essa assimilabile, attraverso l'utilizzo di una metodologia di rilevazione ed analisi rigorosa. Per i farmaci con indicazione per malattie rare e ultra-rare, nella valutazione della qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà nel disegnare un piano di sviluppo del medicinale che contempli la progettazione di studi sperimentali di tipo comparativo o con un adeguato reclutamento dei pazienti. In questo specifico ambito è comunque necessario disporre almeno di serie storiche di casi che consentano la descrizione dell'andamento della malattia prima dell'introduzione del farmaco con indicazione per malattie rare e ultra-rare.

Inoltre, nel valutare la generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica si può tener conto anche del fatto che il piano di ricerca e sviluppo del medicinale sia stato disegnato e condotto nel contesto italiano.

Per la valutazione dei modelli di confronto indiretto, tenuto conto dell'implementazione del Regolamento (UE) 2021/2282 cit., nella valutazione GRADE, i confronti indiretti ancorati e/o le metanalisi a rete sono

valutati a partire dal livello di uno studio “randomizzato” nel caso in cui non sia possibile sviluppare un disegno sperimentale con confronto diretto. Di contro, i confronti indiretti non ancorati si considerano assimilabili al livello di studio “osservazionale”.

Ai fini della valutazione del criterio della qualità delle prove, si individuano quattro livelli:

- **Alta**
- **Moderata**
- **Bassa**
- **Molto bassa.**

Il Richiedente, ai sensi dell'articolo 3 della determina Pres/966/2025, può dichiarare che il piano di ricerca e sviluppo del Prodotto sia stato elaborato e condotto in via prevalente in Italia ove sia soddisfatta almeno una delle due seguenti condizioni:

- ☐ Sviluppo preclinico del farmaco oggetto della richiesta di innovatività, sponsorizzato da un Ente profit o no-profit, pubblico o privato, con sede legale in Italia e non, purché il centro di ricerca abbia sede operativa sul territorio nazionale, anche mediante il coordinamento di altri Centri Internazionali.
- ☐ Sviluppo in almeno una fase clinica (fase I, II e III) del farmaco oggetto della richiesta di innovatività, il cui ricercatore principale (Coordinating investigator) appartenga a un ente autorizzato con sede nel territorio nazionale

Richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività

Ai sensi della determina Pres/966/2025 l'innovatività terapeutica è riconosciuta in presenza di un livello di un bisogno terapeutico, di un vantaggio terapeutico aggiunto e di una qualità delle prove almeno “Moderata”. Nel caso specifico di farmaci con indicazione terapeutiche per malattie rare e ultra-rare, l'innovatività terapeutica potrà essere valutata anche in presenza di una qualità delle prove “Bassa”.

L'AIFA non valuta la sussistenza del requisito dell'innovatività nelle seguenti condizioni:

- medicinale a base di principio attivo o di combinazioni di principi attivi che ha perso la copertura brevettuale o non ha mai goduto di tale copertura;
- medicinale per il quale è stata presentata all'AIFA istanza negoziale per una nuova indicazione terapeutica oltre il decimo anno dalla data di attribuzione del requisito dell'innovatività alla prima indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità;

- medicinale a base di agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti classificato come «reserve» secondo la nomenclatura «Access, Watch, Reserve (AWaRe)» dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ovvero attivo nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco «Bacterial Priority Pathogens List» dell'OMS, cosiddetto «listed».

Tabella B.7.1 Richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività.

Indicazione/i in domanda	Bisogno terapeutico	Vantaggio terapeutico aggiunto	Qualità delle prove
	<i>(indicare il livello)</i>	<i>(indicare il livello)</i>	<i>(indicare il livello)</i>

C. Studi clinici a supporto della rimborsabilità

Nella presente sezione si richiede di fornire una sintesi del razionale di sviluppo del Prodotto, comprensiva di una breve descrizione della relativa farmacologia clinica e delle prove di efficacia e sicurezza. In particolare, dovranno essere riportate le seguenti informazioni:

- Sintesi del razionale di sviluppo del Prodotto
- Descrizione dei principali aspetti di farmacologia clinica
- Descrizione delle prove di efficacia e sicurezza disponibili a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo
- Descrizione di altri eventuali studi in corso
- Informazioni aggiuntive

Si raccomanda di chiarire se gli studi clinici siano stati condotti con l'obiettivo di mettere in evidenza un vantaggio terapeutico aggiunto (studi di superiorità), o una sovrapposibilità (studi di equivalenza e studi di non inferiorità), rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili. Nella presente sezione dovranno essere riportati, ove disponibili, anche i dati relativi all'impatto sulla qualità della vita, attraverso l'utilizzo di scale validate a livello internazionale. Ai fini della presentazione della metodologia adottata per la conduzione degli studi e della rappresentazione dei loro risultati, si raccomanda di riferirsi alle linee guida internazionali CONSORT e STROBE rispettivamente per gli RCT e per gli studi osservazionali. Si richiede di riportare gli studi secondo lo schema e le tabelle previste nelle sezioni C.4, C.5 e C.6 contenute nell'Appendice 1 del presente documento. Ove pertinente, si raccomanda di utilizzare la metodologia delle revisioni sistematiche per sintetizzare le evidenze derivanti dagli studi utilizzati e di fare riferimento alle linee guida PRISMA. Eventuali studi clinici in corso sul Prodotto vanno indicati nella sezione C.7.

Tenuto conto dell'implementazione del Regolamento (UE) 2021/2282, il Richiedente potrà, a propria scelta, sottomettere come allegati studi di confronto indiretto e/o metanalisi a rete, nel caso in cui non sia stato possibile sviluppare un disegno sperimentale di confronto diretto verso uno o più Comparatori tra quelli individuati nella sezione B.4.

Si sottolinea che la compilazione delle sezioni C.4, C.5 e C.6 è facoltativa nel caso di procedure per le quali sia già disponibile una valutazione clinica congiunta di HTA dei medicinali a livello europeo - *Joint Clinical Assessment* (JCA) (Regolamento (UE) 2021/2282).

C.0 Executive summary

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

C.1 Sintesi del razionale del programma di sviluppo del Prodotto

Il Richiedente è tenuto a esplicitare qui gli obiettivi del programma di sviluppo del Prodotto.

C.2 Descrizione dei principali aspetti di farmacologia clinica

Si chiede di riportare brevemente le principali caratteristiche della farmacologia clinica del Prodotto, con particolare riferimento alle caratteristiche farmacodinamiche.

C.3 Descrizione delle prove di efficacia e sicurezza a supporto della domanda

In questa sezione devono essere forniti i dettagli relativi agli studi clinici (es. RCT e studi osservazionali) i cui risultati rappresentano la base delle prove di efficacia e sicurezza a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo. Indicare quali e quanti sono gli studi clinici disponibili nelle tabelle seguenti.

Tabella C.3.1 Tipologia di studi clinici inclusi nella domanda di rimborsabilità e prezzo

Tipo di studio	N° di studi
Studi Sperimentali	
<input type="checkbox"/> Trial controllato	
<input type="checkbox"/> Trial non controllato	
Studi Osservazionali (indicare tipologia di studio)	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	

Il Richiedente è tenuto ad elencare nella tabella C.3.2 tutti gli studi clinici a supporto della valutazione dell'efficacia e sicurezza del farmaco, e a riassumere tutte le informazioni sugli studi presentati tramite le tabelle previste nelle sezioni C.4, C.5 e C.6 contenute nell'Appendice 1 del presente documento.

Tabella C.3.2 Caratteristiche principali degli studi inclusi

N° identificativo e eventuale acronimo	Disegno dello studio	Popolazione [numero pazienti arruolati, setting, età, genere, area geografica, ecc]	Obiettivo [descrivere brevemente l'obiettivo primario dello studio]	Pubblicazione dello studio SI/NO Se pubblicato inserire riferimento bibliografica	Pubblicazione del prot. di studio SI/NO Se pubblicato inserire il link al registro	Sponsor
<i>Studi sperimentali</i>						
<i>Studi osservazionali</i>						

Studi di confronto indiretto e altri studi

Eventuali altri studi/evidenze non appartenenti alle tipologie precedenti potranno essere sottomessi fornendo una descrizione dettagliata degli stessi in allegato alla Domanda.

D. Prezzi proposti e costi per il SSN

Nella presente sezione il Richiedente dovrà descrivere la proposta economica oggetto di negoziazione ai fini della rimborsabilità del Prodotto da parte del SSN, espressa in termini di prezzo, costo-terapia del Prodotto e dei suoi Comparatori nel contesto assistenziale italiano, indicando al contempo il fatturato atteso. Tali informazioni verranno utilizzate e saranno integrate dalle stime di impatto finanziario per il SSN ed eventuali valutazioni economiche descritte più in dettaglio nella successiva sezione E.

Attraverso i format di tabelle di seguito indicati andrà riportato, in particolare, il prezzo proposto al SSN per ciascuna delle confezioni in domanda, indicando sia il prezzo al pubblico che il prezzo EXF, a lordo delle riduzioni di legge ai sensi della Determinazione AIFA 3 luglio 2006 e della Determinazione AIFA 27 settembre 2006. Il Richiedente, inoltre, dovrà fornire il prezzo dei Comparatori. Qualora il Richiedente intenda sottoporre ulteriori proposte economiche, ad esempio l'applicazione di meccanismi di rimborso condizionato (*cost-sharing, payment by result, risk sharing, etc.*), tetti di spesa, registri di monitoraggio, sconti, etc., queste dovranno essere riportate nella presente sezione.

Nel caso in cui il Prodotto sia già commercializzato in altri Stati dell'UE e UK, si richiede di fornire, così come previsto dal Decreto, "elementi informativi autocertificati sul medicinale oggetto della negoziazione circa la commercializzazione, il consumo e la rimborsabilità in altri Paesi, e in tal caso a quali condizioni di prezzo e rimborsabilità, incluso ogni ulteriore accordo negoziale".

Al fine di tenere conto degli oneri a carico del SSN conseguenti alle richieste di prezzo avanzate per il Prodotto, si richiede infine di fornire stime relative al numero di pazienti che il Richiedente si attende saranno trattati nei primi tre anni di commercializzazione, con indicazione dei conseguenti fatturati attesi, specificando se si tratta di costi aggiuntivi attesi per il SSN o un'ipotesi di ripartizione del mercato di riferimento già esistente.

D.0 Executive Summary

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

D.1 Prezzo del Prodotto proposto al SSN

Tabella D.1.1 Prezzo per ciascuna delle confezioni previste

Confezioni*	Classe	Regime Fornitura	Specialisti	Nota	PT PHT	Prezzo EXF a lordo riduzioni legge	Prezzo PrP a lordo riduzioni legge	Costo unità posologica EXF	Costo per unità di peso (es. mg) o UI EXF

* Indicare, in sintesi, solo numero e dosaggio delle unità posologiche contenute nella confezione

In caso di Prodotto avente una nuova AIC per nuova formulazione (TN 2), si chiede di tabulare il costo per unità posologica, per unità di peso o UI ai sensi della tabella D.1.1 non solo per la formulazione in domanda, ma anche per quelle già rimborsate.

D.2 Ulteriori proposte ai fini della rimborsabilità

Si chiede di descrivere brevemente le eventuali ulteriori proposte economiche e di appropriatezza d'uso ai fini della rimborsabilità (es. schemi di rimborso condizionato, registro di monitoraggio, tetti di spesa, sconti, ecc.).

Nota: in tabella D.2.1 si riportano le principali tipologie di accordi e indicazioni per l'applicazione di schemi negoziali, che rappresentano strumenti utili per garantire l'accesso al farmaco.

Tabella D.2.1 Ulteriori proposte economiche

Tipologia	Descrizione
Tetto di spesa di prodotto	
Prezzo/volume	
Sconto SSN alle strutture (limitato ai farmaci di classe H e A/PHT)	
MEA FB (applicati tramite registro)	Cost Sharing (CS), Capping - indicare sconto associato (%); tempistica di applicazione dello sconto proposto (mesi/intera durata del trattamento), altri riferimenti ai fini dell'applicazione del MEA, impatto atteso del MEA proposto

MEA OB (applicati tramite registro)	Payment by result, Risk sharing ecc. - indicare outcome proposto, tempistica di verifica dell'outcome (mesi), impatto atteso del MEA proposto
Appropriatezza d'uso/limitazione della rimborsabilità	Registro di monitoraggio (con eventuali restrizioni rispetto all'indicazione in domanda); Piano Terapeutico; Scheda di prescrizione – descrivere brevemente le proposte dei criteri di inclusione, follow up ecc.
Altro	

D.3 Prezzo dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano

Nella tabella D.3.1 si richiede di riportare il prezzo dei Comparatori, indicati e riportati nella Tabella B4.1.

Tabella D.3.1 Prezzo dei Comparatori

Specialità	PA	Confezioni*	Classe	Regime fornitura	Nota	Registro SI/NO	PT PHT	Prezzo EXF a lordo riduzioni legge	Costo unità posologica EXF	Costo per unità di peso (es. mg) o UI EXF

* Indicare, in sintesi, solo numero e peso delle unità posologiche contenute nella confezione

D.4 Prezzi del Prodotto praticati in altri Stati UE e UK

Nella tabella D.4.1 si chiede di riportare il prezzo del Prodotto applicato in altri Stati UE e UK, se esistenti. Ove tali prezzi e/o eventuali sconti o MEA siano stati assoggettati ad accordi di riservatezza, si richiede di riportare, per ciascuno Stato rilevante: (1) controparte specifica con cui l'accordo è stato sottoscritto; (2) data di stipula e durata dell'accordo. Se applicabile, si chiede inoltre di riportare il prezzo del Prodotto applicato congiuntamente in altri Stati UE a esito di accordi di gruppo (es. Beneluxa, Gruppo della Valletta, Gruppo di Visegrad).

Tabella D.4.1 Prezzo del Prodotto applicato in altri Stati UE e UK (in euro)

Stato	Indicazione rimborsata e data inizio rimb.	Altre valutazioni sulla rimborsabilità*	Confezione	Prezzo EXF al netto dell'IVA	Prezzo Unità posologica	Sconti negoziati SI/NO	MEA SI/NO**	Accordi di riservatezza SI/NO***	Entità degli Sconti negoziati (%)	n. confezioni vendute (periodo di riferimento <...>)
ITALIA										
Austria										
Belgio										
Bulgaria										
Cechia										
Cipro										
Croazia										
Danimarca										
Estonia										
Finlandia										
Francia										
Germania										
Grecia										
Irlanda										
Lettonia										
Lituania										
Lussemburgo										
Malta										
Paesi Bassi										
Polonia										
Portogallo										
Romania										
Slovacchia										
Slovenia										
Spagna										
Svezia										
Ungheria										
UK										

* Condotte da altre Agenzie regolatorie/HTA Bodies. Ove disponibili, riportare i link a documento/sito

** Se SI, oltre lo sconto indicare il tipo FB/OB

*** Se NO, compilare anche le colonne successive

Tabella D.4.2 Casi speciali di prezzi praticati in UE per il Prodotto (programmi di accesso precoce, es. ATU francese ecc./autorizzazioni temporanee d'utilizzo, ecc.)

Stato e programma di accesso accelerato	Confezione	Prezzo EXF al netto dell'IVA	N° pezzi venduti (periodo di riferimento<...>)	link per indicazioni più specifiche

D.5 Fatturato atteso nei primi tre anni di rimborsabilità del Prodotto

Nel presente paragrafo si richiede di indicare il fatturato atteso del Prodotto nei primi tre anni di rimborsabilità in Italia in base al numero di pazienti attesi in trattamento, come indicato al punto B2. Le fonti e assunzioni adottate per le stime dovranno essere opportunamente indicate o descritte.

La stima del numero di pazienti in trattamento con il Prodotto deve essere effettuata considerando il numero di pazienti eleggibili, così come riportato nella Tabella B2.1 e della proporzione di pazienti trattati con tutti i medicinali aventi l'indicazione in domanda (prevalenza di trattamento) sia prima (Anno 0) che dopo l'immissione in commercio del nuovo medicinale. Qualora il Prodotto, oltre ad acquisire le quote di mercato dei Comparatori, consenta il trattamento di pazienti fino a quel momento privi di adeguate opzioni terapeutiche (risposta a *unmet medical need*), andrà specificamente indicato l'incremento della prevalenza di trattamento successivamente alla sua immissione in commercio. Il Richiedente dovrà inoltre specificare la quota di pazienti che stima verranno trattati con il Prodotto.

Tabella D.5.1 Fatturato totale del Prodotto nei primi tre anni e trend di crescita.

	Anno 0	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Tasso di crescita medio annuo
A Numero pazienti eleggibili al trattamento					
B Prevalenza di trattamento (%)					
C Numero pazienti in trattamento (A*B)					
D Stima quota dei pazienti farmaco in domanda (%)	0				
E Stima numero dei pazienti farmaco in domanda (C*D)	0				
Fatturato (mercato totale relativo alla condizione clinica) (€)					
Stima fatturato farmaco in domanda (€)	0				

In caso di farmaci già rimborsati dal SSN, si chiede di riportare in Tabella D.5.1 la stima di fatturato totale del Prodotto, inclusiva della stima di fatturato relativa alla nuova domanda di rimborsabilità. Inoltre, si chiede di integrare la tabella D.5.1 fornendo, per le indicazioni già rimborsate e per ogni indicazione in domanda, una stima triennale di: (1) numero dei pazienti; (2) fatturato; (3) percentuale di fatturato di ogni indicazione in domanda sul fatturato totale del Prodotto (inclusivo del fatturato relativo alla/e indicazione/i in domanda).

D.6 Calcolo del costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano

Si richiede di riportare il costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano nell'indicazione terapeutica per cui si richiede la rimborsabilità e prezzo, incluso il costo-terapia dei medicinali aventi una indicazione più ampia in termini di popolazione di riferimento.

Il Richiedente deve produrre le seguenti stime distinte del costo-terapia: 1) stima prodotta considerando quanto riportato nel RCP in termini di dose e durata del trattamento; 2) stima prodotta utilizzando come riferimento la durata mediana di trattamento e la dose mediana somministrata durante gli studi registrativi.

Per le patologie croniche si riporti il costo di trattamento annuo. Nel caso sia prevista nel RCP la rimodulazione del dosaggio e della durata del trattamento in funzione delle differenti tipologie di pazienti, si chiede di riportare la distribuzione percentuale dei pazienti in funzione dei diversi schemi di trattamento. In tali casi il Richiedente dovrà fornire il costo-terapia ponderato in funzione di tale distribuzione.

Per i farmaci oncologici la durata del trattamento si deriva dalle curve di TToT. Si richiede alla ditta di fornire le curve e di indicare la durata media e la durata mediana rilevata dalle curve.

In ogni caso, si richiede di riportare il numero di confezioni necessarie per coprire la durata del trattamento per paziente.

Per i farmaci somministrati in base ai m² di superficie corporea e per quelli somministrati in base al kg di peso si faccia riferimento rispettivamente allo standard di 1,72 m² di superficie corporea e al peso medio di 70 Kg per gli adulti. Nel caso di farmaci indicati per uso esclusivo nelle donne si faccia riferimento ad un peso medio di 60 Kg e ad una superficie corporea di 1,64 m². Nel caso dei farmaci pediatrici somministrati in base ai Kg di peso corporeo si chiede di riportare il costo terapia calcolato in base alla dose mediana somministrata durante lo studio registrativo. Per i Comparatori tra cui rientrano farmaci utilizzati nel contesto assistenziale italiano che abbiano perso la copertura brevettuale si richiede di utilizzare il prezzo più basso rimborsato dal SSN.

Qualora vi siano trattamenti che prevedono l'associazione di diversi medicinali, il costo-terapia si intende comprensivo di tutti i principi attivi che compongono la terapia. Pertanto, per la compilazione delle tabelle successive è richiesto di indicare ciascuno dei principi attivi che compongono l'associazione fornendo il relativo costo di terapia.

D.6.1a Costo terapia del Prodotto e dei Comparatori (come da RCP)

	Comparatore 1		Comparatore 2		Prodotto	
	PA	PA	PA	PA	PA	PA
ATC V livello						
Specialità						
Confezione*						
Prezzo EXF al lordo delle riduzioni di legge						
Dose raccomandata in RCP						
Costo die/ciclo (durata)/mese paziente (1,7 m ² o 70 kg) (€)						
Durata del trattamento (specificare se giorni, cicli, mesi, ecc)						
Numero confezioni per la durata del trattamento						
Costo per la durata del trattamento per paziente (€)						

*Indicare, in sintesi, solo numero e il dosaggio delle unità posologiche contenute nella confezione

D.6.1b Costo terapia del Prodotto e dei Comparatori (come da studio registrativo pivotal)

	Comparatore 1		Comparatore 2		Prodotto	
	PA	PA	PA	PA	PA	PA
ATC V livello						
Specialità						
Confezione*						
Prezzo EXF al lordo delle riduzioni di legge						
Dose mediana dello studio registrativo						
Costo die/ciclo (durata)/mese paziente (1,7 m ² o 70 kg) €						
Durata mediana del trattamento nello studio registrativo (specificare se giorni, cicli, mesi, ecc)						
Numero confezioni per la durata del trattamento						
Costo per la durata del trattamento per paziente (€)						

*Indicare, in sintesi, solo numero e il dosaggio delle unità posologiche contenute nella confezione

Qualora nella pratica clinica i dosaggi del Prodotto siano diversi da quelli riportati nelle precedenti tabelle D6.1.a e D6.1b, si richiede di fornire l'apposita specifica.

D.7 Informazioni particolari per tipologie negoziali

A seconda del Prodotto e della conseguente tipologia di negoziazione, si richiede di fornire le seguenti informazioni:

TN 1.4 – Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C su istanza di parte

- Riportare consumi (numero confezioni) e fatturato (euro) degli ultimi 3 anni della confezione in domanda e di altre eventuali confezioni della medesima specialità.
- Consumi e fatturato delle della/e confezione/i in domanda e di altre eventuali confezioni della medesima specialità evidenziando nel campo testuale le quote per canale distributivo.

TN 2.2 – Nuova AIC per variazione di numero e peso di unità posologiche

- Variazioni di costo intervenute nel processo produttivo (costo di produzione per le confezioni attualmente rimborsate e costo di produzione delle confezioni in domanda, indicando, in entrambi i casi, l'incidenza del costo della materia prima).
- Per i medicinali a brevetto scaduto indicare la presenza di analoghe confezioni già rimborsate e la presenza di queste in lista di trasparenza.

TN 2.4 – Variazione di posologia di una indicazione terapeutica già rimborsata

- Tabulare i costi terapia calcolati con la posologia già rimborsata e i costi terapia derivanti dalle confezioni in domanda, evidenziando eventuali differenze in aumento o in diminuzione.

TN 2.5 – Farmaco-copia

- Fornire ulteriori elementi di interesse, in termini di vantaggio economico per il SSN quali elementi costitutivi dell'accordo negoziale.

TN 3.1 e TN 3.2 – Farmaco biosimilare o equivalente

- Riportare il mercato dell'originatore di riferimento negli ultimi 3 anni (numero di confezioni e fatturato).
- Prezzo del farmaco originator e degli altri medicinali rimborsati a base dello stesso principio attivo.
- Fornire ulteriori elementi di interesse, in termini di vantaggio economico per il SSN, quali elementi costitutivi dell'accordo negoziale.

TN 3.3 e TN 3.4 – Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco equivalente o biosimilare (indicazione rimborsata/non rimborsata per l'originatore)

- Predisporre una tabella complessiva che, per le indicazioni già rimborsate e per ogni indicazione in domanda, indichi: (1) numero dei pazienti; (2) fatturato; (3) percentuale di fatturato di ogni indicazione in domanda sul fatturato totale del Prodotto (inclusivo del fatturato relativo alla/e indicazione/i in domanda).
- Riportare il mercato dell'originatore di riferimento negli ultimi 3 anni (numero di confezioni e fatturato).

TN 4.1 – Riclassificazione di confezione autorizzata in classe A-H

- Riportare consumi (numero confezioni) e fatturato (euro) degli ultimi 3 anni della confezione in domanda e di altre eventuali confezioni della medesima specialità.

TN 4.2 – Richiesta di revisione del prezzo con incremento

Le richieste di aumento di prezzo saranno esaminate, fatti comunque salvi i casi di carattere eccezionale che si ritengano meritevoli di considerazione, al fine di garantire un'appropriata tutela della salute della popolazione, sulla base di istanza documentata da parte del Richiedente che motivi la richiesta sulla base di uno specifico documento pubblicato sul portale istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

In linea generale non saranno prese in considerazione richieste correlate a riduzioni delle prospettive di mercato rispetto alle stime effettuate al momento della prima negoziazione.

In caso di incremento dei costi della materia prima, compilare la tabella di seguito riportata:

D7.1 Variazione del costo del principio attivo negli anni e richiesta di aumento di prezzo

Confezione	Prezzo EXF vigente	Quantità in unità di peso per confezione	costo del p.a./conf 1°anno di riferimento	costo p.a./conf ultimo anno di riferimento	Δ costo p.a./conf anno 1 – anno 2	% aumento p.a.	Nuovo Prezzo EXF proposto	(a) Aumento p.a. anno 1 – anno 2	(b) Incidenza costo p.a. su Prezzo EXF vigente	% Aumento proposto =(a)*(b)

TN 4.3 – Revisione delle condizioni negoziali a scadenza del contratto e ai sensi del comma 554 dell’art. 1 della legge 145/2018

- Descrivere brevemente la nuova proposta di condizioni negoziali rispetto a quanto negoziato precedentemente in sede di definizione del prezzo e della rimborsabilità, fornendo adeguate e dettagliate motivazioni per la rinegoziazione delle precedenti condizioni.

TN 4.4 – Revisione delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità per chiusura registro di monitoraggio

- In caso di MEA andranno riportate le seguenti informazioni: n. e importi MEA suddivisi per anno; rimborsi richiesti, rimborsi accettati, rimborsi pagati; incidenza dell’importo MEA sul fatturato complessivo suddivisa per anno.
- Breve descrizione della nuova proposta di condizioni negoziali rispetto a quanto negoziato precedentemente in sede di definizione del prezzo e della rimborsabilità, corredata di adeguate e dettagliate motivazioni.

TN 7 – Farmaci da importazioni parallele

- Per i farmaci di importazione parallela, il Richiedente (titolare di AIP) dovrà chiarire se intende accedere alla procedura semplificata o alla procedura di negoziazione del prezzo.

D.8 Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali

In questo paragrafo, ai sensi dell’art. 1, comma 2, del Decreto, rientrano le informazioni da fornire nei casi di (1) inclusione del Prodotto in programmi di fornitura ai sensi del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536 convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648; (2) medicinali di fascia C e Cnn acquistati dal SSN per esigenze di salute pubblica. A tale proposito, occorre riportare la quantificazione dell’impatto economico-finanziario a carico del SSN e dei relativi consumi secondo la seguente tabella.

Tabella D.8.1 – Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali

AIC	Confezione	Prezzo cessione in fattura	Previsione N° pezzi venduti (periodo di riferimento<...>)	Fatturato annuale atteso nei primi tre anni di distribuzione attraverso il SSN

E. Valutazioni di impatto economico-finanziario

Il Richiedente, in conformità all'art. 2, comma 2, lett. b) del Decreto, è tenuto a presentare una valutazione economica e di impatto finanziario a supporto della richiesta di rimborsabilità e prezzo del Prodotto. Tale richiesta è specifica per la tipologia negoziale TN 1, ossia per procedure relative a nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni terapeutiche di principi attivi già commercializzati. Quando possibile, gli eventuali fattori di impatto organizzativo e sociale derivanti dall'introduzione del Prodotto per il SSN e la società devono essere incorporati e valorizzati all'interno delle analisi sottomesse.

Analisi di impatto sul budget (BIA)

Le analisi di impatto sul budget (BIA, dettagli nel paragrafo E.1) hanno lo scopo di stimare l'impatto finanziario dell'introduzione del Prodotto nel sistema sanitario italiano in un orizzonte temporale di breve periodo. La sottomissione di un'analisi di impatto sul budget per le TN 1 è richiesta quando si verifichi almeno uno dei seguenti casi:

- il fatturato previsto per i primi 3 anni di rimborsabilità, come indicato nella Tabella D.5.1, è uguale o superiore a 50 milioni di euro;
- la previsione di spesa per l'acquisto del Prodotto è compensata in modo significativo (i.e. almeno per il 30%) da una minore spesa per altri farmaci e/o altre risorse sanitarie.

Valutazioni economiche (CEA, CUA)

Le valutazioni economiche mirano a valutare il Prodotto in termini di costo-efficacia (costo incrementale per anno di vita guadagnato e per QALY guadagnato) dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e, se ritenuto opportuno, anche da una prospettiva sociale, in un orizzonte temporale di lungo periodo. La presentazione di un'analisi di costo-efficacia (CEA, dettagli nel paragrafo E.2) è obbligatoria solo per le TN 1.

Nel caso specifico delle TN 1.3 la sottomissione di valutazioni economiche non è richiesta nei seguenti casi:

- l'estensione di indicazione riguarda sottogruppi di pazienti di una indicazione già rimborsata (es. estensione all'età pediatrica, modifica dei criteri di rimborsabilità, ecc.);
- il peso della nuova indicazione sul fatturato complessivo del farmaco è inferiore al 15% in ciascuno dei primi 3 anni della previsione.

L'AIFA, in base all'art. 3, comma 2 del Decreto, si riserva il diritto di richiedere al Richiedente ulteriori analisi specifiche relative a questa sezione, con la conseguente sospensione dei termini procedurali.

Tutte le analisi condotte e presentate devono essere conformi alle indicazioni contenute in questa sezione e nell'Appendice 2 del documento. I dati e i modelli utilizzati devono essere forniti in formato Excel o TreeAge, con parametri chiave modificabili, per consentire agli uffici competenti dell'AIFA di effettuare le verifiche necessarie a fini istruttori per la Commissione Scientifica ed Economica del farmaco. In via sperimentale, è possibile presentare il modello generato in R, in aggiunta ai formati standard.

E.0 Executive Summary

Riportare sinteticamente le principali informazioni contenute nella presente sezione in max 5.000 caratteri, spazi inclusi.

E1. Analisi di impatto sul budget

L'analisi di impatto sul budget deve essere condotta e riportata all'interno del Dossier sulla base delle indicazioni metodologiche contenute in Appendice 2.

Descrizione sintetica dell'analisi di impatto sul budget

Nel descrivere le caratteristiche dello studio di impatto sul budget si deve utilizzare lo schema riportato nella Tabella E1.1.

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 Body Surface Area 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 del Prodotto (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 ed i principali risultati ottenuti>

E2. Valutazione economica

La valutazione economica deve essere finalizzata a valutare il Prodotto in termini di costo-efficacia (costo incrementale per anno di vita guadagnato e per QALY guadagnato) dalla prospettiva del SSN. Essa deve essere condotta e riportata all'interno del Dossier sulla base delle indicazioni metodologiche contenute in Appendice 2.

Descrizione dell'analisi di costo-efficacia

Nel descrivere le caratteristiche dell'analisi di costo-efficacia condotta si deve utilizzare lo schema riportato nella Tabella E.2.

Tabella E2.1 Descrizione sintetica dell'analisi di costo-efficacia.

	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 Body Surface Area 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 ed i principali risultati ottenuti>

Al fine di verificare la completezza delle informazioni riportate nel Dossier relativamente alla valutazione di costo-efficacia, si raccomanda di far riferimento alla Checklist CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) elaborata da una Task Force dell'ISPOR (Husereau et al., 2022).

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

F.1 Contributi e incentivi di natura pubblica ottenuti per lo sviluppo del Prodotto

In questo paragrafo, ai sensi dell'art. 2, comma 2, lett. g) del Decreto, è richiesta una "quantificazione autocertificata di eventuali contributi e incentivi di natura pubblica finalizzati a programmi di ricerca e sviluppo del farmaco", tra i quali, ai fini della compilazione del Dossier, s'intendono ricompresi sia trasferimenti diretti di denaro che sostegni indiretti di natura economica (es. sgravi fiscali) o di tipo operativo-organizzativo allo sviluppo del Prodotto (es. svolgimento di studi non profit presso strutture pubbliche).

Nella tabella seguente si richiede di indicare l'avvenuto ottenimento di contributi e/o incentivi erogati da organismi di diritto pubblico con origine italiana (es. enti pubblici territoriali, ministeri, agenzie, università, fondazioni) e/o istituzioni UE (es. Commissione) al Richiedente o suoi danti causa (es. impresa madre o altre società del medesimo gruppo aventi titolo rispetto al Prodotto). A seconda della tipologia (trasferimenti di denaro, sostegni di vario tipo), si richiede inoltre di fornire, oltre a una breve descrizione della loro natura corredata di indici di individuazione specifica (es. nome/numero del programma di finanziamento), un'indicazione precisa o quantomeno una stima accurata dell'importo economico di riferimento. Nel caso in cui i contributi e incentivi siano stati ottenuti al di fuori di Italia e/o delle istituzioni UE, viene richiesto esclusivamente di fornire indicazioni su origine geografica e soggetti erogatori di riferimento (es. USA/NIH), oltre a una sommaria descrizione della natura dei contributi e incentivi.

Nel caso in cui i contributi e incentivi siano riconducibili a organismi di diritto pubblico con origine italiana e/o istituzioni UE, si richiede di specificare se agli stessi sia conseguito il riconoscimento a favore dei soggetti erogatori di diritti di Proprietà Intellettuale ("DPI"), esclusivi o condivisi, e/o di schemi di ripartizione degli utili ("profit sharing"). Con specifico riferimento ai DPI, ulteriori specifiche in proposito potranno essere riportate più in dettaglio nella sezione successiva.

Tabella F.1.1 Contributi e incentivi di natura pubblica al Prodotto

Origine	Soggetto erogatore	Natura del contributo/incentivo	Importo	DPI a terzi e/o profit sharing SI/NO

F.2 Status brevettuale del Prodotto

In questo paragrafo, ai sensi dell'art. 2, comma 2, lett. j), del Decreto, devono essere forniti elementi informativi circa lo status brevettuale del Prodotto in oggetto in Italia e in UE.

Nella tabella seguente si richiede di indicare, per ogni DPI detenuto dal Richiedente o suoi danti causa (es. impresa madre o altre società del medesimo gruppo aventi titolo rispetto al Prodotto) che risulti di rilevanza preminente rispetto alla commercializzazione del Prodotto e/o al suo eventuale godimento di esclusive di mercato, quantomeno le seguenti informazioni: (1) individuazione del brevetto ed eventuali connessi certificati di protezione complementare; (2) descrizione sommaria della sua natura (es. brevetto di principio attivo, di processo, d'uso, ecc.); (3) data di concessione e scadenza; (4) eventuale contenzioso pendente sul diritto al momento della presentazione del Dossier; (5) contitolarità e/o avvenuta concessione di sub-licenze. In caso di risposta positiva, si chiede di indicare i soggetti beneficiari.

Tabella F.2.1 Status brevettuale del Prodotto

Brevetto	Descrizione	Data di concessione e scadenza	Contenzioso pendente SI/NO	Contitolarità DPI/sub-licenze SI/NO

Nota: qualora il principio attivo del Prodotto risulti coperto da un brevetto detenuto da soggetti terzi rispetto al Richiedente o suoi danti causa, si chiede di specificarlo e fornire quantomeno le seguenti informazioni: (1) individuazione del titolare del brevetto; (2) data di scadenza del brevetto.

G. Bibliografia e abbreviazioni

Si raccomanda di elencare di seguito tutte le fonti utilizzate (preferibilmente nello stile di riferimento Vancouver⁹) e di citare nel testo la referenza indicando il numero tra parentesi quadre.

Abbreviazioni nel Dossier

Ai fini della corretta compilazione del Dossier, si riportano infine qui di seguito le abbreviazioni da utilizzarsi al suo interno: ogni ulteriore abbreviazione impiegata in esso e/o nella documentazione allegata dovrà essere chiaramente indicata dal Richiedente.

Abbreviazioni	Definizione estesa
AIC	Autorizzazione Immissione in Commercio
AIP	Autorizzazione Importazione Parallela
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification
BIA	Budget Impact Analysis
BSC	Best Supportive Care
CE	Commissione Europea
CEA	Cost-effectiveness Analysis
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CUA	Cost-utility Analysis
DALY	Disability Adjusted Life Year
DDD	Defined Daily Dose
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis
EA	Eventi avversi
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
EPAR	European Public Assessment Report
EXF	Ex Factory
FB	Financial-Based
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTACG	HTA Coordination Group
IC	Intervallo di confidenza
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intention to Treat
MEA	Managed Entry Agreement
JCA	Joint Clinical Assessment
JSC	Joint Scientific Consultation
OB	Outcome-Based
PA	Principio Attivo

⁹ https://guides.lib.monash.edu/ld.php?content_id=48260115

PHT	Prontuario Ospedale-Territorio
PICO(s)	Patient Intervention Comparator Outcome
PP	Per Protocol
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PrP	Prezzo al pubblico
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
PUMA	Paediatric-use marketing authorisation
PT	Piano Terapeutico
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RCT	Randomised Controlled Trial
REG-HTA	Regolamento UE 2021/2282 sull' HTA
SIS	Sistema Informativo Sanitario
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
TToT	Time to off-treatment
UE	Unione Europea
UI	Unità internazionale
WHO	World Health Organization

Appendice 1. Sintesi degli studi clinici presentati

Per ogni studio clinico presentato a supporto della Domanda compilare le sezioni e le tabelle seguenti.

C.4 Studi clinici controllati

C.4.1 - Sintesi tabellare dello studio

- Titolo trial clinico
- Acronimo o numero identificativo
- Fase dello studio
- Disegno dello studio <Descrivere il disegno del trial specificando anche se in parallelo, cross-over, fattoriale, incluso il rapporto di allocazione, la randomizzazione ed eventuale stratificazione, la cecità>
- Durata della fase principale
- Durata del/i follow-up
- Durate della fase run-in
- Durata della fase extension
- Data dell'ultima valutazione
- Ipotesi: <Superiorità/Non-inferiorità (specificare il margine)>
- Criteri di inclusione
- Criteri di esclusione

Trattamenti

Numero identificativo	<...>	
Trattamenti	Intervento(i)	<Descrizione, Dosaggio, durata, modalità di somministrazione, numero di pazienti ITT>
	Controllo	<Descrizione, Dosaggio, durata, modalità di somministrazione, numero di pazienti ITT>

Endpoint e relative definizioni

Endpoint e relative definizioni (aggiungere righe)	<Endpoint primario(i)>	<Definizione, acronimo endpoint>
	<Endpoint co-primario>	<Definizione, acronimo endpoint >
	<Endpoint secondario(i)>	<Definizione, acronimo endpoint >
	<Endpoint terziario(i)>	<Definizione, acronimo endpoint >

Risultati e analisi

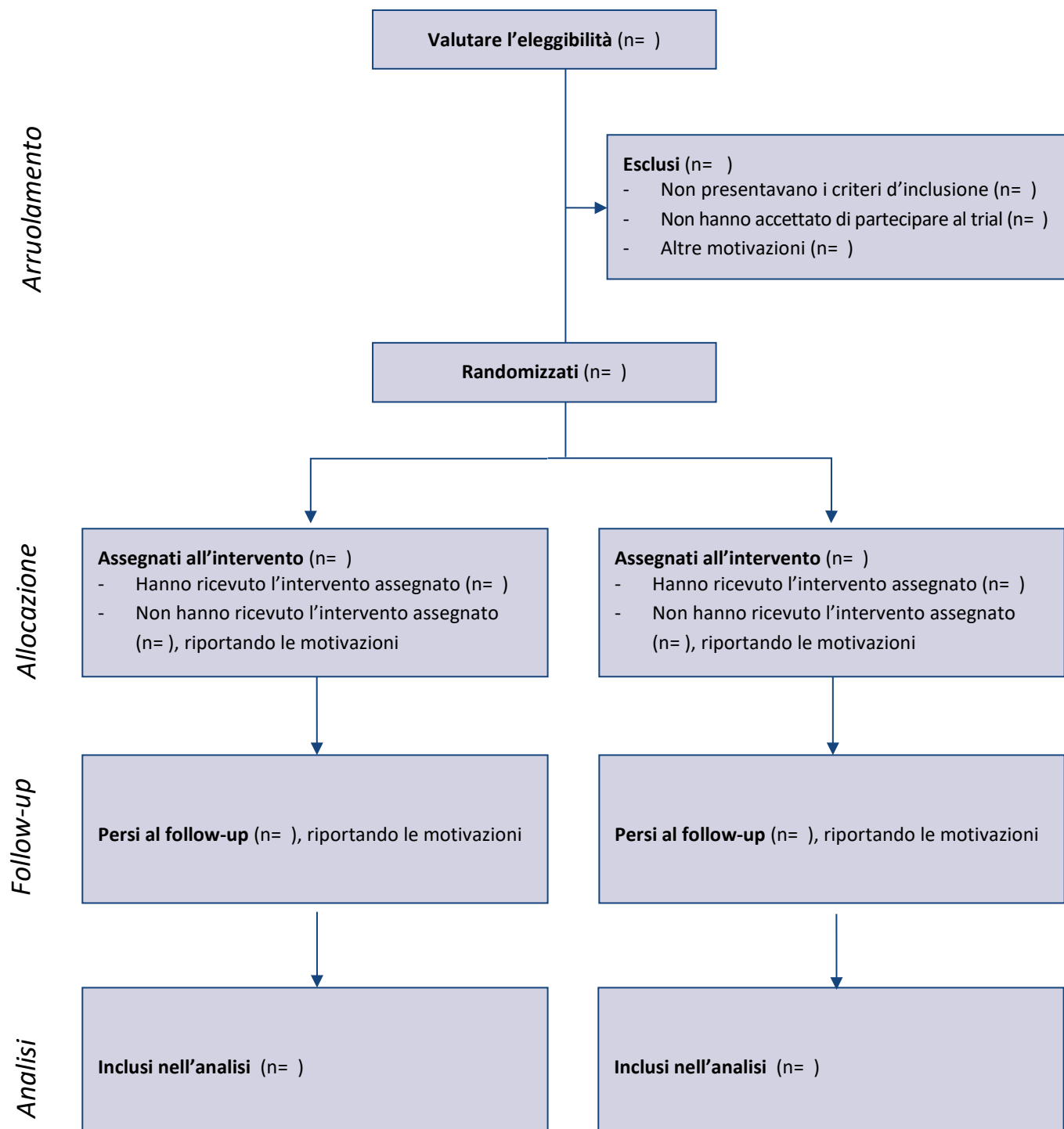
Descrizione delle analisi condotte nel trial clinico: <Descrivere le analisi condotte es. analisi primaria, secondaria, analisi co-primary, interim, altro specificare>.

Tabella. Descrizione delle analisi condotte nel trial clinico

Analisi primaria	<Descrizione della popolazione analizzata e delle tempistiche> <Intent to treat> <Per protocol> <altro specificare >		
Analisi descrittiva per gruppo di trattamento <i>(aggiungere righe e colonne dove opportuno)</i>	Gruppi di trattamento	Intervento	Controllo
	N. pazienti dell'analisi	<n>	<n>
	<Endpoint primario>; <statistica> (es media, mediana); <variabilità> (es. IC 95%, standard error, deviazione standard)	<stima puntuale> <variabilità>	<stima puntuale> <variabilità>
	<Endpoint coprimario>; <statistica> (es media, mediana); <variabilità> (es. IC 95%, standard error, deviazione standard)	<stima puntuale> <variabilità>	<stima puntuale> <variabilità>
	<Endpoint secondario>; <statistica> (es media, mediana); <variabilità> (es. IC 95%, standard error, deviazione standard)	<stima puntuale> <variabilità>	<stima puntuale> <variabilità>
Analisi di confronto tra gruppi di trattamento <i>(aggiungere righe e colonne dove opportuno)</i>	Endpoint primario	Intervento vs Controllo	
		< statistica test > (es. HR, RR)	<stima puntuale>
		<variabilità> (es. IC 95%,)	<variabilità>
		<significatività>	<significatività>
	Endpoint coprimario	Intervento vs Controllo	
		< statistica test > (es. HR, RR)	<stima puntuale>
		<variabilità> (es. IC 95%,)	<variabilità>
		<significatività>	<significatività>
	Endpoint secondario	Intervento vs controllo	
		HR	
		[IC 95%]	
		<significatività>	<significatività>
Ulteriori analisi	<analisi secondaria> <analisi co-primary> <altro specificare> Ripetere le righe e colonne come per l'analisi primaria		

Tabella adattata da EUnetHTA: HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical

Flow Chart Figura C.4.1 (riferito al singolo studio) -Disposizione dei pazienti nei trial clinici



Si raccomanda di fornire un testo che descriva i seguenti dettagli dello studio:

C.4.1.1 - Titolo, Background e Obiettivi

- Titolo
- Acronimo o numero identificativo
- Sponsorizzazione
- Background e obiettivi:
 - Background scientifico
 - Razionale dello studio
 - Obiettivo o ipotesi scientifici (indicare se Trial di superiorità, Trial di equivalenza/non-inferiorità o Altro)

C.4.1.2 - Metodi

- Fase dello studio
- Disegno dello studio
- Randomizzazione ed eventuale stratificazione
- Cecità
- Popolazione in studio
- Criteri di eleggibilità
 - Principali criteri di inclusione
 - Principali criteri di esclusione
- Trattamenti
- Durata del trattamento e del follow-up
- Descrizione degli endpoint, inclusi i tempi e le modalità di rilevazione
- Dimensione del campione e metodo utilizzato per la stima
- Metodi statistici

C.4.1.3 – Risultati di Efficacia

- Disposizione dei pazienti
- Reclutamento
- Disposizione dei pazienti e ragioni per l'interruzione dello studio: <Riportare in forma tabellare per ciascun gruppo i partecipanti persi al follow-up e quelli esclusi dopo la randomizzazione, con le relative motivazioni>

Tabella. Disposizione dei pazienti e ragioni per l'interruzione dello studio

N° identificativo ed eventuale acronimo	Intervento	Controllo	(aggiungere altre colonne, se necessario)
Trial 1 (n=[X])	(n=[X])	(n=[Y])	
Motivazione 1			
Motivazione 2			
...			
(aggiungere altre righe, se necessario)			

- Caratteristiche generali della popolazione in studio al baseline

Tabella. Caratteristiche generali della popolazione in studio al baseline

N° identificativo ed eventuale acronimo	Intervento	Controllo	(aggiungere altre colonne, se necessario)
Trial 1 (n=[X])	(n=[X])	(n=[Y])	
Età (anni)			
Genere (M/F)			
Etnia			
...			
(aggiungere altre righe, se necessario)			

- Popolazione inclusa nei differenti tipi di analisi previsti dal protocollo (nel caso di differenti set di analisi, es. ITT/PP)*
- Deviazioni dal protocollo di studio
- Risultati: endpoint primario(i)
- Risultati: endpoint secondario(i) e terziario(i)
- Risultati di altre analisi, incluse analisi per sottogruppi, e di eventuali analisi ancillari
- Curva Time To off-Treatment (TToT)

C.4.1.4 – Risultati di sicurezza

- Descrizione del profilo di sicurezza generale del farmaco
- Descrizione del profilo di sicurezza comparativo del farmaco
- Descrizione degli eventi avversi

Tabella. Descrizione degli eventi avversi

Gruppo di trattamento*	Intervento(i) N. Pazienti (%)	Controllo N. Pazienti (%)	Rischio relativo (%95 IC)	Differenza di rischio (95% IC)
Eventi avversi emergenti con il trattamento (TEAE – Treatment-Emergent Adverse Events)				
Eventi avversi emergenti correlati al trattamento (Related TEAE)				
Eventi avversi seri (SAE-Serious Adverse Events)				
Eventi avversi seri correlati al trattamento (Serious TEAE)				
TEAE che hanno portato all'interruzione del trattamento				
TEAE che hanno portato alla riduzione della dose				
TEAE a esito fatale				
*aggiungere altre colonne, se necessario				

Tabella adattata da EunetHTA: Evidence submission templates to support production of core HTA information and rapid assessments: Pharmaceuticals evidence submission template long version.

- Frequenza e gravità degli eventi avversi secondo la classificazione SOC (System Organ Class)

Tabella. Frequenza e gravità degli eventi avversi secondo la classificazione SOC (System Organ Class)

Classificazione SOC/evento	Frequenza Evento (molto comune, comune, non comune, raro, molto raro, non conosciuta)	Intervento (i)		Controllo		Rischio relativo (95% IC)		Differenza di rischio (95% IC)	
		(N. Pazienti)		(N. Pazienti)		Tossicità di tutti i gradi	Tossicità di Grado ≥ 3	Tossicità di tutti i gradi	Tossicità di Grado ≥3
		Tossicità di tutti i gradi N (%)	Tossicità di Grado ≥ 3 N (%)	Tossicità di tutti i gradi N (%)	Tossicità di Grado ≥ 3 N (%)				
Classe 1 (per esempio, patologie del sistema nervoso centrale)									
Evento avverso 1									
Evento avverso 2									
Evento avverso 3									
Classe 2 (per esempio,patologie gastrointestinali)									
Evento avverso 1									
Evento avverso 2									
Evento avverso 3									
.....									

Tabella adattata da EunetHTA: SAFETY GUIDELINE

- Descrizione di ogni altro aspetto di sicurezza di specifico interesse per il farmaco
- Aspetti di sicurezza in popolazioni speciali

C.4.1.5 - Valutazione conclusiva dello studio

- Riassunto dei risultati principali in relazione agli obiettivi dello studio
- Interpretazione globale dei risultati, tenendo in considerazione gli obiettivi, i limiti, i risultati ottenuti in studi simili e altre evidenze rilevanti, opportunamente referenziati.
- Breve discussione sugli eventuali limiti del trial (compresi potenziali rischi di bias) e sulla generalizzabilità dei risultati del trial alla pratica clinica.

C.5 Studi clinici non controllati

Per quanto riguarda la descrizione degli studi clinici non controllati, le sezioni e le tabelle da compilare sono analoghe a quelle previste per gli studi clinici controllati, con alcune differenze dovute all'assenza del braccio di controllo nello studio.

Tabella. Disposizione dei pazienti e ragioni per l'interruzione dello studio

N° identificativo ed eventuale acronimo	Intervento(i)
Trial 1 (n=[X])	(n=[X])
Motivazione 1	
Motivazione 2	
...	
(aggiungere altre righe, se necessario)	

Tabella. Caratteristiche generali della popolazione in studio al baseline

N° identificativo ed eventuale acronimo	Intervento(i)
Trial 1 (n=[X])	(n=[X])
Età (anni)	
Genere (M/F)	
Etnia	
...	
(aggiungere altre righe, se necessario)	

Tabella. Descrizione degli eventi avversi

Gruppo di trattamento*	Intervento(i) N. Pazienti (%)
Eventi avversi emergenti con il trattamento (TEAE – Treatment-Emergent Adverse Events)	
Eventi avversi emergenti correlati al trattamento (Related TEAE)	
Eventi avversi seri (SAE-Serious Adverse Events)	
Eventi avversi seri correlati al trattamento (Serious TEAE)	
TEAE che hanno portato all'interruzione del trattamento	
TEAE che hanno portato alla riduzione della dose	
TEAE a esito fatale	

Tabella. Frequenza e gravità degli eventi avversi secondo la classificazione SOC

Classificazione SOC/evento	Frequenza Evento (molto comune, comune, non comune, raro, molto raro, non conosciuta)	Intervento(i) (N. Pazienti)	
		Tossicità di tutti i gradi (%)	Tossicità di Grado ≥3 (%)
Classe 1 (per esempio, patologie del sistema nervoso centrale)			
Evento avverso 1			
Evento avverso 2			
Classe 2 (per esempio, patologie gastrointestinali)			
Evento avverso 1			
Evento avverso 2			
...			

C.6 Studi osservazionali/ altro

Per ogni studio osservazionale devono essere forniti i seguenti dettagli:

C.6.1 - Titolo, background e obiettivi

- Titolo
- Acronimo o numero identificativo
- Sponsorizzazione
- Background e obiettivi:
 - Background scientifico
 - Razionale dello studio
 - Obiettivo o ipotesi

C6.2 - Metodi

- Disegno dello studio
- Contesto dello studio
- Durata dello studio
- Popolazione in studio
- Variabili
- Fonti dei dati/variabili
- Errori sistematici (bias)
- Dimensioni dello studio
- Metodi statistici

C6.3 - Risultati e analisi

- Partecipanti
- Caratteristiche generali della popolazione in studio al baseline

Tabella. Caratteristiche generali della popolazione in studio al baseline

N° identificativo e eventuale acronimo	Casi	Controlli
Studio 1 (n=[X])	(n=[X])	(n=[Y])
Età (anni)		
Genere (M/F)		
Etnia		
...		
(aggiungere altre righe, se necessario)		

- Analisi descrittiva
- Dati di esito
- Risultati principali

C6.4 - Valutazione conclusiva dello studio

- Riassunto dei risultati principali in relazione agli obiettivi dello studio.
- Interpretazione globale dei risultati, tenendo in considerazione gli obiettivi, i limiti, i risultati ottenuti. in studi simili e altre evidenze rilevanti, opportunamente referenziati.
- Breve discussione sugli eventuali limiti dello studio (compresi potenziali rischi di bias).

C.7 Studi clinici in corso

Descrivere brevemente gli studi clinici in corso per il prodotto, nell'indicazione in domanda riportando le informazioni nella tabella seguente.

Tabella. Elenco con le principali caratteristiche degli studi clinici in corso

N. identificativo dello studio o acronimo	Tipo di studio e disegno	Popolazione [setting età genere area geografica ecc.]	Intervento(i) [trattamento dose modalità e tempi di somministrazione ecc.]	Controllo [trattamento dose modalità e tempi di somministrazione ecc.]	Endpoint [primari e secondari]	Data di inizio	Data programmata di fine	Pubblicazione del protocollo di studio [Si/No] Se pubblicato inserire il link al registro

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

E.1 Analisi di impatto sul budget

Per la valutazione del potenziale impatto del Prodotto in termini finanziari, si chiede di presentare una BIA che metta a confronto l'insieme dei Comparatori disponibili 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 includere tutti i Comparatori individuati nella sezione B.4. 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).

Metodi dell'analisi di impatto sul budget

Prospettiva dell'analisi

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.

Comparatori

In questa sezione si chiede di descrivere e giustificare la scelta dei Comparatori che compongono l'attuale mix di trattamenti presenti nello scenario corrente, nonché di motivare ogni eventuale esclusione di possibili Comparatori individuati nella sezione B.4.

Orizzonte temporale

L'orizzonte temporale dell'analisi deve essere almeno di 3 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.

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.

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 raccomanda, inoltre, di esplorare l'eterogeneità della popolazione mediante apposite analisi per sottogruppo nell'ambito delle analisi di sensibilità. Per ciascun anno di simulazione, il numero di pazienti considerato deve includere sia i nuovi pazienti che iniziano il trattamento sia eventuali pazienti che, pur avendo iniziato il trattamento negli anni precedenti, sono ancora in trattamento nell'anno di interesse.

Distribuzione delle quote di mercato negli scenari senza e 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).

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 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, es. costi di trasporto verso il centro di cura, costi dell'assistenza sociosanitaria) e costi indiretti (es. perdita di produttività a causa della malattia, costi previdenziali e sociali). Nel caso base si richiede di includere esclusivamente i costi diretti sanitari a carico del SSN.

Costo dei trattamenti farmacologici

Per stimare il costo dei trattamenti farmacologici il prezzo da applicare è quello che riflette al meglio il costo sostenuto dal SSN:

- Per i farmaci in classe H e A/PHT il prezzo da applicare è il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale al netto delle riduzioni di legge (ove previste), di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e della Determinazione AIFA 27 settembre 2006 e di eventuali sconti SSN. In particolare:
 - Il prezzo da applicare al Prodotto è il prezzo EXF proposto nel presente Dossier, al netto delle riduzioni di legge (ove previste) e di ulteriori sconti proposti o vigenti.
 - Il prezzo da applicare ai Comparatori è il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al netto delle riduzioni di legge (ove previste) e al netto di eventuali sconti, qualora non coperte da clausola di confidenzialità.
- Per i farmaci in classe A il prezzo da applicare è il prezzo al pubblico (IVA esclusa) al netto delle riduzioni di legge (ove previste), di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e della Determinazione AIFA 27 settembre 2006 e di eventuali sconti SSN, o il Prezzo di Riferimento pubblicato in Lista di Trasparenza (IVA esclusa).
- Si precisa che anche nei casi in cui l'azienda aderisca all'opzione del payback (per cui al prezzo Ex-factory si applica una sola riduzione obbligatoria del -5%), il prezzo del medicinale va imputato comunque al netto delle due riduzioni obbligatorie del -5%, -5%, in quanto l'ammontare della seconda riduzione obbligatoria viene restituita annualmente al SSN.

Si raccomanda di garantire la coerenza tra la stima del costo di acquisizione del Prodotto nel modello di BIA e il fatturato atteso nei primi 3 anni di commercializzazione indicato nella sezione D.5. Infine, si chiede di includere nell'analisi e di dettagliare separatamente tutti i costi collaterali legati al trattamento farmacologico, tra cui gli eventuali costi di preparazione, pretrattamento, somministrazione, monitoraggio post-somministrazione, ecc.

Altri costi diretti sanitari

In generale, per la misurazione e valorizzazione dei costi diretti sanitari (es. costi di gestione della malattia, di gestione degli eventi avversi, ecc.), si raccomanda di fare riferimento alle più recenti linee guida esistenti in materia, pubblicate a livello nazionale e internazionale. Si forniscono, inoltre, le seguenti specifiche:

- i dati di consumo delle risorse imputati nel modello devono provenire preferibilmente dagli studi clinici o da studi di *real-world* condotti nel contesto italiano e pubblicati in letteratura. In generale, l'utilizzo di assunzioni o dell'opinione di esperti non è raccomandabile, ed in ogni caso andrebbe giustificato; inoltre, l'incertezza derivante dovrebbe essere adeguatamente esplorata nelle analisi di sensibilità.

- La valorizzazione delle risorse consumate può essere effettuata mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti per le prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG) e per l'assistenza specialistica ambulatoriale. Nel caso in cui tali tariffe non siano ritenute in grado di valorizzare adeguatamente i costi realmente sostenuti dal SSN (es. i tariffari nazionali non coprono il costo di nuove tecnologie), si può ricorrere all'uso di tariffe regionali più aggiornate, oppure studi condotti ad hoc in centri italiani.
- Per il calcolo dei costi di gestione degli eventi avversi occorre considerare gli eventi avversi di grado 3+, che richiedono ospedalizzazione, e che si sono osservati con una frequenza superiore al 3% o che, indipendentemente dal grado e dalla frequenza, implicino dei costi di gestione elevati.

Laddove i costi legati al consumo di risorse sanitarie siano stati stimati mediante l'impiego della letteratura disponibile, questi dovrebbero essere aggiornati all'anno corrente mediante l'indice dei prezzi al consumo dell'ISTAT e corretti per i tassi di Parità di Potere di Acquisto riferiti al settore sanitario (EUROSTAT), se derivanti da contesti diversi da quello italiano.

Analisi di impatto del Prodotto in termini di outcome sanitari

L'impatto del Prodotto può essere analizzato anche in termini di outcome sanitari sulla base della variazione attesa della mortalità e/o di altri eventi sanitari in confronto al/i Comparatore/i.

In tabella E.1.5 (opzionale) si chiede di riportare una stima degli eventi sanitari evitabili/addizionali e i relativi costi differenziali per il SSN sull'orizzonte temporale considerato.

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 (opzionale) 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.

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.

E.1.2 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 evitabili, per ciascun anno

dell'orizzonte temporale considerato e il totale cumulato. Ove opportuno, si richiede di fornire nel modello di BIA elettronico i risultati calcolati anche per eventuali sottogruppi della popolazione considerata. Infine, si chiede di riportare i risultati dell'analisi anche per categoria di costo.

Analisi di sensibilità

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi di impatto sul budget 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 ulteriori circostanze plausibili nel contesto assistenziale italiano rispetto al caso base. Le analisi di sensibilità condotte devono essere replicabili da parte degli uffici competenti dell'AIFA a seguito della eventuale modifica dei parametri del modello.

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 (Sullivan et al., 2014).

Tabelle sezione E.1

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)

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 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.)			
Altre terapie			
<...>			
Totale costo altre risorse sanitarie			
Altri costi diretti sanitari e non sanitari e costi indiretti (prospettiva Società)			
<...>			
Totale costi scenario 2			

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		

Tabella E.1.7 Assunzioni dell'analisi.

Assunzione	Giustificazione	Fonte
<Descrizione dell'assunzione>		

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)			

E.2 Valutazione economica

Per la valutazione economica del Prodotto è richiesta la sottomissione di una analisi di costo-efficacia che metta a confronto il Prodotto con i Comparatori disponibili in termini di costo incrementale per anno di vita guadagnato e per QALY guadagnato dalla prospettiva del SSN.

E.2.1 Metodi dell'analisi di costo-efficacia

Prospettiva dell'analisi

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 richiesta di rimborsabilità specificando se coincide o meno con quella dell'indicazione autorizzata, e giustificando qualsiasi scostamento tra la popolazione target individuata nella sezione B.4 e la popolazione modellizzata. Si raccomanda, inoltre, di esplorare l'eterogeneità della popolazione mediante apposite analisi per sottogruppo nell'ambito delle analisi di sensibilità. Le analisi dei sottogruppi sono utili per indagare potenziali modificazioni dell'effetto associate a specifiche caratteristiche al basale dei pazienti (ad esempio età, sesso, mutazioni, gravità della malattia). In alcuni casi, potrebbe essere opportuno condurre analisi di costo-efficacia differenti per le diverse sottopopolazioni identificabili (ad esempio quando esistono comparatori diversi per diverse sottopopolazioni oppure quando l'efficacia del trattamento è differente in relazione alle caratteristiche delle sottopopolazioni).

Comparatore dell'analisi

In questa sezione si chiede di descrivere e giustificare la scelta del/i Comparatore/i dell'analisi, nonché di motivare l'eventuale esclusione di uno o più Comparatori identificati nella sezione B.4.

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 opzioni 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

Nei casi in cui la valutazione economica sia condotta mediante un modello analitico, 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 raccomanda di fornire una descrizione dettagliata di tutti i parametri o assunzioni del modello modificabili dall'utente nel file elettronico secondo opzioni predefinite (es. menu a tendina, pulsanti di controllo, ecc.), specificando le implicazioni delle diverse opzioni disponibili.

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

Input del modello

In relazione ai parametri chiave del modello, si richiede che questi siano sempre modificabili dal valutatore e che, una volta modificati, i risultati del modello si aggiornino automaticamente.

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

In Tabella E.2.1 si chiede di riportare i valori puntuali, utilizzati nel caso base, i valori minimo e massimo utilizzati nell'analisi di sensibilità deterministica, la tipologia e i parametri della distribuzione di probabilità utilizzata nell'analisi di sensibilità probabilistica, nonché le fonti bibliografiche per ciascun parametro del modello.

Nel caso in cui, a causa dell'assenza di dati, sia necessario stimare gli input del modello sulla base di assunzioni, si richiede di fornirne le opportune giustificazioni (cfr. Tabella E.2.6 Assunzioni dell'analisi) e di esplorarne l'incertezza nell'ambito delle analisi di sensibilità. Se per la stima di un parametro sconosciuto viene utilizzato un metodo di calcolo ad hoc o metodo di calibrazione, si raccomanda di descrivere dettagliatamente la metodologia adottata e di verificare che gli output del modello siano ragionevolmente consistenti rispetto ad altre fonti di dati esterne riferite al contesto italiano.

Dati di efficacia e sicurezza

L'integrazione nel modello dei parametri di efficacia e sicurezza con altre informazioni di base sulla storia naturale della malattia definisce il passaggio dei pazienti tra gli stati di salute del modello.

Per la stima dei parametri riferiti alla storia naturale della malattia è raccomandato l'impiego di dati epidemiologici relativi al contesto italiano, rispetto a dati ottenuti dalla letteratura. Nel caso di modelli basati sulle probabilità di transizione, le stesse dovranno essere riportate nella Tabella E.2.2.

Per la stima dei parametri di efficacia e sicurezza relativa del Prodotto rispetto al/i Comparatore/i, i dati devono preferibilmente provenire da studi clinici randomizzati e controllati (RCT) condotti testa-a-testa o metanalisi. Un RCT ben condotto riduce la possibilità di bias e può quindi fornire il massimo grado di certezza sulla causalità tra l'intervento e l'effetto osservato. Gli studi osservazionali (o studi real-world) possono fornire dati utili per le valutazioni economiche, in quanto questi studi tendono ad essere più rappresentativi della realtà pratica rispetto agli RCT (validità esterna). È necessario, tuttavia, che siano adottati tutti i metodi più idonei a correggere i possibili bias. Infatti, a differenza degli studi sperimentali, gli studi osservazionali sono più suscettibili a vari tipi di bias e, conseguentemente, forniscono evidenze con un livello inferiore di certezza.

In assenza di studi di confronto diretto verso il/i Comparatore/i selezionato/i, si rende necessario il ricorso a studi di confronto indiretto per stimare i parametri di efficacia e sicurezza relativa del modello. Tuttavia, i metodi indiretti presentano spesso numerosi limiti e introducono nel modello un certo livello di incertezza. Il Richiedente è sempre tenuto a dimostrare che tali studi siano condotti con la più adeguata metodologia statistica (HTA-CG, 2024) e a descriverne dettagliatamente i metodi in un report tecnico da inserire come allegato, evidenziandone le assunzioni adottate e i limiti. I confronti indiretti naïve, o non aggiustati, sono da evitare in quanto ritenuti poco robusti.

Nel caso in cui le evidenze disponibili mostrino una equivalenza o non inferiorità del Prodotto rispetto al/i Comparatore/i o delle differenze non statisticamente significative su outcome sanitari riconosciuti come clinicamente rilevanti per la patologia in oggetto, è possibile optare per la sottomissione di una analisi di minimizzazione dei costi.

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.

Tra i metodi ad oggi disponibili per raccogliere dati sullo stato di salute dei pazienti ed assegnare un punteggio di utilità, è preferibile l'utilizzo di un questionario generico somministrato ai pazienti direttamente interessati e la valutazione degli stati di salute in base alle preferenze della popolazione generale italiana. In particolare, per i pazienti in età adulta, si raccomanda la somministrazione del questionario EQ-5D-5L, o in via transitoria l'EQ-5D-3L, attribuendo il set di valori italiani più recenti disponibili. Per i pazienti in età pediatrica esiste una versione riadattata del questionario, ossia l'EQ-5D-Y, per il quale, in assenza di un set di valori che esprimano le preferenze della popolazione italiana, potranno essere utilizzati i set di valori ricavati in altri contesti. In alternativa ai questionari generici, si possono utilizzare questionari specifici di patologia, ricorrendo ad un approccio di mappatura per arrivare a un punteggio di utilità EQ-5D, a condizione che una funzione di mappatura sia validata e disponibile in letteratura. Altri possibili approcci basati sulla rivelazione delle preferenze da parte dei pazienti in modo diretto (es. *standard gamble* e *time trade-off*) possono essere utilizzati in analisi di scenario.

I valori di utilità attribuiti agli stati di salute devono provenire preferibilmente da un'unica fonte, in particolare dallo studio clinico registrativo o da altro studio pubblicato in letteratura, al fine di garantire la consistenza metodologica nella valorizzazione dei diversi stati di salute del modello. Se nella letteratura vengono identificate molteplici fonti possibili, l'impiego di fonti alternative rispetto a quella utilizzata per il caso base dovrà essere testato nell'ambito dell'analisi di sensibilità.

In generale, si raccomanda che, a parità di stato di salute, i punteggi di utilità siano uguali indipendentemente dal trattamento considerato. I valori di utilità devono essere aggiustati in base all'età per tenere conto del deterioramento della qualità di vita associato all'invecchiamento.

Ulteriori decrementi di utilità, associati ad esempio alla modalità di somministrazione del medicinale, alla comparsa di eventi avversi o altri eventi, possono essere inclusi nel caso in cui non vi sia il rischio di doppio conteggio rispetto alle utilità assegnate agli stati di salute. Anche le disutilità devono essere preferibilmente stimate attraverso il questionario EQ-5D; in caso di impossibilità, i valori di disutilità e la rispettiva durata possono essere stimati sulla base della letteratura.

Se giustificato dalla patologia o dal tipo di trattamento considerato, l'inclusione nell'analisi degli effetti del trattamento sulla qualità di vita di eventuali caregiver può essere previsto in una analisi di scenario, riportando separatamente i QALY dei pazienti da quelli dei caregiver. In generale, si consideri un caregiver a paziente e si imputino le utilità in funzione dello stato di salute occupato dal relativo paziente.

Nella tabella E.2.3 si chiede di indicare i valori di utilità medi attribuiti a ciascuno stato di salute del modello e la relativa fonte.

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, es: costi di trasporto verso il centro di cura, costi dell'assistenza sociosanitaria) e costi indiretti (es. 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.

Costo dei trattamenti farmacologici

Per stimare il costo dei trattamenti farmacologici il prezzo da applicare è quello che riflette al meglio il costo sostenuto dal SSN:

- Per i farmaci in classe H e A/PHT il prezzo da applicare è il prezzo EXF al netto delle riduzioni di legge (ove previste), di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e della Determinazione AIFA 27 settembre 2006 e di eventuali sconti SSN. In particolare:
 - Il prezzo da applicare al Prodotto è il prezzo EXF proposto nel presente Dossier, al netto delle riduzioni di legge (ove previste) e di ulteriori sconti proposti o già vigenti.
 - Il prezzo da applicare ai Comparatori è il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al netto delle riduzioni di legge (ove previste) e al netto di eventuali scontistiche, qualora non coperta da clausole di confidenzialità.
- Per i farmaci in classe A il prezzo da applicare è il prezzo al pubblico (IVA esclusa) al netto delle riduzioni di legge (ove previste), di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e della Determinazione AIFA 27 settembre 2006 e di eventuali sconti SSN, o il Prezzo di Riferimento pubblicato in Lista di Trasparenza per i farmaci generici (IVA esclusa).
- Si precisa che anche nei casi in cui l'azienda aderisca all'opzione del payback (per cui al prezzo Ex-factory si applica una sola riduzione obbligatoria del -5%), il prezzo del medicinale va imputato comunque al netto delle due riduzioni obbligatorie del -5%, -5%, in quanto l'ammontare della seconda riduzione obbligatoria viene restituita annualmente al SSN.

In generale, nella CEA il costo dei trattamenti farmacologici deve essere stimato sulla base della dose media, della durata di trattamento in base alle curve di Time to Off-Treatment o Time to Treatment Discontinuation e intensità del trattamento derivanti dagli studi clinici da cui provengono i dati di efficacia. Tale criterio va applicato anche per la stima del costo di eventuali trattamenti successivi, la cui distribuzione di utilizzo

dovrebbe riflettere quella degli studi clinici, purché questi ultimi siano effettivamente utilizzati nel contesto italiano; in caso contrario; è preferibile utilizzare la distribuzione di utilizzo che meglio riflette il contesto italiano.

Infine, si raccomanda di includere nell'analisi e di dettagliare separatamente tutti i costi collaterali legati al trattamento farmacologico, tra cui gli eventuali costi di preparazione, pretrattamento, somministrazione, monitoraggio post-somministrazione, ecc.

Altri costi diretti sanitari

Nel caso base devono essere inclusi e valorizzati tutti i costi ritenuti rilevanti dalla prospettiva del SSN. In generale, per la misurazione e valorizzazione dei costi diretti sanitari (es. costi di gestione della malattia, di gestione degli eventi avversi, ecc.), si raccomanda di fare riferimento alle più recenti linee guida esistenti in materia, pubblicate a livello nazionale e internazionale. Si forniscono, inoltre, le seguenti specifiche:

- i dati di consumo delle risorse imputati nel modello devono provenire preferibilmente dagli studi clinici o da studi di *real-world* condotti nel contesto italiano e pubblicati in letteratura. In generale, l'utilizzo di assunzioni o dell'opinione di esperti non è raccomandabile, ed in ogni caso andrebbe giustificato; inoltre, l'incertezza derivante dovrebbe essere adeguatamente esplorata nelle analisi di sensibilità.
- La valorizzazione delle risorse consumate può essere effettuata mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti per le prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG) e per l'assistenza specialistica ambulatoriale. Nel caso in cui tali tariffe non siano ritenute in grado di valorizzare adeguatamente i costi realmente sostenuti dal SSN (es. i tariffari nazionali non coprono il costo di nuove tecnologie), si può ricorrere all'uso di tariffe regionali più aggiornate, oppure studi condotti ad hoc in centri italiani.
- Per il calcolo dei costi di gestione degli eventi avversi occorre considerare gli eventi avversi di grado 3+, che richiedono ospedalizzazione, e che si sono osservati con una frequenza superiore al 3% o che, indipendentemente dal grado e dalla frequenza, implicano dei costi di gestione elevati.
- Laddove i costi legati al consumo di risorse sanitarie siano stati stimati mediante l'impiego della letteratura disponibile, questi dovrebbero essere aggiornati all'anno corrente mediante l'indice dei prezzi al consumo dell'ISTAT e corretti per i tassi di Parità di Potere di Acquisto riferiti al settore sanitario (EUROSTAT) se derivanti da contesti diversi da quello italiano.

Altri costi a carico del paziente e/o della società e costi indiretti

In aggiunta ai costi diretti sanitari a carico del SSN, possono essere inclusi nell'analisi anche eventuali costi a carico del paziente e/o della società, costi indiretti legati alla perdita di produttività dei pazienti e/o eventuali caregiver ed altri costi a carico del sistema previdenziale. Tali costi non devono essere inclusi nell'analisi del caso base, ma possono essere presentati separatamente in una analisi di scenario, qualora siano quantificabili e valorizzabili sulla base di dati robusti.

Nel contesto italiano il metodo più opportuno per la stima dei costi indiretti legati alla perdita di produttività è quello del Capitale Umano (*Human Capital Approach*) (Mennini et al., 2022). In base a tale metodo, la perdita di produttività è calcolata per il periodo che intercorre fra il momento dell'evento patologico e il ritorno all'attività lavorativa (o, nel caso delle malattie croniche, il raggiungimento dell'età pensionabile), mentre il parametro di monetizzazione da utilizzare è il reddito medio nazionale.

Estrapolazione dei dati

Si chiede di specificare in modo dettagliato come i dati del modello siano stati estrapolati sull'intero orizzonte temporale dell'analisi, fornendo una giustificazione a tutte le ipotesi adottate. In particolare, si chiede di:

- identificare il momento a partire dal quale il modello incorpora dati estrapolati piuttosto che dati osservati;
- descrivere la metodologia utilizzata per l'estrapolazione dei dati;
- testare tutte le distribuzioni possibili, qualora per l'estrapolazione di dati time-to-event siano utilizzate distribuzioni parametriche: exponential, Weibull, Gompertz, log-logistic e lognormal, gamma e generalised gamma. Altri metodi più flessibili (es. spline e cure model) possono essere utilizzati se le distribuzioni standard non sono ritenute adeguate.
- valutare la bontà di adattamento del modello ai dati osservati sulla base di criteri statistici, ispezione visiva e plausibilità clinica;
- giustificare le assunzioni utilizzate per estrapolare i dati oltre l'orizzonte temporale dello studio o dopo la sospensione del trattamento, soprattutto in relazione alla durata del trattamento e alla persistenza dell'effetto nel tempo (es. test dei rischi proporzionali, considerazioni sull'andamento previsto del rischio nel tempo, ecc.);
- indicare la percentuale di LY e QALY guadagnati dopo l'interruzione del trattamento e dopo il periodo di osservazione dei dati da studio clinico sul totale dei LY e QALY guadagnati su tutto l'orizzonte temporale dell'analisi;
- verificare la validità esterna dei dati estrapolati confrontandoli i dati con dati esterni o di registro (es. confrontare le percentuali di sopravvivenza risultanti dal modello rispetto a dati di sopravvivenza

esterni disponibili in letteratura o rispetto ai dati di sopravvivenza della popolazione generale italiana specifica per sesso ed età);

- esplorare l'incertezza considerando scenari alternativi e ipotesi più conservative nella prospettiva del SSN (es. fornendo un modello che consente di testare la sensibilità dei risultati al variare dei modelli di estrapolazione).

Per l'estrapolazione degli outcome clinici più rilevanti, si chiede di riportare come variano i risultati dell'analisi considerando le ipotesi di: (i) mantenimento nel tempo dell'effetto osservato nello studio sperimentale; (ii) riduzione dell'effetto nel tempo; (iii) nessun effetto dopo l'interruzione del trattamento.

Assunzioni

Si chiede di elencare e giustificare nella Tabella E.2.6 tutte le assunzioni utilizzate per condurre l'analisi, relative sia agli input sia alla struttura del modello. La plausibilità delle assunzioni adottate deve essere opportunamente giustificata, ad esempio sulla base delle conoscenze attuali della malattia e dell'effetto di altri trattamenti simili.

Si raccomanda, inoltre, di testare le assunzioni più rilevanti nell'analisi di sensibilità.

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

La compilazione del presente paragrafo è fondamentale per dimostrare l'affidabilità del modello decisionale e supportare la robustezza dei risultati ottenuti. Per una completa e approfondita validazione del modello si chiede di far riferimento alle *best-practices* individuate dall'ISPOR (Eddy et al. 2012) e di applicare una checklist sviluppata allo specifico scopo (es. Caro et al., 2014, Model Validation Tool dall'Agenzia Canadese (CADTH, 2024)). In particolare, si chiede di riportare nel presente paragrafo i test e le verifiche effettuate per la validazione del modello, commentando i risultati ottenuti.

Per la validazione interna del modello, la quale implica essenzialmente una verifica della coerenza e funzionalità interna del modello, si chiede di:

- eseguire test logici e stress test dei valori nulli ed estremi;
- verificare i risultati delle analisi di sensibilità rispetto alle previsioni a priori;
- verificare la coerenza interna dei risultati;
- confrontare i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) con le stime deterministiche.

Per la validazione esterna del modello si chiede di:

- verificare che gli output del modello siano logicamente coerenti con i dati osservati e i dati del mondo reale (*external validity*), riportando il confronto effettuato e fornendo spiegazioni sugli eventuali scostamenti osservati;
- verificare che gli output del modello siano intuitivamente corretti e plausibili (*face validity*), ad esempio sulla base delle conoscenze della malattia e dell'effetto di altri trattamenti simili;
- verificare la congruenza dei risultati rispetto ad altri modelli simili pubblicati in letteratura o sottomessi ad altre Agenzie regolatorie (*cross-validity*). Le eventuali differenze riscontrate devono essere spiegate e giustificate.

Nell'adattamento del modello alla realtà italiana, laddove necessario, deve essere previsto un processo di calibrazione affinché i risultati delle simulazioni siano quanto più possibile coerenti con dati empirici disponibili (es. dati italiani di prevalenza, incidenza e mortalità della condizione patologica considerata, caratteristiche della popolazione target e distribuzione delle diverse sottopopolazioni, percorsi diagnostico-terapeutici, ecc.).

E.2.2 Risultati dell'analisi costo-efficacia

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

I risultati dell'analisi di costo-efficacia devono essere presentati, utilizzando i format proposti, in termini di Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER) per ciascun outcome di interesse (Tabella E.2.8). Se vengono identificati sottogruppi distinti all'interno della popolazione target, occorre condurre una analisi stratificata e presentare separatamente i risultati per ciascun sottogruppo.

In presenza di due o più Comparatori, si presenti anche il calcolo degli ICER in sequenza, ossia calcolando l'ICER di un Comparatore meno costoso rispetto a quello successivo più costoso, ed escludendo tutti i Comparatori che sono dominati o soggetti a dominanza estesa.

In aggiunta, i risultati dell'analisi possono essere mostrati anche in termini di *Net Monetary Benefit* (NMB), specificando e giustificando il valore di *threshold* adottato per il calcolo.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità deterministica (DSA) univariata dovrebbe essere condotta tendenzialmente su tutti i parametri del modello, incluso il costo di acquisizione del farmaco oggetto di valutazione. Il range di variazione dei parametri dovrebbe riflettere il livello di incertezza ed essere definito sulla base degli intervalli di confidenza al 95% o degli errori standard, oppure, in assenza di questi dati, può essere ipotizzato un errore standard del valore medio del +/- 20% (considerando comunque i limiti logici del parametro in questione). I risultati devono essere presentati mediante un diagramma Tornado, che, per mezzo di istogrammi ordinati secondo una logica decrescente, mostri almeno i primi 10 parametri con maggiore impatto sui risultati.

L'impatto simultaneo derivante dall'incertezza dei parametri considerati nel modello deve essere valutato mediante una analisi di sensibilità probabilistica (PSA).

I risultati della PSA dovranno essere presentati mediante:

- il piano costo-efficacia, che rappresenta la dispersione dei risultati delle iterazioni;
- la curva di accettabilità (CEAC, *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) che, presentando una stima della funzione di densità di probabilità congiunta dei valori di costo e di QALY incrementali, quantifica l'ipotesi che un trattamento sia costo-efficace rispetto a diversi valori soglia o *threshold* (Fenwick et al., 2004). Quando possibile, si chiede di indicare il range del *threshold* entro cui il trattamento ha una probabilità di essere costo-efficace rispettivamente pari al 2,5% e al 97,5%;
- la frontiera di accettabilità (CEAF, *Cost Effectiveness Acceptability Frontier*), in caso il confronto sia stato effettuato verso molteplici Comparatori.

Ogni assunzione relativa al *range* di variazione dei parametri e alla distribuzione assegnata dovrebbe essere adeguatamente giustificata. La distribuzione teorica di probabilità assegnata ai parametri deve essere selezionata in base alla natura del parametro stesso e rispettando le metodologie statistiche standard (Briggs et al., 2006).

Analisi di scenario

Analisi di scenario o di una combinazione di più scenari, che esaminino ipotesi più conservative o più pessimistiche rispetto al caso base, sono richieste specialmente nei seguenti casi:

- quando si formulano ipotesi sulla durata e persistenza dell'effetto del trattamento nel lungo periodo;
- quando i dati di efficacia si basano su *endpoint* surrogati con effetto incerto sugli *outcome* finali;
- quando la stima dei parametri si basa su assunzioni o *expert opinion*.

Si riporti, per ciascuno degli scenari esplorati, il corrispettivo risultato del modello in termini di ICER, indicando anche i costi e i benefici incrementali scaturiti dal confronto del Prodotto con il/i Comparatore/i. Si riporti in aggiunta anche l'ICER risultante dalla variazione simultanea di tutti i parametri e/o assunzioni precedentemente esplorati singolarmente.

Si raccomanda, infine, che le analisi di sensibilità condotte siano replicabili da parte degli uffici competenti dell'AIFA a seguito della eventuale modifica dei parametri del modello.

Tabelle sezione E.2

Tabella E.2.1 Parametri del modello

Parametri	Valore puntuale del caso base	Range di variazione nell'analisi di sensibilità deterministica	Distribuzione utilizzata nella PSA e parametri della distribuzione	Fonte
<...>	<...>	<...>	<...>	<...>

Tabella E.2.2 Probabilità di transizione del modello

Probabilità di transizione	Comparatore	Prodotto
Stato di salute 1		
Da stato 1 a stato 2		
Da stato 1 a stato 3		
<...>		
Stato di salute 2		
<...>		

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		
<...>		

Tabella E.2.4 Costi unitari delle risorse

Risorse	Costo unitario	Fonte bibliografica
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)		
Trattamento farmacologico [Prodotto]		
Farmaco		
Somministrazione		
<...>		

Trattamento farmacologico [Comparatore]		
Farmaco/i		
Somministrazione		
<...>		
Altre risorse sanitarie per evento X		
<es. ricoveri, visite, esami, procedure, altre terapie, ecc.>		
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

Consumo medio di risorse per stato di salute del modello (± deviazione standard)	Stato 1		Stato 2		<...>	
	Comparatore	Prodotto	Comparatore	Prodotto	Comparatore	Prodotto
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)						
Trattamento farmacologico						
Farmaco/i						
Somministrazione						
<...>						
Altre risorse sanitarie per evento X						
<es. ricoveri, visite, esami, procedure, altre terapie, ecc.>						
Altre risorse sanitarie per evento Y						
<...>						
Altri costi diretti sanitari e non sanitari e costi indiretti (prospettiva Società)						
Altre risorse						
<...>						

Tabella E.2.6 Assunzioni dell'analisi

Assunzione	Giustificazione	Fonte
<Descrizione dell'assunzione>		

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	
		Comparatore	Prodotto	Comparatore	Prodotto
Stato 1	Trattamento farmacologico				
	<...>				
	Altre risorse sanitarie				
	<...>				
	Altre risorse (prospettiva Società)				
Stato 2	Trattamento farmacologico				
	<...>				
<...>					

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

Valori attesi scontati – caso base (prospettiva SSN)	Comparatore [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	Comparatore [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	Comparatore [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>
<...>				<...>

Referenze metodologiche

1. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press, 2006:84-120.
2. CADTH. Model Validation Tool. [online] <https://www.cadth.ca/model-validation-tool>
3. Caro, J. J., Eddy, D. M., Kan, H., et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value in health (2014) : 17(2), 174-182.
4. 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.
5. EunetHTA. Guideline. Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Safety.
6. EunetHTA. Evidence submission templates to support production of core HTA information and rapid assessments: Pharmaceuticals evidence submission template long version.
7. EunetHTA. HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of pharmaceuticals.
8. EunetHTA. Methods for health economic evaluations. A guideline based on current practices in Europe.
9. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Official Journal of the European Union 2021; 64: L 458/451.
10. European Commission. Implementing Regulation (EU) 2024/1381 on joint clinical assessment of medicinal products for human use. [online] https://health.ec.europa.eu/publications/implementing-regulation-eu-20241381-joint-clinical-assessment-medicinal-products-human-use_en
11. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Scientific specifications of medicinal products subject to joint clinical assessments. [online] https://health.ec.europa.eu/document/download/48974c78-1c37-4cf9-9fc9-a630fee9baac_en?filename=hta_mp_ica_sc-specifications_en.pdf
12. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Guidance on the scoping process. [online] https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-scoping-process_en
13. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Guidance on Validity of Clinical Studies. [online] https://health.ec.europa.eu/document/download/9f9dbfe4-078b-4959-9a07-df9167258772_en?filename=hta_clinical-studies-validity_guidance_en.pdf.
14. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. [online] https://health.ec.europa.eu/publications/methodological-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.
15. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons [online] https://health.ec.europa.eu/publications/practical-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.
16. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Guidance on outcomes for joint clinical assessments [online] https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-outcomes-joint-clinical-assessments_en.

17. EUROSTAT. Purchasing power parities. Database. [online] (<https://ec.europa.eu/eurostat/web/purchasing-power-parities/database>)
18. Fenwick, E. and O'Brien, B.J. and Briggs, A. (2004) Cost-effectiveness acceptability curves - facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Economics* 13(5):pp. 405-415.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650): 924-926. [online] (<https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>).
20. 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 in health* 2022 : 25(1), 10-31.
21. ISTAT. Indice dei prezzi al consumo per famiglie operai e impiegati. [online] (<https://rivaluta.istat.it/Rivaluta/Widget/calcolatoreWidget.jsp>)
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Plos Medicine*. 2009; 6(7): 1-6. [online] (<http://journals.plos.org/plosmedicine/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.pmed.1000097.pdf>)
23. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG, for the CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. Extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012; 308(24): 2594-2604.
24. Schulz KF, Altman DG, Moher D. for the CONSORT Group. Consort Statement 2010: Linee guida aggiornate per il reporting di trial randomizzati a gruppi paralleli. *Evidence* 2012; 4(7). [online] (http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Italian_it/Italian%20CONSORT%20Statement.pdf)
25. 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.
26. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP a nome dell'Iniziativa STROBE. Traduzione italiana. STROBE Statement: linee guida per descrivere gli studi osservazionali. [online] (http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE_italian_TherEVidenceBased_2008.pdf)