



LINEE GUIDA

PER LA COMPILAZIONE DEL DOSSIER

A SUPPORTO DELLA DOMANDA

DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO

DI UN MEDICINALE

ai sensi del D.M. 2 agosto 2019

Versione 1.0 – 2020

Sommario

Introduzione.....	4
Tipologie negoziali e informazioni richieste.....	5
Abbreviazioni nel Dossier.....	8
Avvio e durata delle procedure di negoziazione: chiarimenti	9
A. Identità del Richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi.....	11
A.1. Informazioni relative al Richiedente.....	11
A.2. Descrizione del Prodotto	12
A.3. Status regolatorio del Prodotto	13
A.3.1 Status regolatorio del Prodotto extra-UE	14
A.3.2 Status brevettuale	14
A.3.3 Scientific advice	14
A.4 Capacità produttiva, gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN	15
A.5. Caratteristiche dell'uso del Prodotto.....	15
A.6. Motivazione a supporto della domanda.....	16
B. Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto	18
B.0 Executive Summary.....	18
B.1 Descrizione generale della condizione clinica.....	19
B.2 Descrizione dei pazienti a cui il Prodotto è destinato e previsione del loro numero in Italia.....	19
B.3 Descrizione delle attuali modalità di gestione-diagnosi-cura della condizione clinica e posizionamento del Prodotto all'interno dello schema di trattamento.....	20
B.4 Identificazione dei medicinali comparatori	20
B.5 Bisogno terapeutico.....	21
B.6 Descrizione dell'impatto del Prodotto sulla condizione clinica e valore terapeutico aggiunto.....	22
B.7 Innovatività.....	23
C. Studi clinici a supporto della rimborsabilità.....	24
C.0 Executive summary.....	24
Riportare sinteticamente le informazioni più rilevanti contenute nella presente sezione in max 7.000 caratteri, spazi inclusi.	24
C.1 Sintesi del rationale del programma di sviluppo del Prodotto	25
C.2 Descrizione dei principali aspetti di farmacologia clinica	25
C.3 Descrizione delle prove di efficacia e sicurezza a supporto della domanda.....	25
D. Prezzi proposti e costi per il SSN	27
D.0 Executive Summary	27
D.1 Prezzo del Prodotto proposto al SSN.....	28
In caso di Prodotto avente una nuova AIC per nuova formulazione (TN2), 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.....	28
D.2 Ulteriori proposte economiche ai fini della rimborsabilità (Schemi di rimborso condizionato, registro di monitoraggio, tetti di spesa, sconti, etc.)	28
D.3 Prezzo dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano	29
D.4 Prezzi del Prodotto praticati in altri Stati UE e UK.....	29
D.5 Stime del fatturato nei primi tre anni di rimborsabilità del Prodotto	31
D.6 Calcolo del costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano.....	32
D.7 Informazioni particolari per tipologie negoziali.....	33
D8. Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali	36

E. Valutazioni di impatto economico-finanziario	37
E.0 Executive Summary	37
E1. Analisi di impatto sul budget	38
E2. Valutazioni farmaco-economiche	40
Descrizione dello studio farmaco-economico.....	40
F. Contributi e incentivi di natura pubblica allo sviluppo del Prodotto e status brevettuale	41
F.1 Contributi e incentivi di natura pubblica ottenuti per lo sviluppo del Prodotto	41
F.2 Status brevettuale del Prodotto	42
Bibliografia	43
Appendice 1. Sintesi degli studi clinici presentati	44
Studi clinici controllati	44
Studi clinici non controllati	48
Appendice 2. Modalità di sviluppo e presentazione delle valutazioni economiche e impatto economico-finanziario	50
2.1 Analisi di Budget Impact.....	50
2.2 Analisi costo-efficacia e costo-utilità.....	55
Referenze metodologiche	64

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, da un lato, l'AIFA, e, dall'altro, 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 all'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 ("Linee guida"), che costituisce parte integrante della determinazione prevista dall'art. 1 del Decreto ed è stato elaborato tenendo conto degli esiti di un'apposita consultazione pubblica condotta su una versione preliminare, ha l'obiettivo di supportare il Richiedente nella corretta e completa compilazione del Dossier: resta inteso che le Linee guida non rilevano per le procedure c.d. semplificate, adottate sulla base di disposizioni diverse da quelle del Decreto¹.

Nota: tenuto conto della necessità di fornire ai soggetti interessati un congruo periodo di transizione e adeguamento agli adempimenti richiesti per la compilazione del nuovo Dossier, anche a fronte di possibili domande di rimborsabilità e prezzo in fase avanzata di elaborazione secondo il modello previgente alla data di approvazione del presente documento, si dà atto che **l'applicazione effettiva delle Linee guida avverrà a decorrere dal 1° marzo 2021**. L'AIFA si riserva espressamente la facoltà di rivedere le Linee guida a esito della loro applicazione concreta entro il dicembre 2021. Si fa presente, inoltre, che è in corso di sviluppo un'interfaccia elettronica per consentire la compilazione e il deposito on-line del Dossier: fino alla definitiva adozione di tale interfaccia, di cui sarà data immediata comunicazione attraverso il sito internet di AIFA, si raccomanda ai Richiedenti di predisporre il Dossier, in lingua italiana, inviandolo, unitamente alla documentazione rilevante, in formato elettronico (word e pdf) alle caselle di posta elettronica hta.prezzi@pec.aifa.gov.it e hta.prezzi@aifa.gov.it.

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).

Tipologie negoziali e informazioni richieste

Le Linee guida indicano nel dettaglio, per ognuna delle sezioni previste nello schema del Dossier, quali sono 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 negoziali², qui di seguito raggruppate e schematizzate:

TIPOLOGIE NEGOZIALI	PROCEDURE SPECIFICHE	RIF.
Nuovi medicinali, farmaci orfani e/o nuove indicazioni di principi attivi già commercializzati	<ul style="list-style-type: none"> • Nuovo principio attivo • Farmaco orfano • Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco originatore • Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C su istanza di parte 	TN-1
Medicinali e/o indicazioni già commercializzate	<ul style="list-style-type: none"> • Nuova associazione di principi attivi • Nuova AIC per variazione di numero, peso di unità posologiche o confezionamento in sostituzione • Nuova AIC per nuova formulazione • Variazione di posologia di un'indicazione terapeutica già rimborsata • Farmaco-copia 	TN-2
Medicinali e/o indicazioni terapeutiche di principi attivi a brevetto scaduto o in scadenza	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaco biosimilare • Farmaco equivalente • Estensione delle indicazioni di farmaco equivalente o biosimilare (indicazione rimborsata per l'originatore) • Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco equivalente o biosimilare (indicazione non rimborsata per l'originatore) 	TN-3
Revisioni delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità	<ul style="list-style-type: none"> • Riclassificazione di confezione autorizzata in classe A-H • Incrementi di prezzo • Revisione delle condizioni negoziali a scadenza del contratto, o ai sensi del comma 554 dell'art. 1 della legge 145/2018 • 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
Procedure speciali – Legge 648/96	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali e/o indicazioni terapeutiche in Lista ai sensi della Legge 648/96 	TN-5

² “[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”.

Altre procedure speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali in classe C o Cnn acquistati per esigenze di salute pubblica • 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
Importazioni parallele	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinali commercializzati in Italia da parte di importatori 	TN-7

A fronte della precedente schematizzazione, si riporta qui 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. 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 AIFA, compreso lo scoping meeting di cui all'art. 3.3 del Decreto.

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.

SEZIONI DEL DOSSIER DA COMPILARE PER TIPOLOGIA NEGOZIALE	TN1	TN2	TN3	TN4	TN5	TN6	TN7
A – Identità del richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi							
<i>A1 – Informazioni relative al Richiedente</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>A2 – Descrizione del Prodotto</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>A3 – Status regolatorio del Prodotto</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>A4 – Capacità produttiva, gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN</i>	X	X	X	X		X	
<i>A5 – Caratteristiche dell'uso del Prodotto</i>	X	X	X	X	X	X	
<i>A6 – Motivazioni a supporto della domanda</i>	X	X	X	X			
B – Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto							
<i>B0 – Executive Summary</i>	X	X	X	X	X	X	X

<i>B1 – Descrizione generale della condizione clinica</i>	X	X				X	
<i>B2 – Descrizione dei pazienti a cui il prodotto è destinato e previsione del loro numero in Italia</i>	X	X		X		X	
<i>B3 – Descrizione delle attuali modalità di gestione-diagnosi-cura della condizione clinica e posizionamento del Prodotto</i>	X	X		X		X	
<i>B4 – Identificazione dei medicinali comparatori</i>	X	X	X	X		X	
<i>B5 – Bisogno terapeutico</i>	X	X		X		X	
<i>B6 – Descrizione dell’Impatto del prodotto sulla condizione clinica e valore terapeutico aggiunto</i>	X	X				X	
<i>B7 – Innovatività</i>	X					X	
C – Studi clinici a supporto della rimborsabilità							
<i>C0 – Executive Summary</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>C1 – Sintesi del rationale del programma di sviluppo del Prodotto</i>	X	X				X	
<i>C2 – Descrizione dei principali aspetti di farmacologia clinica</i>	X	X	X	X		X	
<i>C3 – 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>D0 – Executive Summary</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D1 – Prezzo del Prodotto proposto al SSN</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D2 – Ulteriori proposte economiche ai fini della rimborsabilità</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D3 – Prezzo dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano</i>	X	X	X	X		X	
<i>D4 – Prezzi del Prodotto praticati in altri Stati</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>D5 – Stime del fatturato nei primi tre anni di rimborsabilità del Prodotto</i>	X	X	X	X	X	X	
<i>D6 – Calcolo del costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori</i>	X	X	X	X			X
<i>D7 – Informazioni particolari per tipologie negoziali</i>		X	X	X			X
<i>D8 – Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali</i>					X	X	
E – Impatto economico-finanziario							
<i>E0 – Executive Summary</i>	X						

<i>E1 – Analisi di impatto sul budget</i>	X						
<i>E2 – Valutazioni farmaco-economiche</i>	X						
F – Contributi pubblici nello sviluppo del Prodotto e status brevettuale							
<i>F1 – Contributi e incentivi pubblici ottenuti per lo sviluppo del Prodotto</i>	X	X			X	X	
<i>F2 – Status brevettuale del Prodotto</i>	X	X				X	

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
BIA	Budget Impact Analysis
BSC	Best Supportive Care
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DALY	Disability Adjusted Life Year
DDD	Defined Daily Dose
EA	Eventi avversi
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
EPAR	European Public Assessment Report
EXF	Ex Factory
FB	Financial-Based
IC	Intervallo di confidenza
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intention to Treat
MEA	Managed Entry Agreement
OB	Outcome-Based
PHT	Prontuario Ospedale-Territorio
PA	Principio Attivo
PP	Per Protocol
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PrP	Prezzo al pubblico
PUMA	Paediatric-use marketing authorisation
PT	Piano Terapeutico
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RCT	Randomised Controlled Trial
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

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 dal Comitato Prezzi e Rimborso. 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 legge³.

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, o per medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili, 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 inclusi Commissione Tecnico-Scientifica e Comitato Prezzi e Rimborso – il decorso dei termini è sospeso fino all'avvenuta acquisizione di tali pareri.

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

Con specifico riferimento ai medicinali di fascia Cnn 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

³ 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.

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 necessaria documentazione. Qualora il titolare del Prodotto invii quanto richiesto entro tale termine, sarà avviata la procedura corrispondente alla specifica tipologia negoziale; in caso contrario, l'AIFA, ai sensi dell'art. 12, comma 5-ter del precitato D.L. n. 158/2012, adotterà un provvedimento con cui sarà disposta la sospensione del farmaco dalla collocazione in fascia Cnn, con la conseguenza che lo stesso – salvo temporanee eccezioni dovute a interessi di salute pubblica e/o rilevanti ragioni di continuità terapeutica – non potrà essere ulteriormente commercializzato sul territorio nazionale, fino alla riattivazione di procedura ordinaria da parte del Richiedente o di AIFA.

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 (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 di 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

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

AIC _____

Nazionale

Codice pratica della domanda di AIC/codice pratica della variazione

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

PUMA _____

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

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 complementari.

A.3.3 Scientific advice

Indicare se sia stato eventualmente richiesto e ottenuto uno scientific advice (es. da AIFA, EMA, EUnetHTA), 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).

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 (es. tramite un apposito registro) o da adottarsi per altre finalità.

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):

TN1 – 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.

TN2 - Nuova associazione di principi attivi

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

TN2 - Nuova AIC per variazione di numero di unità posologiche

- rationale 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.

TN2 - Nuova AIC per variazione di dosaggio per singola unità posologica

- rationale 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 col nuovo dosaggio ed eventuali differenze rispetto al costo die col dosaggio precedente.
- per i medicinali a brevetto scaduto, presenza di analoghe confezioni già rimborsate e loro ricorrenza in lista di trasparenza.

TN2 - Nuova AIC per nuova formulazione

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

TN2 - Variazione di posologia di una indicazione terapeutica già rimborsata

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

TN4 – 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 alle alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica nazionale. 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 e, più in generale, ogni aspetto caratterizzante l'impatto sui pazienti e sulla società. Se necessario, 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 trattamenti farmacologici utilizzati nel contesto assistenziale italiano nella medesima indicazione;
- Descrizione dell'impatto dell'introduzione del Prodotto sulla condizione clinica (riduzione della mortalità, morbosità, impatto sulla qualità della vita dei pazienti), con specifica dell'eventuale beneficio terapeutico aggiunto.

B.0 Executive Summary

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

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 pazienti⁴ 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 è supportato.

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		

⁴ Per la misurazione della qualità della vita, verranno considerati sia i questionari generici (es. EQ-5D3L, 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 ed 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 medicinali comparatori

Nella presente sezione si richiede di indicare, se esistenti, le alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano per la popolazione *target*, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, a partire dallo Standard of Care (SoC) raccomandato, nel momento di presentazione del Dossier, da linee guida nazionali, con particolare riferimento a quelle pubblicate nel Sistema Nazionale delle Linee guida. In caso di assenza di Linee guida nazionali, si suggerisce di far riferimento alle Linee guida europee e internazionali aggiornate, indicando eventuali differenze rispetto ai comparatori utilizzati nella pratica clinica nazionale.

Le alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica rappresentano il/i comparatore/i ("Comparatore/i") con cui il Prodotto va confrontato ai fini della presente negoziazione: nello specifico, si richiede di individuare il/i Comparatore/i tenuto conto di indicazioni terapeutiche, medesima popolazione *target* ed eventuali sottopopolazioni e profili di efficacia, tollerabilità e sicurezza, anche alla luce dei principi sin qui adottati dall'AIFA in materia di valutazione dell'equivalenza terapeutica⁵ e/o di sovrapposibilità terapeutica.

⁵ Cfr. AIFA, Determinazione n. 818 del 23 maggio 2018 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determina_818-2018_equivalenza-terapeutica.pdf/56a1a5c5-8812-91ab-fbe9-f4e9b03f0521) e successivi eventuali aggiornamenti.

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 sotto-popolazione in comune. In caso di non inclusione nella tabella di alcune alternative terapeutiche, oppure di impossibilità di compilazione della tabella, è necessario fornire 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 le eventuali alternative terapeutiche la compilazione è a cura dei competenti Uffici dell'AIFA, in fase istruttoria.

In assenza di alternative terapeutiche farmacologiche e in tutti i casi pertinenti si chiede di descrivere la Best Supportive Care (BSC) e, ove pertinente, le strategie terapeutiche non farmacologiche (es. chirurgia, etc.).

B.5 Bisogno terapeutico

Il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto – e di conseguenza Comparatori – da cui consegue quanto l'introduzione del Prodotto sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti. Il bisogno terapeutico va specificato secondo la seguente graduazione:

- **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione;
- **Importante:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- **Moderato:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;

- **Scarso:** presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
- **Assente:** presenza di alternative terapeutiche 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 valore terapeutico aggiunto

Si richiede d'indicare l'impatto atteso del Prodotto sulla condizione clinica, in termini di riduzione della mortalità e morbosità della patologia, miglioramento della qualità della vita dei pazienti, in maniera tale da poter procedere a una valutazione dell'introduzione del Prodotto rispetto al bisogno terapeutico.

Ai sensi dell'art. 2, comma 2, lett. a), del Decreto, si richiede di riportare una descrizione del valore terapeutico aggiunto del Prodotto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato rispetto al/i Comparatore/i. Il valore terapeutico aggiunto, conformemente a quanto già definito al riguardo da AIFA⁶, può essere graduato nei seguenti cinque livelli:

- **Massimo:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale;
- **Importante:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, 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 e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- **Moderato:** maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o 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 migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;

⁶ Cfr. AIFA, Determinazione n. 1535 del 12 settembre 2017 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Determina_criteri_classificazione_farmaci_innovativi.pdf/97621d1f-f4f4-01b7-4629-9e8df6f6bf46).

- **Scarso:** maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- **Assente:** assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

Nel caso in cui per il Prodotto non sia stata dimostrata, attraverso le evidenze di cui alla successiva sez. C, alcun vantaggio terapeutico aggiunto o una superiorità di efficacia e sicurezza rispetto ai Comparatori, ai sensi dell'art. 2, comma 3 del Decreto, si richiede di fornire ulteriori elementi di interesse in termini di vantaggio economico per il SSN (es. minori co-morbilità, 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 utilizzando l'apposito modulo predisposto dall'AIFA in linea con la relativa determinazione⁷, dandone notizia nel Dossier.

⁷ Cfr. AIFA, Determinazione n. 1535/2017 cit.

C. Studi clinici a supporto della rimborsabilità

Nella presente sezione si richiede di fornire una sintesi del rationale 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 rationale 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 valore aggiunto (studi di superiorità), o una sovrapponibilità (studi di equivalenza e studi di non inferiorità), rispetto alle alternative 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 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.

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 rationale 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 a riassumere tutte le informazioni sugli studi presentati tramite lo schema contenuto nell'Appendice 1 del presente documento. Elencare nella tabella C.3.2 tutti gli studi clinici a supporto della valutazione dell'efficacia e sicurezza del farmaco.

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 referenza bibliografica	Pubblicazione del prot. di studio SI/NO Se pubblicato inserire il link al registro	Sponsor
<i>Studi sperimentali</i>						

<i>Studi osservazionali</i>						

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, fornendo al contempo stime di fatturato atteso. Tali informazioni verranno utilizzate e saranno integrate dalle stime di impatto finanziario per il SSN ed eventuali valutazioni farmaco-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 in domanda

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 (TN2), 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 economiche ai fini della rimborsabilità (Schemi di rimborso condizionato, registro di monitoraggio, tetti di spesa, sconti, etc.)

Si chiede di descrivere brevemente le eventuali ulteriori proposte economiche ai fini della rimborsabilità.

Nota: si riportano di seguito 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 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, Payment at 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, se disponibili, utilizzati nell'indicazione terapeutica corrispondente per il Prodotto, come indicato nella Tabella B4.1.; ove disponibili, si richiede inoltre di fornire studi e analisi di mercato relativi ai medicinali riportati in tabella.

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. lista ex L. 648/96, 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 Stime del fatturato nei primi tre anni di rimborsabilità del Prodotto

Nel presente paragrafo si richiede di fornire la stima del fatturato del Prodotto nei primi tre anni di commercializzazione 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 è 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 Mercato totale dello specifico settore terapeutico (euro), quota di mercato 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 Integrare la tabella D.5.1 indicando per ognuna delle indicazioni già rimborsate e per la indicazione in domanda, per gli ultimi tre anni: (1) numero dei pazienti e rispettive quote di mercato; (2) % di ogni indicazione sul mercato totale del principio attivo.

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 s'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:

TN2 – 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.

TN2 – 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.

TN2 – Farmaco-copia

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

TN3 – Farmaco biosimilare o equivalente

- Riportare il mercato dell'originatore di riferimento negli ultimi 3 anni (numero di confezioni e fatturato).
- Fornire ulteriori elementi di interesse, in termini di vantaggio economico per il SSN, quali elementi costitutivi dell'accordo negoziale.

TN3 – Estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco equivalente (indicazione rimborsata/non rimborsata per l'originatore)

- Predispone una tabella complessiva che, per ognuna delle indicazioni già rimborsate e per la indicazione in domanda, indichi: (1) numero dei pazienti e rispettive quote di mercato; (2) % di ogni indicazione sul mercato totale del principio attivo.
- Integrare la tabella D.5.1 indicando per ognuna delle indicazioni già rimborsate e per la indicazione in domanda, il numero dei pazienti e le rispettive quote di mercato, nonché la % di ogni indicazione sul mercato totale del principio attivo.
- Riportare il mercato dell'originatore di riferimento negli ultimi 3 anni (numero di confezioni e fatturato).

TN4 – Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C

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

TN4 – 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.

TN4 – 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.

TN4 – 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'appropriate tutela della salute della popolazione, sulla base di istanza documentata⁸ da parte del Richiedente che motivi la richiesta considerando, in particolare, le seguenti condizioni:

- incremento del costo di produzione, con specifico riferimento al costo della materia prima. Non saranno presi in considerazione costi riferibili a tutta la produzione farmaceutica, quali ad esempio i costi di approvvigionamento energetici ed i costi del personale;
- incremento dei costi di produzione dovuti a disposizioni a carattere regolatorio concernenti il miglioramento del profilo della qualità e della sicurezza dello specifico farmaco. In linea di massima 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:

⁸ La documentazione deve consistere in ordine di acquisto, eventuale contratto aperto, fatture di acquisto e ogni altra documentazione che il Richiedente ritenga utile. I documenti devono essere riferiti agli ultimi 6 anni; verrà presa in considerazione la documentazione solo se riferita ad almeno 4 anni.

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)

TN4 – 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.

TN7 – 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 negoziazione in sede CPR.

D8. 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 conseguenti secondo la seguente tabella.

Tabella D8 – Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali

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

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

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

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

E.0 Executive Summary

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

E1. Analisi di impatto sul budget

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

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

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

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



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

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

	Descrizione
Prospettiva	<Indicare la prospettiva dell'analisi (caso-base prospettiva SSN)>
Prodotto	<Indicare per ciascuna indicazione/sottogruppo il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>
Comparatori/strategie di trattamento	<Descrivere i comparatori o le strategie di trattamento messe a confronto nell'analisi, indicando il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>
Orizzonte temporale	<Indicare l'orizzonte temporale dell'analisi>
Metodologia dell'analisi	<Indicare la metodologia utilizzata nell'analisi>
Popolazione	<Descrivere le caratteristiche della popolazione considerata nell'analisi (es. età media, peso e Body Surface Area medi, ecc.). Si raccomanda di considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di

	<i>rimborsabilità e specificare se coincide con quella dell'indicazione autorizzata o se eventuali sottogruppi sono stati esclusi dall'analisi> ></i>
Quote di mercato	<i><Indicare le presunte quote di mercato (percentuale e numero pazienti) per ciascun anno della simulazione></i>
Fonte dati di efficacia	<i><Indicare la tipologia di fonte utilizzata per la stima degli outcome sanitari ></i>
Fonte dati di costo	<i><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. ></i>
Assunzioni	<i><Indicare sinteticamente le principali assunzioni adottate></i>
Risultati	<i><Riportare in maniera sintetica i risultati dell'analisi></i>
Tipologia di analisi di sensibilità	<i><Indicare la tipologia di analisi di sensibilità condotta></i>

E2. Valutazioni farmaco-economiche

Descrizione dello studio farmaco-economico

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

Tabella E.2 - Descrizione sintetica dello studio farmaco-economico

	Descrizione
Prospettiva	<Indicare la prospettiva dell'analisi (caso base prospettiva SSN)>
Popolazione	<Descrivere le caratteristiche della popolazione considerata nell'analisi (es. età media, peso e 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>

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.

Bibliografia

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.

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

Appendice 1. Sintesi degli studi clinici presentati

Studi clinici controllati

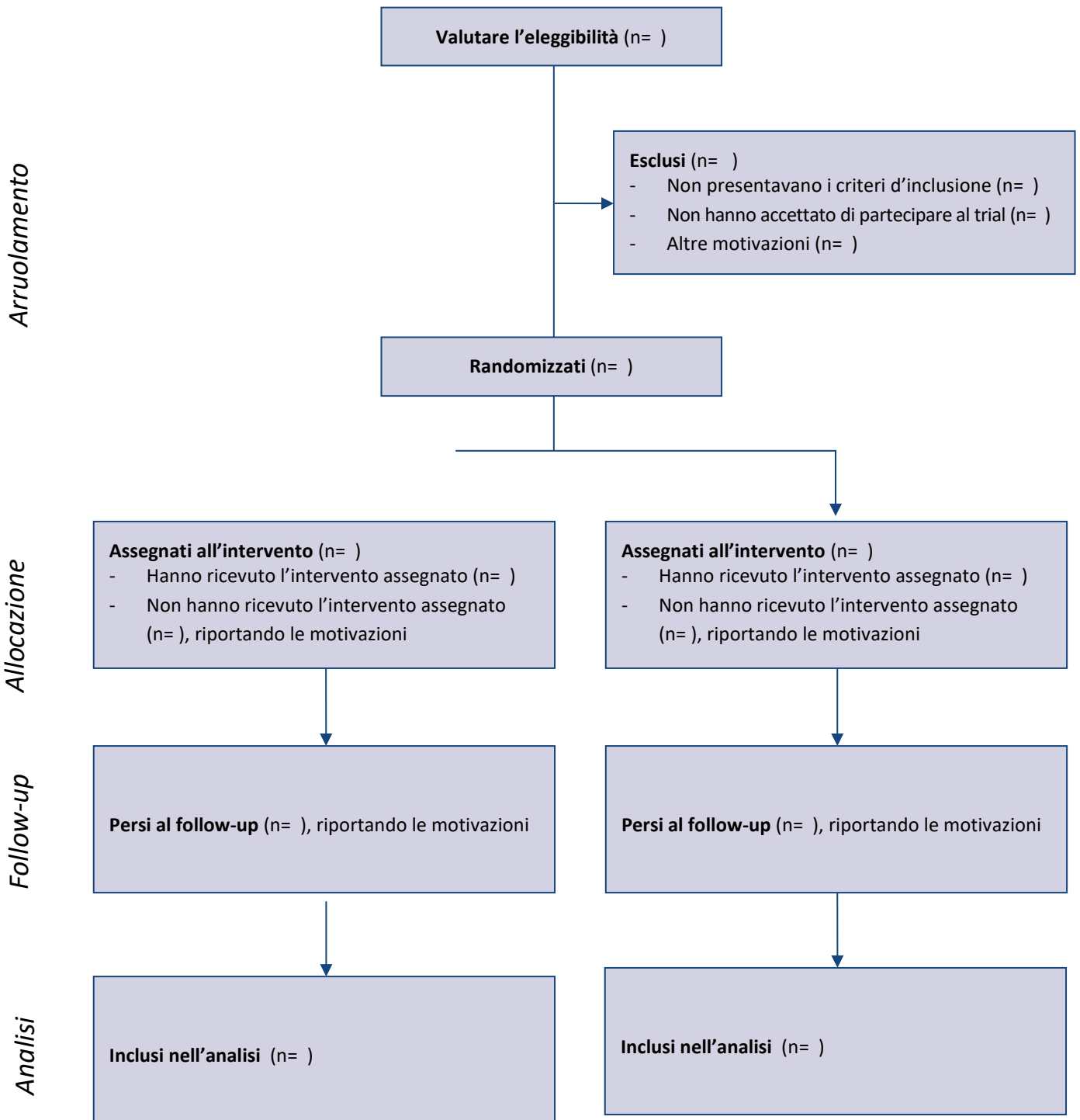
Tab. App.1-A

Titolo:			
Acronimo o numero identificativo	<...>		
Disegno dello studio	<...>		
	Durata della fase principale	<...>	
	Durata della fase <i>run-in</i>	<...> <non applicabile>	
	Durata della fase <i>extension</i>	<...> <non applicabile>	
		Data dell'ultima valutazione:	
Ipotesi	Superiorità/Non-inferiorità (specificare il margine)		
Trattamenti	Intervento(i)	<Dosaggio, durata, modalità di somministrazione, numero di pazienti>	
	Controllo	<Dosaggio, durata, modalità di somministrazione, numero di pazienti>	
Endpoint e relative definizioni (aggiungere righe)	<Endpoint primario>	<Definizione>	
	<Endpoint secondari>	<Definizione>	
		<Definizione>	
		<Definizione>	
Risultati e Analisi			
Descrizione dell'analisi			
Analisi primaria	<Descrizione della popolazione analizzata e delle tempistiche> <Intent to treat> <Per protocol> <altro specificare >		
Analisi descrittiva per gruppo (aggiungere righe e colonne dove opportuno)	Gruppi di trattamento	Intervento	Controllo
	N. partecipanti	<n>	<n>
	<Endpoint primario>; <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>
	<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	Endpoint primario	Intervento vs Controllo	

Titolo:			
Acronimo o numero identificativo	<...>		
<i>(aggiungere righe e colonne dove opportuno)</i>		< statistica test > (es. HR, RR)	<stima puntuale>
		<variabilità> (es. IC 95%,)	<variabilità>
	Endpoint secondario	Intervento vs controllo	
		HR	
		[IC 95%]	
Descrizione dell'analisi: <analisi secondaria> <analisi co-primary> <altro specificare> <non applicabile> Ripetere le righe e colonne come per l'analisi primaria			

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

Tab. App.1-B Flow- chart-Disposizione dei pazienti nei trial clinici



Tab. App.1-C Disposizione dei pazienti e ragioni per l'interruzione dello studio

N° identificativo e 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)			

Tab. App.1-D Caratteristiche generali della popolazione in studio al baseline

N° identificativo e 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)			

Tab. App. 1-E 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

Tab. App.1-F 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

Studi clinici non controllati

Tab. App.1-G Disposizione dei pazienti e ragioni per l'interruzione dello studio

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

Tab. App. 1-H Caratteristiche generali della popolazione in studio al baseline

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

Tab. App.1-I 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	

Tab. App.1-L 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			
...			

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

2.1 Analisi di Budget Impact

Prospettiva dell'analisi di impatto sul budget

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

Metodologia dell'analisi

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

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

Alternative terapeutiche

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

Per SoC si intende:

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

Orizzonte temporale

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

Popolazione

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

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

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

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

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

Le tipologie di costo da considerare dipendono dallo specifico ambito terapeutico d'impiego del Prodotto e della prospettiva dell'analisi. In termini generali, i costi sono classificati in: costi diretti sanitari a carico del SSN, costi diretti sanitari e non sanitari (a carico del paziente e/o della società, e.g.: costi di trasporto verso il centro di cura, costi dell'assistenza socio-sanitaria) e costi indiretti (e.g.: perdita di produttività a causa della malattia del paziente e/o del caregiver, costi previdenziali e sociali). Nel caso base si richiede di includere esclusivamente i costi diretti sanitari coerentemente con la prospettiva del SSN.

Per calcolare il costo dei trattamenti farmacologici occorre applicare il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al netto delle riduzioni di legge (con l'eccezione dei farmaci innovativi, qualora non abbiano rinunciato alla non applicazione delle riduzioni di prezzo di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e della

Determinazione AIFA 27 settembre 2006). Gli altri costi diretti sanitari a carico del SSN possono essere stimati mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti, laddove disponibili, o sulla base di studi condotti ad hoc in centri italiani. Nelle tabelle E.1.3 e E.1.4 si chiede di riportare rispettivamente la stima dei costi nello scenario 1 (senza il Prodotto) e la stima dei costi nello scenario 2 (con il Prodotto).

Analisi di impatto del farmaco in termini di outcome sanitari

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

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

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

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

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.

Risultati dell'analisi di impatto sul budget

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

Analisi di sensibilità

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi di budget impact si chiede di presentare i risultati dell'analisi di sensibilità relativamente sia agli input considerati, sia alle assunzioni effettuate. Analisi di scenario sono richieste al fine di valutare l'impatto sul budget prendendo in considerazione una serie di

circostanze plausibili nel contesto assistenziale italiano. Si suggerisce, inoltre, di esplorare l'eterogeneità della popolazione mediante apposite analisi per sottogruppo.

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

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

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

	SoC in Italia	Prodotto	Δ Prodotto vs SoC
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)			

2.2 Analisi costo-efficacia e costo-utilità

Prospettiva dell'analisi farmacoeconomica

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

Popolazione

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

Medicinale utilizzato come comparatore dell'analisi

In questa sezione si chiede di descrivere e giustificare la scelta del/i medicinale/i utilizzato/i come comparatore/i dell'analisi, nonché di motivare l'eventuale esclusione di alternative terapeutiche disponibili

in Italia. In particolare, nell'analisi di costo-efficacia e/o di costo-utilità si raccomanda che il farmaco sia confrontato con lo Standard of Care (SoC) appropriato al contesto assistenziale italiano.

Per SoC ai fini delle analisi qui indicate si intende:

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

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

Orizzonte temporale

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

Tasso di sconto

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

Descrizione del modello

Si chiede di descrivere in modo dettagliato la struttura del modello, le motivazioni e le fonti relative alla scelta di tale struttura, i relativi stati di salute/*pathway* e la durata dei cicli, raccomandando di specificare l’eventuale applicazione di una correzione “*half-cycle*” o di altro tipo (es. “*life-table*”). Il modello utilizzato

deve essere coerente con la storia naturale della malattia e catturare in modo adeguato l'impatto atteso del trattamento in domanda.

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

Input del modello

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

In Tabella E.2.1 si chiede di riportare i valori puntuali, il *range* di variazione (ad esempio, intervallo di confidenza, errore standard, o distribuzione) e le fonti bibliografiche per ciascun parametro del modello.

Qualora, a causa dell'assenza di dati, sia necessario fare assunzioni sugli input del modello, si richiede di fornirne le giustificazioni (cfr. Tabella E.2.6 Assunzioni dell'analisi) e di esplorarne l'incertezza nell'ambito delle analisi di sensibilità.

Probabilità di transizione

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

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

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

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

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

Valori di utilità per stato di salute

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

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

Dati di consumo di risorse e di costo

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

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

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

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

Assunzioni

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

Output del modello

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

Validazione e calibrazione del modello

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

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

Risultati dell'analisi costo-efficacia

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

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

Analisi di sensibilità

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

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

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

Tabella E.2.1 Parametri del modello

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

Tabella E.2.2 Probabilità di transizione del modello

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

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 [farmaco in domanda]		
Farmaco		
Somministrazione		
<...>		
Trattamento farmacologico [SoC in Italia]		
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 (per ciclo)

Consumo medio di risorse per stato di salute del modello (± deviazione standard)	Stato 1		Stato 2		<...>	
	[SoC in Italia]	Prodotto	[SoC in Italia]	Prodotto	[SoC in Italia]	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	
		[SoC in Italia]	Prodotto	[SoC in Italia]	Prodotto
Stato 1	Trattamento farmacologico				
	<...>				
	Altre risorse sanitarie				
	<...>				
Stato 2	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)	SoC in Italia [A]	Prodotto [B]	Differenza [Δ=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	SoC in Italia [A]	Prodotto [B]	Differenza [Δ=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	SoC in Italia [A]	Prodotto [B]	Differenza [Δ=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. 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.
2. EMA. Committee For Medicinal Products For Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
3. EunethTA. Guideline. Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Safety (<http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Safety.pdf>)
4. EunethTA. Evidence submission templates to support production of core HTA information and rapid assessments: Pharmaceuticals evidence submission template long version (<http://www.eunetha.eu/news/eunetha-evidence-submission-template-practical-tool-technology-developers-and-assessors>)
5. EunethTA. HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of pharmaceuticals (http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Model%20for%20Rapid%20REA%20of%20pharmaceuticals_final_20130311_reduced.pdf)
6. EunethTA. Methods for health economic evaluations. -A guideline based on current practices in Europe (http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Methods%20for%20health%20economic%20evaluations%20A%20guideline%20based%20on%20current%20practices%20in%20Europe_Guideline_Final%20May%202015.pdf)
7. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health* 2013; 16:231-50.
8. 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 (<http://journals.plos.org/plosmedicine/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.pmed.1000097.pdf>)
9. 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.
10. 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) (http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Italian_it/Italian%20CONSORT%20Statement.pdf)
11. 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.
12. 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 (http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE_italian_TheEvidenceBased_2008.pdf)