

*“Ruolo dei *Patient-Reported Outcome* e *Patient-Reported Experience* nell’accesso dei farmaci al mercato”*

Rapporto finale di ricerca

2024

Finanziamento: Eguale

## Indice

Executive Summary.....	3
1. Premessa.....	8
2. PRO e PRE in HTA.....	11
3. PRO e PRE nell' <i>assessment, appraisal</i> e negoziazione di P&R: evidenze di letteratura.....	18
Metodi .....	19
Risultati.....	22
4. PRO e PRE nella negoziazione di P&R nei principali Paesi Europei .....	27
5. Raccomandazioni su uso PRO e PRE per accesso dei farmaci in Italia .....	34
6. Acronimi.....	39

## Executive Summary

Il presente rapporto illustra i risultati di un progetto di ricerca avente per oggetto il contributo attuale e prospettico dei benefici riportati dai pazienti nella determinazione del valore differenziale di un farmaco rispetto ad alternative esistenti ai fini dell'accesso, e in particolare delle decisioni di rimborsabilità e prezzo (P&R).

Tale contributo è stato rilevato tramite una revisione sistematica di letteratura scientifica, integrata da documenti istituzionali (letteratura 'grigia'), da cui sono state tratte alcune raccomandazioni per il contesto italiano.

Per benefici nella prospettiva del paziente si intendono:

- i *Patient-Reported Outcome* (PRO), ovvero l'impatto di un farmaco sulla qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL - *Health-Related Quality of Life*);
- i *Patient-Reported Experience* (PRE): ovvero l'impatto di un farmaco sulla qualità della vita non collegata allo stato di salute (es. maggiore accettabilità di una terapia generata da una più agevole somministrazione del farmaco).

I PRO hanno maggiore rilevanza sulla dimensione dell'impatto terapeutico e, quindi, in presenza di un nuovo farmaco e di un'estensione di indicazione. I PRE, pur avendo una rilevanza potenzialmente trasversale, sono maggiormente collegati agli effetti dell'innovazione incrementale (es. nuova somministrazione di un farmaco).

L'innovazione incrementale può riguardare sia farmaci coperti da brevetto sia farmaci a brevetto scaduto (*off patent*). In particolare, con riferimento a questi ultimi è stato coniato il termine di *Value Added Medicines* (VAM), intesi come farmaci contenenti

molecole note nella pratica clinica, *off patent*, che in funzione di modifiche, quali riformulazione, diversa combinazione e sviluppo di device associati o estensione di indicazione possono produrre un valore aggiunto.

In linea di principio, i PRO ed i PRE possono essere integrati nella valutazione tecnica (*assessment*), nel giudizio di valore (*appraisal*) e nella negoziazione del Prezzo e Rimborso (P&R), come indicatori:

- di beneficio (assoluto o incrementale) - terapeutico per i PRO e non terapeutico per i PRE (a meno che la accettabilità della terapia produca un aumento della aderenza al trattamento e questo comporti un incremento della sua efficacia);
- di gravità della malattia: su questo aspetto un ruolo effettivo viene svolto solo dai PRO, in quanto i PRE fanno riferimento all'esperienza dei pazienti non sulla patologia ma sulle caratteristiche dei farmaci che hanno la patologia come target;
- del bisogno insoddisfatto - terapeutico per i PRO (assenza di valide alternative terapeutiche) e non terapeutico per i PRE (presenza di alternative terapeutiche ma meno accettabili per i pazienti, in quanto più complesse da gestire).

La revisione sistematica delle evidenze di letteratura sul ruolo effettivo di PRO e PRE nel giudizio di valore (*appraisal*) e nella negoziazione del Prezzo e Rimborso (P&R) mostra come tali evidenze:

- sono limitate. La scarsità delle evidenze può dipendere dal fatto che il processo di valutazione non è sufficientemente trasparente e documentato per rilevare tale impatto;

- mostrano una certa eterogeneità tra paesi, con un maggiore utilizzo di PRO (e, in parte di PRE) in quelli in cui il beneficio riportato dai pazienti è parte di indicatori strutturati che incorporano la loro prospettiva (quali i QALY – Quality Adjusted Life Years Saved);
- indicano che i PRO contano più dei PRE sia nel giudizio di valore che nella negoziazione di P&R. Ciò è in linea con le aspettative, poiché un premio di prezzo è in genere assegnato ai medicinali che forniscono un valore terapeutico aggiunto;
- sottolineano l'importanza di utilizzare metodi robusti nella raccolta di dati sull'esito riportato dai pazienti.

Sulla base delle evidenze di letteratura e dall'esperienza comparativa dei diversi paesi, sono state formulate alcune raccomandazioni:

- aumentare la considerazione di PRO e PRE nella valutazione del valore dei farmaci, senza scardinare un sistema che distingue chiaramente tra
  - PRO con un ruolo nella determinazione del bisogno terapeutico e del valore terapeutico aggiunto e, quindi, di innovatività ed eventuale premio di prezzo,
  - PRE, che non dovrebbero essere un *driver* né dell'innovatività né di un eventuale premio di prezzo, salvo quanto specificato *infra*;
- raccogliere evidenze robuste, fornite in fase di accesso e, eventualmente, in fase *post-marketing*, riconoscendo che, siccome la raccolta di tali evidenze comporta un importante investimento, vi deve essere poi a valle un effettivo

riconoscimento nel momento in cui si effettua una valutazione delle evidenze esistenti;

- ripensare, in termini generali, all'uso di accordi di rimborso gestito (MEA). Un ritorno selettivo ai MEA
  - è utile per la gestione delle incertezze sugli esiti terapeutici e sull'impatto sulla spesa,
  - offre l'opportunità di verificare l'effettivo impatto di una terapia più accettabile per i pazienti con dati reali di maggiore aderenza e persistenza al trattamento;
- con riferimento allo *status* di innovatività non scardinare l'attuale assetto regolatorio che prevede che:
  - tale *status* venga riconosciuto sulla base di una valutazione del bisogno insoddisfatto, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle prove;
  - la qualità di vita, in quanto componente del valore terapeutico, sia un elemento che può portare al riconoscimento dell'innovatività;
  - la maggiore accettabilità di una nuova terapia non può rappresentare un elemento per ottenere lo *status* di innovatività piena, ma solo eventualmente potenziale laddove sia possibile presumere un aumento di aderenza con impatto sull'efficacia.
- aumentare la rilevanza e rendere più esplicito il ruolo dei PRO nella misurazione del valore terapeutico aggiunto a supporto della negoziazione di P&R;

- prevedere che i PRE possono supportare la richiesta di un lieve premio di prezzo solo nel caso di presunzione di un aumento di efficacia per effetto di una maggiore aderenza / persistenza al trattamento dovuta ad una terapia più accettabile per i pazienti, cui deve essere collegato un MEA di durata massima di tre anni, per la verifica di tali effetti nella pratica clinica;
- modificare il DM 8/2/19, con la raccolta delle istanze sopra specificate: viene fatta una proposta di modifica in tale senso;
- riconoscere il valore nei contesti regionali e locali. La migliore accettabilità della terapia ed un impatto organizzativo positivo sono elementi costitutivi del valore differenziale e dovrebbero essere elemento costitutivo della componente qualità del prodotto nell'ambito delle procedure di acquisto.

## 1. Premessa

Il presente rapporto illustra i risultati finali di un progetto sul contributo attuale e prospettico dei benefici nella prospettiva del paziente nella determinazione del valore differenziale di un farmaco rispetto ad alternative esistenti ai fini dell'accesso (essenzialmente rimborsabilità e prezzo).

Per benefici nella prospettiva del paziente si intendono:

- i *Patient-Reported Outcome* (PRO): impatto sulla qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL - *Health-Related Quality of Life*);
- i *Patient-Reported Experience* (PRE): ad esempio, accettabilità della terapia (*convenience*) ed effetti sulla qualità della vita non collegati allo stato di salute (es. minore impatto su attività lavorativa e *care giving*).

Tale tema ha rilevanza per:

- tutti i nuovi farmaci;
- le estensioni di linea, ovvero
  - le estensioni di indicazioni,
  - le nuove formulazioni o dosaggi di farmaci esistenti,
  - le altre forme di innovazione incrementale (ad esempio, associazioni fisse).

I PRO hanno maggiore rilevanza sulla dimensione dell'impatto terapeutico e, quindi, in presenza di un nuovo farmaco e di un'estensione di indicazione. I PRE, pur avendo

una rilevanza potenzialmente trasversale, sono maggiormente collegati agli effetti dell'innovazione incrementale.

Le estensioni di linea possono riguardare farmaci coperti da brevetto e a brevetto scaduto (*off patent*). In particolare, con riferimento a questi ultimi è stato coniato il termine di *Value Added Medicines* (VAM), intesi esattamente come farmaci contenenti molecole note nella pratica clinica, *off patent*, che, a seguito di modifiche, possono produrre un valore aggiunto<sup>1</sup>.

Il report è diviso in tre parti.

La prima parte ripercorre definizione e ruolo di PRO e PRE nell'ambito *dell'Health Technology Assessment* (HTA).

La seconda parte analizza il ruolo di PRO e PRE nella valutazione tecnica (*assessment*), nell'espressione dei giudizi di valore (*appraisal*) e nella negoziazione di Prezzo e Rimborso (P&R), secondo quanto riportato in letteratura, attraverso una revisione sistematica della stessa e nell'esperienza dei principali Paesi Europei (Germania, Francia, Italia, Regno Unito, Spagna).

La terza parte contiene, sulla base delle indicazioni di letteratura e del confronto con altri Paesi, alcune raccomandazioni sul ruolo ed utilizzo di PRO e PRE nella valutazione e accesso dei farmaci in Italia.

---

<sup>1</sup> Kaló Z, Petykó ZI, Fricke FU, Maniadakis N, Tesař T, Podrazilová K, Espin J, Inotai A. Development of a core evaluation framework of value-added medicines: report 2 on pharmaceutical policy perspectives. *Cost Eff Resour Alloc.* 2021 Jul 15;19(1):42.

Il report è stato predisposto da Claudio Jommi e Riccardo Novaro (Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale) e Michela Meregaglia (Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale e SDA Bocconi). Il rapporto è stato revisionato e condiviso da Davide Petruzzelli (Lampada di Aladino, FAVO ed AIOM), Sabrina Grigolo (EUPATI) e Valeria Fava, Michela Liberti e Francesca Moccia (Cittadinanzattiva).

## 2. PRO e PRE in HTA

L'HTA è un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sulle questioni cliniche, economiche, sociali ed etiche connesse all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. L'obiettivo è quello di informare le politiche sanitarie a diversi livelli istituzionali (internazionale, nazionale, regionale) riguardo al valore comparativo di una nuova tecnologia rispetto a quella attualmente in uso.

Nel modello HTA sviluppato dallo European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)<sup>2</sup>, una delle nove dimensioni (*Patient and Social Aspect - SOC*) è incentrata sugli aspetti sociali e del paziente, focalizzandosi sulle considerazioni, le preoccupazioni e le esperienze dei pazienti e dei loro familiari prima, durante e dopo l'implementazione della tecnologia. La dimensione SOC si compone di otto quesiti relativi alla prospettiva del paziente (es. qual è la sua esperienza di vivere con la malattia?), agli aspetti sociali (es. ci sono gruppi di pazienti che non hanno accesso alla tecnologia?) e agli aspetti comunicativi (es. come vengono spiegate ai pazienti le scelte di trattamento?).

Nella ricerca clinica i pazienti possono contribuire allo sviluppo del disegno degli studi (protocollo, reclutamento, consenso informato...) e supportare l'analisi, l'interpretazione e la diffusione dei risultati tra i pazienti e la popolazione generale. Nell'ambito dell'HTA, il paziente può riferire informazioni molto rilevanti per le decisioni e le politiche sanitarie, sia a fini regolatori (approvazione di farmaci) sia di rimborso e determinazione del prezzo. Tra queste, figurano l'esperienza di vivere con

---

<sup>2</sup> <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/> (ultima data di accesso, febbraio, 2024).

la malattia, le preferenze per un dato trattamento e la tipologia e il livello di bisogni insoddisfatti. Ovviamente è sempre molto importante considerare il possibile *bias* derivante dalle "attese" del paziente verso quella terapia e dalla convinzione di efficacia ai fini del rimborso.

Nel contesto della valutazione economica, se raccolti con tecniche appropriate (es. *trade-off*, strumenti di utilità multi-attributo, ecc.), i dati provenienti dal paziente possono inoltre fornire input (parametri di utilità) per i modelli di costo-efficacia. Nella pratica clinica, la raccolta di questi dati può inoltre migliorare l'aderenza dei pazienti ai trattamenti, selezionando i percorsi terapeutici sulla base degli esiti rilevanti per i pazienti, delle loro preferenze e aspettative, nonché favorire la personalizzazione delle cure.

La considerazione del punto di vista dell'assistito può migliorare inoltre la sua capacità di auto-gestione della patologia nonché la relazione e la comunicazione tra medico e paziente.

I dati riferiti dal paziente vengono raccolti con tecniche appropriate che afferiscono sia alla ricerca qualitativa (interviste, focus group, etnografia, ecc.) che a quella quantitativa (sondaggi, questionari, veri e propri studi sperimentali, ecc.). La raccolta deve avvenire in modo trasparente, sistematico e robusto. Ci sono infatti delle criticità che vengono spesso citate rispetto allo scarso o mancato utilizzo dei dati prodotti dal paziente nella ricerca clinica e che riguardano la validità degli strumenti utilizzati, la loro disponibilità nella lingua dei pazienti in studio, la difficoltà di compilazione per alcune categorie di pazienti (es. pazienti pediatrici o con disturbi cognitivi). Tali criticità possono compromettere l'adozione e il valore di questi dati, anche laddove la

loro misurazione potrebbe fare la differenza nel decidere l'approvazione e il rimborso (o meno) di una nuova terapia.

Come sopra specificato nell'ambito dei dati riferiti dal paziente, una distinzione importante va effettuata tra PRO e relativi strumenti (Patient-Reported Outcome Measure, PROM) e PRE e relativi strumenti (Patient-Reported Experience Measure, PREM)<sup>3</sup>.

Secondo la definizione della Food and Drug Administration (FDA), il PRO indica "qualsiasi dato sullo stato di salute del paziente che proviene direttamente dal paziente, senza l'interpretazione da parte del clinico (o di altre figure)"<sup>4</sup>. In maniera analoga, la *European Medicines Agency* (EMA) concepisce i PRO come "qualsiasi risultato valutato dal paziente stesso e basato sulla percezione da parte del paziente di una malattia e del suo trattamento"<sup>5</sup>. Il PRO è un termine "ombrello" che accomuna una gamma di concetti diversi, sia monodimensionali, quali sintomi difficilmente osservabili in ambito clinico (es. insonnia, ansia) che multidimensionali, quali valutazioni dello stato funzionale (fisico, emotivo, sociale) e la qualità della vita correlata alla salute (generale o specifica per patologia).

La misurazione di queste dimensioni avviene attraverso i PROM, ovvero strumenti, scale e questionari che consentono di tradurre in un dato oggettivo la percezione soggettiva della salute del paziente rappresentata dai PRO. I PROM sono tipicamente questionari compilati in autonomia dal paziente; possono anche essere somministrati

---

<sup>3</sup> Weldring T, Smith SMS Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights*. 2013 Aug 4:6:61-8.

<sup>4</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims> (ultima data di accesso, febbraio 2024).

<sup>5</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf) (ultima data di accesso, febbraio 2024).

nel corso di un'intervista, a patto che l'intervistatore si limiti a registrare le risposte del paziente senza interferire in alcun modo. Vi sono innumerevoli esempi di PROM (scala di autovalutazione dell'ansia, diario del sonno, questionari su qualità di vita dei pazienti oncologici, ecc.). Tuttavia, per finalità di ricerca, i PROM possono essere distinti in due grandi categorie: generici e specifici per patologia. I primi considerano aspetti trasversali della salute, quali sintomi molto comuni (es. scala del dolore) o qualità di vita in generale, mentre i secondi sono focalizzati su una specifica condizione o sintomatologia (es. test di controllo dell'asma).

I PROM generici (tra i più noti: SF-36, EQ-5D) sono stati sviluppati per essere utilizzati in qualsiasi tipologia di paziente (inclusi gli individui sani), soffermandosi su aspetti generali della salute (es. funzioni fisiche e mentali, dolore, fatica, ansia...). Il vantaggio di queste misure è che permettono il confronto tra patologie differenti, supportando le scelte allocative in sanità tra interventi relativi a più aree terapeutiche (e non soltanto nell'ambito della stessa patologia). Molti di questi strumenti, inoltre, sono accompagnati da algoritmi che forniscono «pesi» (o «tariffe») per il calcolo delle utilità sulla base delle preferenze espresse in ciascun Paese per determinati stati di salute<sup>6</sup>. Tali indici risultano funzionali alla misurazione dei *Quality Adjusted Life Years* (QALY). Le Linee Guida AIFA per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale raccomandano l'inclusione di valori di utilità per stato di salute utilizzando, laddove possibile, dati («pesi») riferiti al contesto italiano<sup>7</sup>. Per contro, i PROM generici spesso hanno validità, affidabilità e sensibilità

---

<sup>6</sup> Finch AP, Meregaglia M, Ciani O, Roudijk B, Jommi C. An EQ-5D-5L value set for Italy using videoconferencing interviews and feasibility of a new mode of administration. *Soc Sci Med.* 2022 Jan;292:114519.

<sup>7</sup> [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee\\_guida\\_dossier\\_domanda\\_rimborsabilita.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf) (data ultimo accesso, Febbraio 2024).

inferiori rispetto ai PROM specifici, e sono meno rilevanti per i clinici. Di conseguenza, sono spesso usati in sinergia con i questionari specifici per patologia.

I PROM specifici per patologia sono sviluppati per misurare gli esiti di salute che sono rilevanti per individui con una particolare condizione medica, focalizzandosi su sintomi specifici e sul loro impatto sulle funzionalità e la vita quotidiana del paziente. Hanno quindi validità, affidabilità e sensibilità superiori rispetto ai generici, e sono più frequentemente utilizzati negli studi clinici. Tuttavia, il loro ruolo nell'ambito della valutazione economica o HTA è limitato a situazioni in cui i PROM generici risultino del tutto inadeguati per la patologia in esame (ad esempio, con sintomatologie rare) o in cui i risultati dei PROM specifici vengano "mappati" nei valori di utilità («tariffe») derivanti dagli strumenti generici mediante tecniche statistiche appropriate.

Come sopra specificato a livello europeo, l'interesse per i PRO viene formalizzato nel 2005 quando l'EMA pubblica il "Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products"<sup>8</sup>. Un decennio più tardi, nel 2016, l'EMA pubblica un'appendice alle linee guida sulla valutazione dei farmaci oncologici, dove riconosce che i PRO presentano un possibile valore aggiunto rispetto ai soli dati convenzionali di efficacia clinica e sicurezza<sup>9</sup>. Nel 2020, l'EMA lancia la propria strategia regolatoria per il 2025, in cui si propone di includere i dati riferiti dal paziente e le preferenze dei pazienti nella

---

<sup>8</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf) (ultima data di accesso, febbraio 2024).

<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf) (ultima data di accesso, febbraio 2024).

valutazione rischio-beneficio dei farmaci, e ribadisce l'importanza di incorporare la voce del paziente lungo tutto il processo normativo di un medicinale<sup>10</sup>.

Anche a livello nazionale, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha mostrato una graduale apertura verso la considerazione della prospettiva del paziente, definendo i PRO come "fonte di dati preziosi per la valutazione dei medicinali", e ribadendo l'importanza di un approccio paziente-centrico all'interno del processo regolatorio dei farmaci. Nelle già citate "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", l'AIFA specifica che le modalità per la conduzione della ricerca e l'identificazione delle informazioni sulla qualità della vita dovranno essere dettagliatamente descritte, e che per la misurazione della qualità della vita vengono considerati sia i questionari generici (es. EQ-5D-3L, SF-36) sia gli strumenti specifici di malattia<sup>11</sup>.

I PRE misurano la percezione che i pazienti hanno della loro esperienza mentre ricevono cure, comprese le caratteristiche organizzative e gli aspetti del loro processo di cura.<sup>12</sup> I PREM sono strumenti sviluppati per catturare i PRE; a differenza dei PROM, non misurano esiti di salute ma forniscono indicazioni su come gli erogatori (es. gli ospedali) o i singoli professionisti del sistema sanitario siano in grado di fornire servizi di qualità nella prospettiva del paziente. La tecnica più utilizzata per misurare i PRE è la scala di Likert, una scala a più livelli (compresi tra 2 e 10) dove il partecipante

---

<sup>10</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf) (data ultimo accesso Febbraio 2024).

<sup>11</sup> [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee\\_guida\\_dossier\\_domanda\\_rimborsabilita.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf) (data ultimo accesso, Febbraio 2024).

<sup>12</sup> Minvielle E, Fierobe A, Fourcade A, Ferrua M, di Palma M, Scotté F, Mir O. The use of patient-reported outcome and experience measures for health policy purposes: A scoping review in oncology. Health Policy. 2023 Mar;129:104702.

indica con quanta convinzione è d'accordo o meno con le affermazioni riportate. In alcuni casi possono essere impiegate anche tecniche più articolate, tra cui gli studi sperimentali a scelta discreta (*Discrete Choice Experiment* DCE), in cui viene chiesto di scegliere tra due (o più) ipotetici servizi (es. percorsi terapeutici) descritti da una serie di elementi che li caratterizzano<sup>13</sup>.

Tra le dimensioni considerate dai PREM, ci sono il rispetto per i valori, la riservatezza, le preferenze e i bisogni; il coordinamento, l'integrazione e la continuità delle cure; l'informazione, la comunicazione e l'educazione; il comfort fisico e il supporto emotivo; il coinvolgimento di familiari e amici (*caregiver*); la facilità e l'equità di accesso alle cure (es. tempi di attesa). Con particolare riferimento al farmaco, i fattori indagati dai PREM, anche mediante studi sperimentali del tipo DCE, possono riguardare, come sopra specificato, la modalità di somministrazione (orale, endovenosa, sottocutanea, ecc...), la forma farmaceutica (compressa, pillola, polvere, granulato, ecc.), il contesto di somministrazione (domicilio, ambulatorio, ospedale), gli effetti che i fattori sopra indicati hanno anche sul carico assistenziale, la frequenza o la durata di sintomi ed eventi avversi, il costo per il paziente (es. compartecipazione alla spesa). L'uso PREM è rilevante ai fini alla valutazione di prodotti (es. farmaci, dispositivi medici) o di servizi (es. visite, esami) erogabili al domicilio o in ambulatorio, mentre risulta estremamente limitato nell'ambito ospedaliero e, soprattutto, delle procedure chirurgiche.

---

<sup>13</sup> O'Hara N.N. Sciadini M.F. Using Discrete Choice Experiments to Quantify Patient Preferences. J Am Acad Orthop Surg. 2023 Aug 29.

### 3. PRO e PRE nell'*assessment*, *appraisal* e negoziazione di P&R: evidenze di letteratura

I PRO ed i PRE possono essere integrati nella valutazione tecnica (*assessment*), giudizio (*appraisal*) e nella negoziazione di P&R, come indicatori:

- di beneficio (assoluto o incrementale), terapeutico per i PRO, non terapeutico per i PRE (a meno che la accettabilità della terapia produca un aumento della aderenza al trattamento e questo comporti un incremento della sua efficacia);
- di gravità della malattia: su questo aspetto un ruolo effettivo viene svolto solo dai PRO, in quanto i PRE fanno riferimento all'esperienza dei pazienti non sulla patologia ma sulle caratteristiche delle prestazioni che hanno la patologia come target;
- del bisogno insoddisfatto, terapeutico per i PRO (assenza di valide alternative terapeutiche), non terapeutico per i PRE (presenza di alternative terapeutiche ma meno accettabili per i pazienti, in quanto più complesse da gestire).

La prospettiva dei pazienti (e dei loro *caregiver*) viene anche incorporata nel momento in cui si adotta la prospettiva sociale nelle valutazioni di impatto economico, ovvero nelle stime di impatto:

- sui costi evitati / evitabili;
- sulla spesa complessiva (costi netti moltiplicati per la numerosità del target);
- sul RICE (Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia).

Diversi sono i documenti di letteratura grigia aventi per oggetto il ruolo dei domini valutati dai pazienti nei sistemi di HTA, dall'HTA Core Model di EUnetHTA, già

menzionato<sup>14</sup>, al Documento EUPATI sul coinvolgimento dei pazienti nell'HTA<sup>15</sup>, allo Statement pubblicato dal *European Patients Forum* (EPF) sul coinvolgimento delle Associazioni Pazienti nell'HTA<sup>16</sup>.

Non esiste invece una revisione sistematica di letteratura che abbia per oggetto l'uso effettivo di PROM e PREM nell'HTA, nell'*appraisal* e nella negoziazione di P&R. E' stata quindi condotta tale revisione sistematica, di cui si riportano in sintesi metodi e risultati. Tale revisione è oggetto di un paper sottomesso a rivista ed in fase, al momento della redazione del presente report, di processo di referaggio.

## Metodi

I paper sono stati estratti dalle banche dati Pubmed, Scopus e Google Scholar e, se disponibili, dai siti web delle agenzie HTA nei maggiori Paesi Europei (Inghilterra, Germania, Francia, Italia e Spagna).

Le parole chiave utilizzate, per un totale di 80 possibili combinazioni, sono state:

- "HTA", or "Health Technology Assessment" and
- "PRO" or "Patient Reported Outcome" or "PRE" or "Patient Reported Experience" or "patient preference" or "patient perspective" or "patient engagement" or "patient experience" and
- "apprais\*" or "pric\*" or "reimburs\*".

---

<sup>14</sup> <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/> (ultima data di accesso Febbraio 2024).

<sup>15</sup> Hunter A, Facey K, Thomas V, Haerry D, Warner K, Klingmann I, May M, See W. EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Sep 6;5:231.

<sup>16</sup> <https://www.eu-patient.eu/news/latest-epf-news/2018/patient-organisations-have-co-signed-a-joint-statement-on-hta/>.

Non sono stati impostati vincoli temporali. Per quanto riguarda Pubmed e Scopus, è stata definita, come vincolo, la presenza di tali parole chiave nel titolo e/o nell'*abstract* e/o nelle parole chiave stesse dell'articolo. Con riferimento a *Google Scholar* si è deciso di limitare la ricerca ai primi 40 risultati mostrati dalla banca dati per ciascuna *query*.

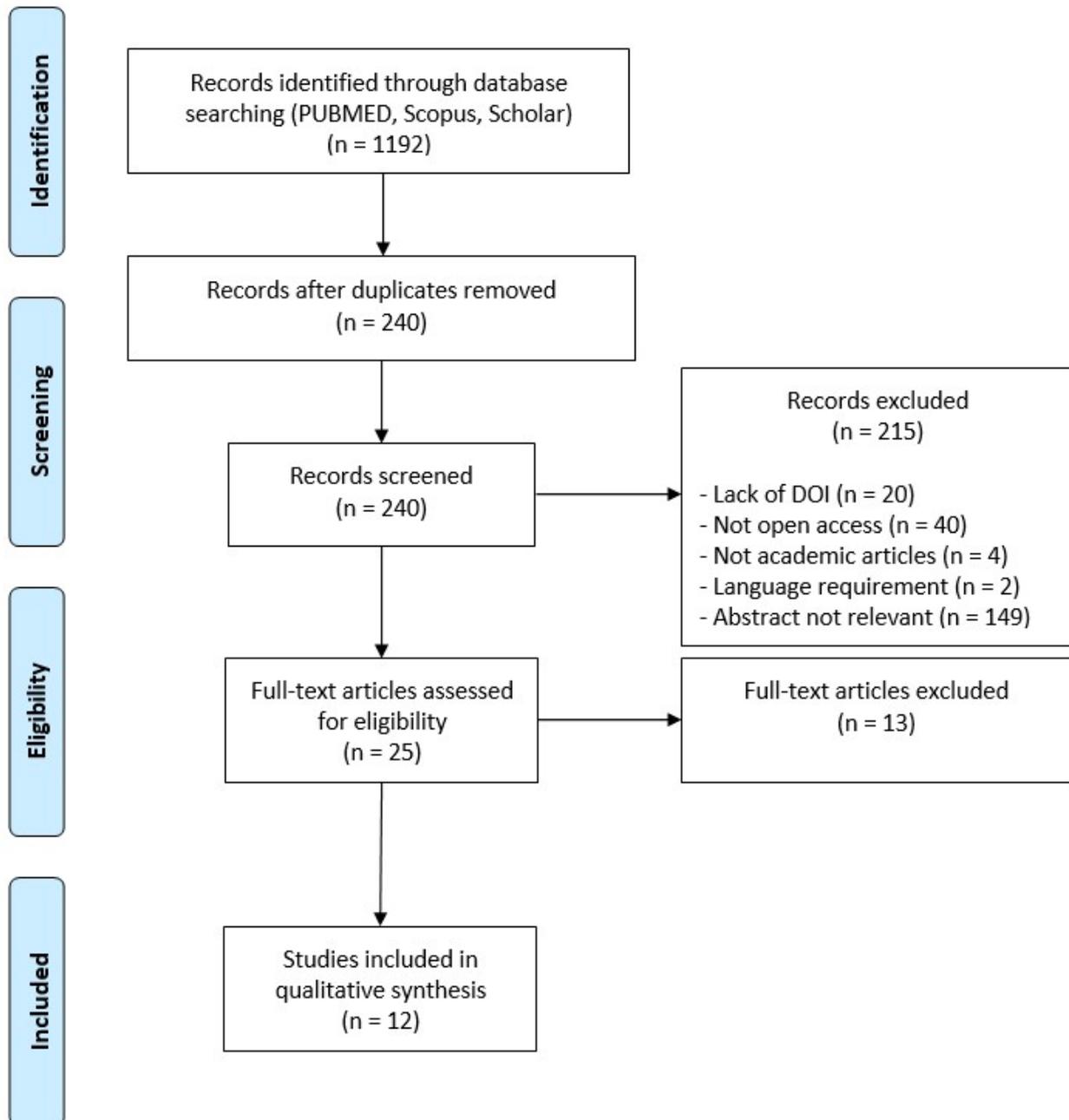
Una volta raggruppati e rimossi i duplicati, i paper estratti sono stati 240. Sono stati quindi eliminati i paper che:

- non possedevano un identificativo DOI (*Digital Object Identifier*);
- non erano *open access*;
- non erano completi (sono stati quindi eliminati *abstract* e presentazioni orali);
- erano scritti in lingue diverse da inglese, spagnolo, italiano, tedesco o francese.

Il successivo *screening* qualitativo, che ha previsto la lettura indipendente degli abstract da parte di due ricercatori, con discussione di eventuali divergenze di opinioni, ha portato alla individuazione di 12 articoli rilevanti (Figura 1).

È stata anche consultata la letteratura grigia, consultando i siti web ufficiali delle principali Agenzie HTA europee (National Institute for Health and Care Excellence - NICE-, Gemeinsamer Bundesausschuss -G-BA-, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen -IQWiG-, Haute Autorité de Santé -HAS-, Agenzia Italiana del Farmaco -AIFA-, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios -AEMPS-) ed esaminando ogni contributo disponibile che includesse informazioni sull'uso degli strumenti PRE e PRO (e, in una prospettiva più ampia, sul coinvolgimento complessivo dei pazienti) nella valutazione delle nuove tecnologie.

Figura 1: Flow-chart PRIMA riferito alla selezione dei paper



## Risultati

La revisione sistematica mostra una prevalenza di contributi dedicati alla modalità di partecipazione dei rappresentanti dei pazienti al processo HTA, nei Paesi Europei, con un particolare *focus* su Inghilterra<sup>17</sup>, ed Extra-europei<sup>18</sup>.

Con riferimento all'Italia, un paper illustra la rilevanza percepita di diversi soggetti valutatori e pagatori (da referenti di AIFA, alle Regioni) del ruolo di supporto delle Associazioni Pazienti sulle tematiche di HTA, mettendo in evidenza come<sup>19</sup>:

- il contributo segnaletico di problematiche di accesso sia considerato più rilevante rispetto al contributo tecnico sull'*assessment*;
- le relazioni siano rese complesse dalla frammentazione del mondo delle associazioni e dalla pluralità di tipologie di referenti.

Le evidenze sull'effettivo ruolo di PRO/PRE negli *appraisal*, laddove pubblici, finalizzati all'approvazione dei farmaci, alle valutazioni comparative utilizzate per la determinazione del P&R, e, con riferimento all'Italia, della valutazione dell'innovatività, sono invece molto scarse. La limitata disponibilità pubblica di

---

<sup>17</sup> Stafinski T, Glennie J, Young A, Menon D. HTA decision-making for drugs for rare diseases: comparison of processes across countries. *Orphanet journal of rare diseases* 2022;17(1),258. Bouvy JC, Cowie L, Lovett R, et al. Use of patient preference studies in HTA decision making: a NICE perspective. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*. 2020;13,145-149. Staley K, Doherty C. It's not evidence, it's insight: bringing patients' perspectives into health technology appraisal at NICE. *Research Involvement and Engagement*. 2016;2,1-12. Barham L. Public and patient involvement at the UK National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*. 2011;4,1-10.

<sup>18</sup> Single A, Cabrera A, Fifer S, et al. Patient advocacy group involvement in health technology assessments: an observational study. *Research Involvement and Engagement*. 2021;7,1-9. Chen KA, Huang LY, Gau CS. Patient Involvement in the Health Technology Assessment Process in Taiwan. *Frontiers in Medical Technology*. 2022;3,732160. Berglas S, Jutai L, MacKean G, Weeks L. Patients' perspectives can be integrated in health technology assessments: an exploratory analysis of CADTH Common Drug Review. *Research Involvement and Engagement*. 2016;2,1-13.

<sup>19</sup> Jommi C, Bertolani A. Patients' Associations and HTA for medicines: actual and future role in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2018;2018.

documenti di *appraisal* e, soprattutto, di valutazioni ai fini del P&R condizionano ovviamente la presenza di studi in questo ambito (cfr. *infra*).

Un primo paper si è focalizzato sulla valutazione dei farmaci, ai fini della loro approvazione: secondo tale studio i PRO vengono citati nel 48% degli *European Public Assessment Report* (EPAR) pubblicati da EMA dal 1997 al 2022, con una maggiore incidenza per i farmaci orfani (67%). Tale incidenza non sembra poi essere variata sensibilmente nel tempo<sup>20</sup>.

Un secondo paper si è focalizzato sul ruolo di PRO/PRE nel processo di *appraisal* nei Paesi *Central Eastern Europe* (CEE)<sup>21</sup>, analizzando le barriere ad una maggiore partecipazione dei pazienti nei processi di valutazione e fornendo, sulla base di una prioritizzazione di tali barriere, alcune raccomandazioni su come superarle. Tra queste, secondo gli autori del *paper*, assumono particolare rilievo la necessità di includere aspetti sociali, l'esperienza del paziente e la loro prospettiva nelle valutazioni delle tecnologie sanitarie, compreso un migliore accesso alle tecnologie per le popolazioni di pazienti e le famiglie vulnerabili, la risposta ai bisogni individuali del paziente (ad esempio la modalità di somministrazione del trattamento), la qualità di vita del *caregiver* o l'onere finanziario della famiglia.

---

<sup>20</sup> Meregaglia M, Malandrini F, Angelini S, Ciani O. The Assessment of Patient-Reported Outcomes for the Authorisation of Medicines in Europe: A Review of European Public Assessment Reports from 2017 to 2022. *Appl Health Econ Health Policy*. 2023 Nov;21(6):925-935.

<sup>21</sup> Jakab I, Dimitrova M, Houžez F, Bereczky T, Fövényes M, Maravic Z, Belina I, Andriciu C, Tóth K, Piniashko O, Hren R, Gutierrez-Ibarluzea I, Czech M, Tesar T, Niewada M, Lorenzovici L, Kamusheva M, Manova M, Savova A, Mitkova Z, Tachkov K, Németh B, Petykó ZI, Dawoud D, Delnoij D, Knies S, Goettsch W, Kaló Z. Recommendations for patient involvement in health technology assessment in Central and Eastern European countries. *Front Public Health*. 2023 Jul 3;11:1176200.

Un terzo *paper* ha analizzato su un pool molto ristretto (20) di “pagatori” a livello nazionale la percezione del contributo dei PRO nella valutazione dei farmaci oncologici ai fini del rimborso. Gli intervistati hanno evidenziato un potenziale aumento importante di tale contributo in termini prospettici, sottolineando gli elementi chiave affinché gli esiti riportati dai pazienti siano effettivamente presi in considerazione, ovvero<sup>22</sup>:

- la elevata qualità degli studi;
- la validazione psicometrica dei PROM nelle popolazioni *target*;
- la pubblicazione su riviste *peer-reviewed* degli studi.

Un risultato interessante evidenziato in letteratura è che la considerazione di dati sulla HR-QoL è maggiore nei documenti di *assessment / appraisal* (laddove pubblici) dei Paesi Europei dove la HR-QoL viene incorporata nella valutazione dell’entità dei QALY guadagnati finalizzata alla stima del RICE<sup>23</sup>.

Passando ai contesti nazionali, la letteratura menziona che in Inghilterra i PRO possono contribuire a una raccomandazione positiva da parte del NICE<sup>24</sup>, anche se vi è una diffusa percezione di scarsa trasparenza su come tali informazioni siano state

---

<sup>22</sup> Brogan AP, DeMuro C, Barrett AM, D'Alessio D, Bal V, Hogue SL. Payer Perspectives on Patient-Reported Outcomes in Health Care Decision Making: Oncology Examples. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Feb;23(2):125-134. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.2.125. PMID: 28125369; PMCID: PMC10397630.

<sup>23</sup> Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, Meijboom K, Elsada A, Vervölgyi V, d'Andon A, Timoney A, Leufkens HG, De Boer A, Goettsch WG. Relative effectiveness assessments of oncology medicines for pricing and reimbursement decisions in European countries. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1768-75.

<sup>24</sup> Hao Y, Krohe M, Yaworsky A, et al. Clinical trial Patient-reported outcomes data: going beyond the label in oncology. *Clinical therapeutics*. 2016;38(4),811-820.

effettivamente utilizzate<sup>25</sup>. Per l'Italia, uno studio recente mostra come i PRO siano predittori statisticamente significativi per l'ottenimento dello status di "innovatività" dei farmaci: secondo lo stesso studio i PRO vengono citati nel 49% dei documenti di valutazione dell'innovatività, con un'incidenza maggiore nei farmaci valutati poi come innovativi<sup>26</sup>.

Per altri Paesi Europei (Francia, HAS; Germania, G-BA e IQWiG) viene citata la rilevanza dei PRO nella valutazione del valore clinico aggiunto in letteratura grigia e senza evidenze empiriche sul peso degli esiti riportati dai pazienti sulle raccomandazioni finali. Tra i paesi extra-europei, un recente contributo evidenzia come i report dei pazienti siano utilizzati dal CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) per le raccomandazioni di rimborso, ma l'effetto sembra molto limitato in quanto non è stato riscontrato alcun cambiamento significativo nella quota di farmaci raccomandati per il rimborso in relazione ai contributi dei pazienti<sup>27</sup>.

In sintesi, le evidenze sulla effettiva partecipazione dei pazienti e sul ruolo di PRO e PRE nel processo di appraisal e di negoziazione di P&R:

- sono molto limitate. La scarsità delle evidenze può dipendere dal fatto che il processo di valutazione non è sufficientemente trasparente e documentato per rilevare questo impatto. Inoltre nei paesi che hanno adottato una valutazione dei benefici basata sui QALY, l'impatto effettivo di PRO e potenzialmente di PRE

---

<sup>25</sup> Staley K, Doherty C. It's not evidence, it's insight: bringing patients' perspectives into health technology appraisal at NICE. *Research Involvement and Engagement*. 2016;2,1-12. 14. Barham L. Public and patient involvement at the UK National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*. 2011;4,1-10.

<sup>26</sup> Malandrini F, Borroni C, Meregaglia M, Sarra M, Ciani O. Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2023 Feb 9;10:12-17.

<sup>27</sup> Berglas S, Jutai L, MacKean G, Weeks L. Patients' perspectives can be integrated in health technology assessments: an exploratory analysis of CADTH Common Drug Review. *Research Involvement and Engagement*. 2016;2,1-13.

(attraverso gli effetti della convenienza sulle utilità espresse dai pazienti) è di fatto incorporato in questo indicatore;

- mostrano una certa eterogeneità tra paesi, che dipende, tra gli altri aspetti e come già ricordato sopra, dalla circostanza di “forzare” il sistema ad utilizzare tali evidenze (prevedendo l’uso dei QALY);
- indicano che i PRO contano più dei PRE nel P&R. Ciò è in linea con le aspettative, poiché un premio di prezzo è in genere assegnato ai medicinali che forniscono un valore terapeutico aggiunto<sup>28</sup>. Ciò potrebbe dipendere
  - da vincoli di bilancio e dalla conseguente necessità di dare priorità ai medicinali che forniscono un impatto terapeutico, nonostante questa logica non sia mai stata esplicitamente menzionata nei paper,
  - dalla solidità scientifica degli studi di PRE (validità, riproducibilità)
  - dalla difficoltà di raccogliere risorse per tali studi, che non hanno caratteristica di sistematicità, alla presenza di conflitti di interessi in seno alle associazioni di pazienti che possono avere contribuito alla raccolta dei dati<sup>29</sup>.

---

<sup>28</sup> Jommi C, Armeni P, Costa F, Bertolani A, Otto M. Implementation of value-based pricing for medicines. *Clinical therapeutics*. 2020;42(1),15-24. Vogler S, Paris V, Ferrario A, et al. How can pricing and reimbursement policies improve affordable access to medicines? Lessons learned from European countries. *Applied health economics and health policy*. 2017;15,307-321.

<sup>29</sup> Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, Meijboom K, Elsada A, Vervölgyi V, d'Andon A, Timoney A, Leufkens HG, De Boer A, Goettsch WG. Relative effectiveness assessments of oncology medicines for pricing and reimbursement decisions in European countries. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1768-75.

#### 4. PRO e PRE nella negoziazione di P&R nei principali Paesi Europei

Entrando nel merito della negoziazione di P&R, i *framework* valutativi che esprimono la componente di negoziazione collegata al valore (*value for money*), cui si associa poi il fattore “impatto sulla spesa / disponibilità di budget” (sostenibilità) possono essere ricondotti a due macro-categorie (Figura 1):

- una prima categoria utilizza i QALY come indicatore di beneficio incrementale, esprime un giudizio di coerenza tra valore e costo incrementale sulla base del RICE ed utilizza, come criterio *driver* delle decisioni, valori soglia o *range* di valori soglia al RICE (UK tra i principali Paesi Europei);
- una seconda categoria adotta un approccio multicriterio per la definizione di valore, fortemente determinato dal valore terapeutico aggiunto, ed un approccio più o meno discrezionale (valore aggiunto non misurato, valore aggiunto misurato attraverso sistemi di *ranking*, inclusivi della qualità delle prove) alla valutazione di coerenza tra prezzo (e sue conseguenze in termini di costo) e valore (tutti gli altri principali Paesi Europei).

Figura 2: Negoziazione di P&R nei principali Paesi Europei: il flusso decisionale<sup>30</sup>



VTA = Valore Terapeutico Aggiunto; VBP = Value-Based Pricing

Come sopra specificato, il valore terapeutico aggiunto in questo secondo framework rappresenta comunque il *driver* principale del processo valutativo / negoziale. Altre dimensioni (ad esempio, gravità e rarità della malattia) hanno un peso molto variabile ed in genere non specificato. Il valore aggiunto non terapeutico, quale l’impatto sull’accettabilità della terapia o l’impatto organizzativo, a meno di dimostrazioni di un legame specifico con aderenza e di questa con efficacia e, quindi, con valore terapeutico aggiunto, non rappresentano un elemento considerato nella definizione di valore aggiunto ai fini del premio di prezzo. Solo gli effetti di questi domini sui costi a carico del sistema sanitario o dei pazienti / loro *caregiver* (se si adotta una

<sup>30</sup> Adattato da Jommi C, Armeni P, Costa F, Bertolani A, Otto M. Implementation of Value-based Pricing for Medicines. Clin Ther. 2020 Jan;42(1):15-24.

prospettiva più ampia dei costi) hanno un ruolo nella valutazione complessiva dei farmaci. Laddove però tale ruolo non viene tradotto in un reale effetto sulle decisioni - ad esempio, si richiede una valutazione di impatto sulla spesa (*budget impact*) nella prospettiva del sistema sanitario o si consente di produrre evidenze sul RICE nella prospettiva sociale, ma il suo peso sulle decisioni è molto limitato – è come se queste componenti non venissero considerate.

In termini generali, quindi, le dimensioni collegate ai PRE non sono presenti nei modelli di definizione dei prezzi dei farmaci, a meno che non vi siano evidenze che una maggiore preferenza dei pazienti si traduce in una maggiore aderenza e che questo produca una maggiore efficacia.

Anche l'impatto organizzativo favorevole di terapie che sono anche più comode per i pazienti non rappresenta un valore in quanto tale, se non per i suoi effetti sui costi a carico del sistema sanitario. Poiché la prospettiva del sistema sanitario è di fatto più utilizzata dai pagatori, rispetto a quella sociale, non solo nella valutazione di impatto sulla spesa (*budget impact*), ma anche nella stima del RICE, gli effetti economici di somministrazioni meno complesse sulle aziende sanitarie hanno maggiore probabilità di essere incorporate nella valutazione di convenienza comparativa rispetto a quelle sui pazienti.

Tabella 1: Negoziazione P&R nei principali Paesi Europei: un quadro comparativo.

	F	G	I	S	UK
<b>VBP</b>	Orientato da VTA: ranking VTA (ASMR) min per ottenere premio di prezzo pari a III; VTA valutato e pubblicato per tutti i nuovi farmaci / indicazioni	Orientato da VTA: sconto su prezzo in funzione del ranking del VTA	Orientato da VTA, pubblicato come ranking solo per farmaci a richiesta innovatività	Orientato da VTA. No ranking	Orientato da RICE (con range valori-soglia e clausole di flessibilità)
<b>PRO</b>	HR-QoL usato in VTA; QALY usati in ACE	HR-QoL usato in VTA; QALY non usati	HR-QoL usato in VTA; QALY usati in ACE	HR-QoL usato in VTA; QALY usati in ACE	QALY
<b>PRE</b>	Non considerati (solo VTA)	Non considerati (solo VTA)	Non considerati (solo VTA)	Non considerati (solo VTA)	Non considerati (solo QALY)
<b>ACE</b>	Se ASMR > IV e se impatto annuale sulla spesa farmaceutica > 20 milioni di Euro	Non usata (possibile uso frontiera dell'efficienza)	Per tutti i nuovi farmaci / indicazioni	Uso sperimentale nell'ambito di REvalMed-SNS	Sempre
<b>BIA</b>	Integrata a costo-efficacia (BIA>ACE)	Richiesta	Integrata a costo-efficacia (BIA>ACE)	Integrata a costo-efficacia (BIA>ACE)	BIA Test se impatto sulla spesa rilevante (BIA<RICE)
<b>Prospettiva costi ACE</b>	Social Health Insurance (ammessa anche la prospettiva sociale)	Non usata	Tutte (SSN + rilevante)	Tutte (SSN + rilevante)	Personal Social Services
<b>Prospettiva costi BIA</b>	Social Health Insurance	Social Health Insurance	Sistema sanitario (farmaco più rilevante)*	SSN	NHS
<b>Prezzo ad estensione di indicazione</b>	Blended	Blended	Da IPB a Blended	Blended	Blended (formalmente IBP)

ACE = Analisi di Costo-Efficacia; ASMR = *Amélioration du Service Médical Rendu*; BIA = *Budget Impact Analysis*; IPB = *Indication-Based Pricing*.

I PRO vengono invece formalmente considerati in tutti i paesi (Tabella 1), ma il loro utilizzo è:

- più sistematico laddove vi sia la necessità di produrre evidenze sui QALY;
- meno presente laddove, a fronte di approccio multicriterio nella valutazione dei benefici, le *proxy* cliniche vengono spesso considerate con maggiore attenzione rispetto alla HR-QoL, ovvero laddove l'impatto sulla HR-QoL viene "mediato" dagli indicatori di progressione / ricaduta di tipo clinico, anziché considerare direttamente i dati di PRO direttamente raccolti.

Rispetto a questo quadro generale merita un'attenzione particolare il caso delle estensioni di indicazioni.

L'accesso a nuove indicazioni per i farmaci richiede che vengano affrontate tre problematiche nella negoziazione di P&R:

- l'opportunità di differenziare le condizioni di accesso, in relazione al valore che il farmaco ha per ogni indicazione;
- la necessità, avvertita soprattutto dai soggetti pagatori, di ridurre i prezzi (o aumentare gli sconti) per effetto dell'incremento della popolazione target;
- l'impatto che la rinegoziazione dei prezzi ha sul mercato relativo alle indicazioni già approvate.

I modelli di P&R associati ad estensioni di indicazioni possono essere ricondotti a:

- prezzo unico e sconti e/o *Managed Entry Agreement* (MEA) differenziati per indicazione (*Indication-Based Pricing – IBP*);
- prezzo unico come media dei prezzi per indicazione (modello "*blended price*");
- *brand* (e conseguente prezzo) differenziato per indicazione (modello "*brand*").<sup>31</sup>

La letteratura ha in generale evidenziato, come, per quanto più complessi da gestire, i modelli di IBP abbiano il vantaggio:

- di rendere coerente il prezzo con il valore del farmaco nell'indicazione specifica in cui è utilizzato;

---

<sup>31</sup> Di Brino E, Jommi C. Prezzo e rimborso dei farmaci in caso di estensione delle indicazioni: i risultati di una survey sui soci di ISPOR Italy Rome Chapter. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2023 May 2;10:40-45.

- di dare segnali alle imprese sul riconoscimento del valore, indirizzandole ad investire per produrre valore ed ottimizzando quindi gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S);
- di favorire il lancio di estensione di indicazioni, laddove il modello *blended* comporti su tutte le indicazioni esistenti, rinegoziazioni importanti di prezzo (stimate nel 20% in media come incremento di sconto per l'Italia<sup>32</sup>).

L'approccio IBP richiede però la presenza di sistemi adeguati di raccolta dati (*in primis* di tracciatura dell'utilizzo dei farmaci per indicazione) e può generare, a seconda della complessità degli accordi per indicazione, un carico amministrativo importante. È per questo che il modello *blended* è diventata la soluzione più utilizzata a livello internazionale<sup>33</sup> ed in Italia negli anni più recenti, nonostante l'Italia abbia a disposizione i registri farmaci che consentono di tracciare l'uso per indicazione.

In conclusione, si può affermare, da letteratura e modelli adottati nel P&R, che:

- si assiste ad una crescente attenzione ai PRO e, soprattutto in tempi più recenti, ai PRE;
- i PRO sono presi in considerazione a supporto della valutazione di impatto su HR-QoL, ma il loro uso è differente in termini sia di rilevanza attribuita sia di strumenti utilizzati a seconda:
  - della centralità del RICE come *driver* delle scelte e della conseguente necessità di stima dei QALY,

---

<sup>32</sup> Rossini EE, Galeone C, Lucchetti C, Jommi C. From Indication-Based Pricing to Blended Approach: Evidence on the Price and Reimbursement Negotiation in Italy. *Pharmacocon Open*. 2024 Mar;8(2):251-261.

<sup>33</sup> Preckler V, Espín J. The Role of Indication-Based Pricing in Future Pricing and Reimbursement Policies: A Systematic Review. *Value Health* 2022; 25(4): 666-75

- della rilevanza dei PROM rispetto ad indicatori clinici che catturano indirettamente l'effetto sulla HR-QoL dei pazienti;
- i PRE non sono considerati in negoziazioni di prezzo (e, quindi, nella definizione di un premio di prezzo) a meno che:
  - come indicatore di valore, non siano accompagnati da evidenze di impatto sull'aderenza alla terapia associata ad un effetto sull'efficacia,
  - non siano 'valorizzati' indirettamente dai costi evitati dal sistema sanitario, per gli effetti che terapie più accettabili per i pazienti hanno anche sulle aziende sanitarie, in termini organizzativi e/o di gestione del percorso del paziente stesso;
  - non siano tradotti in costi evitati per il paziente stesso, che richiede l'adozione della prospettiva sociale nella valutazione dei costi,
- vi sia una tendenza a adottare un modello *blended* nella estensione di indicazioni e di valutazione critica dei MEA;
- non vi sono invece evidenze su quanto i PRE possano impattare sulle scelte di acquisto, una volta che farmaco/indicazione abbiano avuto la rimborsabilità a livello nazionale. Poiché la qualità è una componente essenziale nei processi di acquisto, è ipotizzabile che l'esperienza dei pazienti (oltre che l'impatto organizzativo) rappresenti un elemento fondamentale di differenziazione e valorizzazione in tale contesto.

## 5. Raccomandazioni su uso PRO e PRE per accesso dei farmaci in Italia

Sulla base di quanto emerso dalle evidenze di letteratura e dall'esperienza comparativa dei diversi paesi, si condividono alcune raccomandazioni sull'uso di PRO e PRE nel contesto della valutazione, negoziazione di P&R e accesso a livello regionale dei farmaci.

La prima raccomandazione è di aumentare la considerazione di PRO e PRE nella valutazione del valore dei farmaci, senza scardinare un sistema che distingue chiaramente tra:

- PRO con un ruolo nella determinazione del bisogno terapeutico e del valore terapeutico aggiunto e, quindi, nell'*appraisal* di innovatività e nella negoziazione di P&R e
- PRE che non sono un *driver* né dell'innovatività né di un eventuale premio di prezzo, salvo quanto specificato sotto rispetto ad un potenziale incremento di aderenza e persistenza al trattamento e di MEA collegati al contratto di P&R.

La seconda raccomandazione è che su entrambi vi sia uno sforzo nel raccogliere evidenze robuste (fornite in fase di accesso e, eventualmente, in fase post-marketing), riconoscendo che, poiché la raccolta di tali evidenze comporta un importante investimento, vi sia poi a valle un effettivo riconoscimento nel momento in cui si effettua una valutazione delle evidenze esistenti

La terza è di ripensare, in termini generali, all'uso di accordi di rimborso gestito (MEA) ed un ritorno a modelli di IBP.

Il ritorno a MEA selettivi non è rilevante solo per la gestione delle incertezze sugli esiti terapeutici e sull'impatto sulla spesa, ma anche per l'opportunità che tali accordi forniscono di tradurre ipotesi di impatto di una terapia più accettabile per i pazienti in dati effettivi di maggiore aderenza e persistenza al trattamento. In questo senso l'approccio da utilizzare sarebbe più basato su modelli di *Coverage with Evidence Development* (CED) con raccolta di dati e verifica, ad un termine prestabilito in contratto di massimo due anni, delle attese di incremento di aderenza e persistenza ed effetto su efficacia. In altri termini si potrebbe ipotizzare un lieve premio di prezzo sulla base della presunzione di un effetto su aderenza e persistenza al trattamento e, quindi, su efficacia del farmaco, presunzione generata da una maggiore accettabilità della terapia, con successiva conferma a massimo tre anni sulla base di dati *real-world* concordati.

L'IBP consente di ancorare effettivamente il prezzo al valore per indicazione, evitando ripercussioni su tutto il "portafoglio" indicazioni, particolarmente critiche quando il prezzo *blended* è già basso.

Con riferimento allo status di innovatività, il suggerimento è di non scardinare l'attuale assetto regolatorio che prevede che: (i) lo status di innovatività venga riconosciuto sulla base di una valutazione del bisogno insoddisfatto, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle prove; (ii) l'innovatività piena porti, tra gli altri vantaggi, all'accesso ad un fondo dedicato ed alla immediata disponibilità a livello regionale dei corrispondenti farmaci/indicazioni; (iii) la qualità di vita, in quanto componente del valore terapeutico, sia un elemento che può portare al riconoscimento dell'innovatività; (iv) la maggiore accettabilità di una nuova terapia

non possa rappresentare un elemento per ottenere lo status di innovatività piena, ma solo eventualmente potenziale laddove sia possibile presumere un aumento di aderenza con impatto sull'efficacia. Tale presunzione, verificata poi con dati *real world* su MEA concordati, potrebbe determinare non solo la conferma del premio di prezzo (cfr. supra) ma anche l'innovatività, purché vi siano chiare evidenze di efficacia del farmaco.

Rispetto al P&R è importante aumentare la rilevanza e rendere più esplicito il ruolo dei PRO nella misurazione del valore terapeutico aggiunto. Come sopra specificato i PRE possono supportare la richiesta di un lieve premio di prezzo solo nel caso di presunzione di un aumento di efficacia per effetto di una maggiore aderenza / persistenza al trattamento dovuta ad una terapia più accettabile per i pazienti, cui deve essere collegato un MEA, possibilmente del tipo CED e di durata massima di tre anni, per la verifica di tali effetti nella pratica clinica.

In questo senso, si suggerisce di modificare il DM 8/2/19, con le specifiche segnalate in rosso "Qualora per il medicinale in esame non sia dimostrato, attraverso evidenze di comprovata qualità, alcun vantaggio terapeutico aggiuntivo rispetto a prodotti già disponibili, **dimostrato anche da evidenze su esiti segnalati dai pazienti e riferiti alla qualità della vita degli stessi**, ovvero che sia efficace e sicuro nella misura pari ad altri prodotti già disponibili, l'azienda dovrà fornire ulteriori elementi di interesse, in termini di vantaggio economico per il Servizio sanitario nazionale, quali elementi costitutivi dell'accordo negoziale. **Nella definizione di tali elementi si terrà conto di evidenze di comprovata qualità su aspetti differenziali (quali diverse formulazioni e**

modalità di somministrazione) del medicinale che impattano su aspetti organizzativi e sull'accettabilità del medicinale stesso per il paziente. Solo nel caso in cui tali elementi differenziali facciano presumere una maggiore efficacia e/o sicurezza, può essere concordato per il medicinale un prezzo superiore alle alternative terapeutiche, con l'obbligo di avvio di una raccolta dati post marketing concordata tra AIFA ed impresa titolare della AIC sulla base di un accordo di durata prestabilita non superiore a tre anni, al termine dei quali il premio di prezzo potrà essere confermato o meno sulla base dei dati raccolti. Ai fini della determinazione del premio di prezzo iniziale potranno essere considerati anche dati già raccolti di pratica clinica in altri Paesi, verificata la trasferibilità al contesto italiano”.

Sempre con riferimento a PRE e dominio organizzativo è importante:

- creare una nuova sezione nel dossier di P&R dedicata alle prove sulla PRE, specificando i metodi utilizzati per enucleare le preferenze dei pazienti;
- estendere la Sezione A.5, dedicata all'impatto organizzativo, specificando le modalità utilizzate per elaborare tale impatto.

È utile poi estendere il *ranking* del bisogno insoddisfatto e del valore terapeutico aggiunto (e la sua pubblicazione), comprensivo di PRO, a tutti i nuovi farmaci/indicazioni, ai fini di una maggiore riproducibilità delle decisioni di premio di prezzo in relazione al vantaggio terapeutico.

Un ulteriore elemento importante è il riconoscimento del valore nei contesti regionali e locali. La migliore accettabilità della terapia ed un impatto organizzativo positivo

sono, come sopra già esplicitato, elementi costitutivi importanti del valore differenziale. Tale valore differenziale viene riconosciuto, sulla base delle proposte sopra suggerite, come innovatività potenziale e/o premio di prezzo solo se vi è una presunzione di importante incremento di aderenza / persistenza al trattamento con effetti su efficacia, da dimostrare mediante MEA.

È invece importante che la migliore accettabilità per i pazienti, supportata da evidenze robuste, possa essere elemento costitutivo della componente qualità del prodotto nell'ambito delle procedure di acquisto, garantendo quindi che (i) la premialità eventuale di cui sopra (leggero premio di prezzo) non venga poi ad essere inficiata da approcci competitivi a livello locale; (ii) in ogni caso il valore generato da una maggiore accettabilità sia considerato come componente della qualità nella gestione di gare.

## 6. Acronimi

ACE	Analisi di Costo-Efficacia
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco AIFA
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BIA	Budget Impact Analysis
DCE	Discrete Choice Experiment
CED	Coverage with Evidence Development
CEE	Central Eastern Europe
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPF	European Patients Forum
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
HR-QoL	Health-Related Quality of Life
IPB	Indication-Based Pricing
HTA	Health Technology Assessment
MEA	Managed Entry Agreement
P&R	Prezzo e Rimborso
PRE	Patient-Reported Experience
PREM	Patient-Reported Experience Measure
PRO	Patient-Reported Outcome
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
QALY	Quality Adjusted Life Years
R&S	Ricerca e Sviluppo
SOC	Patient and Social Aspect
VAM	Value Added Medicines
VBP	Value-Based Pricing
VTA	Valore Terapeutico Aggiunto