

Sistemi di HTA In Europa

Introduzione

La valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment, HTA) è un processo multidisciplinare che riassume le informazioni riguardanti gli aspetti di carattere medico, sociale, economico ed etico relativi all'utilizzo di una tecnologia sanitaria in maniera sistematica, trasparente, imparziale e affidabile. Il suo scopo è quello di fornire informazioni per lo sviluppo di politiche sanitarie sicure ed efficaci che siano centrate sul paziente e cerchino di ottenere il massimo valore. Malgrado i suoi obiettivi legati alle politiche, il processo di HTA deve sempre fondarsi saldamente sulla ricerca e il metodo scientifico.

Quando si considera la HTA nell'ambito dei prodotti medicinali, è utile sapere in che modo vengono autorizzati i farmaci e avere una conoscenza basilare del ciclo di vita di un prodotto, come pure dei processi che conducono a un'autorizzazione all'immissione in commercio (Market Authorization, MA). È utile inoltre sapere in che modo si inserisce la HTA nei piani di copertura assicurativa o di rimborso, in funzione del paese. L'azienda farmaceutica è tenuta a condurre studi clinici randomizzati di elevata qualità e presentare un fascicolo di domanda all'autorità di regolamentazione competente. Una volta che al prodotto viene riconosciuta un'autorizzazione all'immissione in commercio, sulla base di sicurezza, qualità ed efficacia, il prodotto può essere immesso sul mercato (può essere venduto). Per garantire un vasto accesso ai trattamenti necessari per i pazienti, spesso è necessario che il prodotto sia coperto da un'assicurazione o dal sistema sanitario nazionale. Ciò significa che il prodotto può essere inserito nell'apposito elenco nazionale dei farmaci rimborsati, oppure nella

copertura assicurativa.

Allo stesso tempo, questi pagatori istituzionali devono gestire l'accesso a trattamenti innovativi nell'ambito di un budget limitato. In ragione di tali limiti, i pagatori vogliono essere certi che stanno sostenendo un esborso per nuove tecnologie che offrono miglioramenti effettivi in termini di risultati per il paziente. È a questo punto che entra in gioco la HTA, in quanto il suo ruolo fondamentale è quello di determinare il valore terapeutico aggiunto della nuova tecnologia (in termini di risultati sanitari per i pazienti) rispetto agli standard di cura del momento.

Come punto di partenza, è utile conoscere le organizzazioni che rivestono il ruolo principale in questo processo. In Europa, sono vari gli organismi responsabili della valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) farmaceutiche e non farmaceutiche. La struttura, il funzionamento, il mandato e gli approcci di questi organismi variano in funzione dei diversi sistemi sanitari e delle differenti strutture politiche in cui operano.

Tra gli esempi degli organismi di HTA per la valutazione farmaceutica in Europa vi sono:

- Francia – Haute Autorité de Santé (HAS) – <http://www.has-sante.fr>
- Germania – Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) – <https://www.g-ba.de/>
- Scozia – Scottish Medicines Consortium (SMC) – scottishmedicines.org.uk/Home
- Svezia – Tandvårds Och Läkemedelsförmånsverket (TLV) – tlv.se/In-English/in-english/

Occorre sottolineare che in Germania la componente valutativa dell'HTA viene seguita dall'istituto IQWiG (istituto per la qualità e l'efficacia nell'assistenza sanitaria), mentre la componente estimativa e il processo decisionale sono

responsabilità della GBA. È necessario inoltre tenere conto del fatto che in alcuni paesi europei l'organismo di HTA conduce anche le valutazioni di interventi non farmacologici come i dispositivi, le procedure chirurgiche e (in alcuni casi) gli interventi della sanità pubblica. Questi includono:

- Norvegia – NOKC (The Norwegian Knowledge Centre, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten) – <https://www.fhi.no/en/>
- Svezia – SBU (Agenzia svedese per la valutazione della tecnologia sanitaria e dei servizi sociali) – <http://www.sbu.se/en/>

Esistono due componenti principali della HTA: la valutazione e la stima.

In alcuni paesi, le funzioni di valutazione e stima di una HTA possono essere svolte da organismi differenti.

- Un organismo può dedicarsi alla funzione di valutazione, sintetizzando le evidenze presentate o riesaminandole in forma critica.
- Un altro organismo può dedicarsi alla funzione estimativa, considerando la valutazione alla luce di fattori di più ampia portata relativi al contesto locale. Entrambi poi possono fornire consulenza o raccomandazioni.

HTA: la valutazione

I processi di HTA riguardanti il farmaco iniziano tipicamente con la presentazione da parte di un'azienda del fascicolo contenente le informazioni pertinenti a un organismo di HTA. Per interventi diversi da quelli che riguardano i farmaci, gli organismi di HTA di solito effettuano una revisione sistematica delle informazioni pubblicate. Di regola, questo fascicolo include le evidenze dettagliate relative alla

sicurezza e all'efficacia della nuova tecnologia, come pure il "vantaggio clinico aggiunto", in altre parole un confronto tra l'efficacia clinica del nuovo prodotto e lo standard di cura esistente (il comparatore).

Alcuni sistemi di HTA in Europa stimano anche l'impatto che può generare il nuovo prodotto sul budget del sistema sanitario (una valutazione dell'impatto budgetario) o l'efficacia del farmaco rispetto ai suoi costi sul sistema (ad esempio, un'analisi costo-efficacia o una valutazione economica). Non tutti i sistemi in Europa riconoscono la stessa importanza all'analisi costo-efficacia, ma tutti si concentrano sul beneficio clinico aggiunto.

I componenti più comuni di un fascicolo di domanda, anche detto "presentazione", sono elencati di seguito: si sottolinea che alcuni di questi componenti hanno un carattere più quantitativo rispetto ad altri. Determinati aspetti legati all'equità, alla legalità e alla salute pubblica possono essere più qualitativi e quindi possono essere inclusi nella parte estimativa della HTA, piuttosto che in quella valutativa.

- **Popolazione di pazienti target:** la popolazione specifica da prendere in considerazione per la copertura (determinata dall'indicazione completa per la quale è stata ottenuta la licenza o un sottogruppo che ne fa parte).
- **Onere della malattia:** noto anche come "esigenza insoddisfatta" o "esigenza terapeutica". Può essere una misura del numero di persone affette da una particolare malattia per le quali i trattamenti esistenti sono inadeguati. Può includere il numero di nuove diagnosi di una malattia, o i costi a carico della società o di un governo che rappresentano le persone interessate. Può anche includere aspetti maggiormente qualitativi riguardanti l'onere della malattia e i trattamenti al momento disponibili per i pazienti.

- **Descrizione del farmaco:** una descrizione del farmaco, come funziona, il metodo di somministrazione (per es., iniezione, compressa), dove viene somministrato ai pazienti (per es., in una struttura ospedaliera, in una comunità, al pronto soccorso o a domicilio), con quale frequenza e il relativo utilizzo adeguato nella terapia insieme ad altri interventi e farmaci.
- **Efficacia clinica:** in medicina l'efficacia clinica indica un effetto terapeutico positivo. Se ne viene stabilita l'efficacia, è probabile che un intervento sia almeno altrettanto buono quanto gli altri interventi disponibili con cui è stato confrontato. Per quanto riguarda i termini efficacia sperimentale ed efficacia reale, l'efficacia sperimentale misura il grado di funzionamento di un trattamento in studi clinici o di laboratorio, mentre l'efficacia nel contesto reale si riferisce al funzionamento del trattamento nella pratica medica.
- **Efficacia relativa:** si tratta della portata degli effetti benefici di un intervento rispetto a quelli negativi, in circostanze ideali, rispetto a uno o più interventi alternativi.
- **Efficacia clinica:** l'efficacia clinica è una misura che valuta il funzionamento di un particolare trattamento nella pratica medica. Dipende dall'applicazione delle migliori conoscenze derivanti dalla ricerca, dall'esperienza clinica e dalle preferenze del paziente.
- **Efficacia clinica relativa:** può essere definita come la portata degli effetti benefici di un intervento rispetto a quelli negativi, in rapporto a uno o più interventi alternativi per il conseguimento del risultato auspicato quando fornito nelle circostanze abituali della pratica sanitaria.
- **Valutazione economica e rapporto costo-efficacia:** nel contesto della farmacoeconomia, il rapporto costo-efficacia viene studiato tramite l'osservazione dei risultati di diversi interventi misurando un singolo

esito, di solito in unità "naturali" (ad esempio, gli anni-vita guadagnati, le morti e gli attacchi cardiaci evitati o i casi individuati). Interventi alternativi vengono poi confrontati in termini di costi per unità (naturale) di efficacia al fine di stabilire se hanno un buon rapporto costi-benefici. Questo aiuta i responsabili decisionali a decidere in che modo allocare le limitate risorse sanitarie. Il rapporto costo-efficacia, tuttavia, è solo uno di vari criteri che devono essere utilizzati per decidere se rendere disponibili o meno determinati interventi. Altre questioni, come l'equità, le esigenze, l'impatto sulla vita lavorativa e le priorità del paziente, devono anch'esse rientrare nella valutazione economica.

- **Impatto budgetario:** i costi su un arco temporale specifico, relativi a un determinato budget sanitario, piuttosto che al budget globale di un paese. Questo presuppone che vi siano dati epidemiologici e protocolli di trattamento solidi, oltre all'assorbimento e al dislocamento dei trattamenti attuali.
- **Caratteristiche innovative:** una valutazione dei potenziali vantaggi dell'utilizzo del farmaco oltre al vantaggio clinico aggiunto (come ad esempio la convenienza per i pazienti offerta da una modalità di somministrazione differente, come pure altre caratteristiche che possono migliorare l'aderenza alla terapia con conseguenti miglioramenti dei risultati clinici e/o della qualità della vita).
- **Disponibilità di alternative terapeutiche:** una descrizione delle alternative disponibili per trattare la malattia. Si può trattare o meno di un altro farmaco.
- **Considerazioni relative all'equità:** una valutazione di come l'adozione di nuove terapie potrebbe ripercuotersi sulle misure di imparzialità nell'ambito del sistema sanitario. Per esempio, la terapia porterà maggiori benefici alle persone socialmente o economicamente svantaggiate?

- **Impatto sulla salute pubblica:** un esame di come la nuova terapia potrebbe produrre un maggiore impatto sulla salute pubblica. Ad esempio, una nuova terapia per il trattamento dell'HIV/AIDS può ridurre il tasso di trasmissione dell'HIV nell'ambito di una comunità.

La maggior parte degli organismi di HTA ha elaborato delle linee guida per le aziende al fine di rendere coerente questo processo e creare confronti imparziali. In ogni caso, le linee guida variano da paese a paese e possono essere disponibili sui siti Web della maggior parte degli organismi di HTA, inoltre possono essere utili per spiegare in che modo vengono assunte le decisioni in merito ai nuovi farmaci.

I fascicoli vengono esaminati dagli organismi di HTA direttamente o attraverso collaboratori del mondo accademico. Alcuni organismi di HTA conducono revisioni indipendenti delle prove cliniche ed economiche al fine di ridurre i conflitti di interesse.

HTA: la stima

Dato che il processo decisionale relativo al rimborso di una nuova tecnologia sanitaria può essere controverso, l'approccio migliore è quello di separare la valutazione delle evidenze dalla stima e dal processo decisionale. Tipicamente, gli organismi che si occupano della stima fondano le proprie raccomandazioni sul risultato della valutazione delle evidenze, come pure su altri elementi, come le politiche sanitarie locali, i valori e la testimonianza dei pazienti.

In linea generale, i processi di HTA portano alla decisione di inserire o non inserire in elenco la nuova tecnologia per il rimborso nell'ambito di un sistema assicurativo (l'elenco include prodotti medicinali rimborsabili nel quadro di un regime pubblico di assicurazione malattia), ovvero di raccomandarlo per l'uso nell'ambito del servizio sanitario nazionale garantito dal gettito delle imposte. Si può optare a

favore dell'inserimento in un elenco o della raccomandazione per l'uso del farmaco in condizioni limitate (ad esempio per una popolazione più piccola di pazienti affetti da malattie più gravi).

Il processo volto a stabilire se un intervento ridurrà l'incidenza degli attacchi cardiaci, provocherà effetti collaterali significativi o incrementerà i costi richiede l'applicazione di criteri adeguati per stabilire la validità delle evidenze. Nelle evidenze vi sono sempre alcune incertezze. Chiaramente, il ricorso a un serio giudizio scientifico, come pure ad approcci coerenti e trasparenti che portino a decisioni difendibili, è nel migliore interesse di qualsiasi organismo di HTA. Data la natura multidisciplinare della HTA, è necessario adottare gli approcci ottimali in ambito epidemiologico, sociologico, economico, etico, legale e così via, per effettuare le diverse analisi.

L'adozione di una decisione, tuttavia, richiede la cognizione di ciò che ha valore per la società e i pazienti. È una buona decisione ridurre l'incidenza degli attacchi di cuore? A quale costo?

Gli approcci ottimali alle stime implicano molteplici prospettive e quindi non possono essere intrapresi in maniera soddisfacente da un'unica persona. Per questa ragione, viene costituito un comitato che si avvale di un processo esplicito e trasparente per arrivare alla raccomandazione. Questo processo viene chiamato spesso stima deliberativa. La maggior parte degli organismi di HTA riconosce grande importanza alla portata del miglioramento, nonché all'incisività delle evidenze a sostegno dello stesso, in termini di risultati sanitari per i pazienti, osservati in studi clinici ben progettati, con comparatori adeguati.

Il successivo aspetto di grande rilievo spesso è costituito da una o più osservazioni di carattere economico. Quasi tutte le

agenzie di HTA considerano l'impatto budgetario (la somma totale che in ragione dell'utilizzo del nuovo farmaco andrà ad aggiungersi al budget del sistema sanitario nell'arco di un determinato periodo). Questa deve essere una cifra di bilancio netta: deve quindi dedurre i risparmi che possono generarsi altrove nell'ambito del sistema sanitario a seguito dei benefici associati al nuovo farmaco (ad esempio, un minor numero di ricoveri causati da eventi avversi gravi). È necessario che sia garantita la neutralità della struttura del comitato: in altre parole, i membri del comitato devono formalmente dichiarare qualsiasi possibile conflitto di interesse o rinunciare alla propria partecipazione.

Alcuni organismi di HTA hanno adottato un quadro etico che consente a un più vasto gruppo di stakeholder di effettuare la revisione delle loro raccomandazioni. Ciò permette di appellarsi ad aziende, medici e pazienti che possono essere ingiustamente colpiti da una raccomandazione falsata, distorta o imprecisa.

Di rado gli organismi di HTA sollecitano il parere dei pazienti riguardo agli aspetti problematici posti dal processo decisionale al momento di definire le priorità in ambito sanitario. Ad esempio, nel Regno Unito NICE conta su un Consiglio dei cittadini che si avvale di una giuria composta da cittadini per fornire giudizi di valore sociale che possano fornire informazioni ai comitati responsabili delle stime di NICE. L'elenco riportato di seguito indica nel dettaglio alcune delle problematiche in merito alle quali si è espresso il Consiglio dei cittadini.

Argomenti presi in esame dal consiglio dei cittadini di NICE

Anno	Argomento
2002	Esigenza clinica
2003	Età e rapporto costo-efficacia
2004	Farmaci ultra-orfani e rapporto costo-efficacia

Anno	Argomento
2005	Misure per la salute pubblica obbligatorie
2006	Utilizzo della regola del salvataggio
2007	Sicurezza del paziente e rapporto costo-efficacia
2008	Scostamento dalla soglia di rapporto incrementale di costo-efficacia
2009	Innovazione
2010	Miglioramento sanitario e incentivi finanziari
2011	Sconto di costi e benefici
2012	Valori di assistenza sociale

In alcuni casi, i risultati del processo di HTA saranno legati alle trattative sul prezzo. La trattativa sul prezzo rappresenta un meccanismo adottato dai governi per offrire accesso a nuove terapie (vale a dire trovare un modo per non dire di "no"). Tra le altre variabili vi sono le restrizioni riguardanti chi potrà ricevere il trattamento nell'ambito dei meccanismi di rimborso.

Oltre le raccomandazioni

Le raccomandazioni in merito alla possibilità di mettere o meno a disposizione un farmaco nell'ambito di un sistema sanitario possono essere considerate troppo rigide e prive di flessibilità da quanti hanno necessità di accedere a nuove terapie. Dato che generalmente queste sono raccomandazioni incentrate sulla popolazione, non possono fare eccezioni a livello individuale. Piuttosto che una raccomandazione assoluta in senso affermativo o negativo, il processo di HTA ha attuato altri meccanismi che possono risultare più utili.

- **Copertura con lo sviluppo di prova (Coverage with evidence development, CED):** Questa opzione può essere sviluppata per consentire l'accesso a un nuovo farmaco promettente che, al momento, non presenta sufficienti

dati a supporto dell'efficacia clinica o del rapporto costo-efficacia. In queste circostanze, l'HTA può raccomandare l'utilizzo del farmaco, purché si proceda a una raccolta formale delle evidenze per sciogliere i dubbi in corso d'uso, per esempio in un registro. In alternativa, potrebbero esserci studi clinici in corso richiesti dalle autorità normative che genereranno ulteriori evidenze in futuro.

- **Determinazione del prezzo:** il prezzo della tecnologia sanitaria può provocare effetti diretti sull'accesso a tale tecnologia da parte di fornitori e pazienti. In alcune occasioni, i pagatori possono negoziare con l'azienda per ottenere un prezzo basato sul valore percepito della tecnologia sanitaria, specialmente quando questa risulta utile in determinati casi ma non in altri. Questo approccio garantisce che i fornitori e i pazienti che hanno necessità di una determinata tecnologia possano accedervi. Gli organismi di HTA possono essere coinvolti o meno in questo processo. Tuttavia, la determinazione del prezzo basata sul valore presenta alcuni problemi, in quanto è difficile garantire che vengano adeguatamente considerati tutti gli aspetti del valore di una tecnologia sanitaria. Per esempio, i risultati degli studi clinici a breve termine potrebbero non evidenziare quelle caratteristiche di prodotto che rivestono importanza per il paziente, quali la praticità della posologia o le modalità di somministrazione meno invasive.
- **Aiuti decisionali e linee guida cliniche:** l'HTA può indicare che il farmaco ha un valore superiore quando viene utilizzato in un gruppo specifico di pazienti o in una sequenza particolare successivamente ad altre opzioni di trattamento. Per ottimizzare il valore, il pagatore può decidere di rimborsare la medicina insieme a linee guida specifiche (per chi effettua la prescrizione) o specifici aiuti decisionali (per i pazienti e i medici). Gli aiuti decisionali sono

strumenti che consentono a medici e pazienti di utilizzare le evidenze per elaborare una decisione personale. Aiutano i pazienti a scegliere tra due trattamenti che presentano determinati rischi e benefici. Consentono loro di svolgere conversazioni informate con i propri medici curanti su ciò a cui riconoscono maggiore valore, come pure di determinare quale sia l'opzione migliore, nel loro caso.¹

- **Budget e determinazione delle priorità del sistema sanitario:** i metodi si sono evoluti e utilizzano le informazioni di HTA per determinare quali servizi dovrebbero essere pagati (per es., determinare quali servizi dovrebbero essere inclusi nella copertura sanitaria universale). Cioè, occorre determinare quale sia la combinazione ottimale che offra valore e sia sostenibile per il pagatore.²

Reti HTA

Molte organizzazioni HTA in Europa sono collegate tra loro per mezzo della European Union Network of HTA organisations (EUnetHTA) costituitasi nel 2004. La EUnetHTA lavora in stretta collaborazione con la Commissione Europea, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e le organizzazioni degli stakeholder che rappresentano i pazienti/consumatori, l'industria, i finanziatori (assicurazione sanitaria obbligatoria) e gli operatori sanitari. L'EUnetHTA è impegnata a elaborare i metodi, gli standard e i processi della rete HTA in Europa (HTA Network).

La rete degli organismi HTA promuove buone prassi e buoni metodi per il processo di HTA in risposta all'alto livello di diversità di metodi, prassi e risultati di tale processo in Europa, nonché dell'elevato livello di duplicazione dell'impegno necessario. Inoltre, ha come obiettivo quello di facilitare un utilizzo efficiente delle risorse di HTA, in

Europa. Le attività chiave attualmente intraprese da EUnetHTA per la Rete HTA comprendono lo sviluppo di linee guida metodologiche per il processo HTA e il pilotaggio delle valutazioni congiunte della relativa efficacia. Tali attività contribuiranno a ridurre il carico di lavoro a livello nazionale, come pure, a livello di singolo Stato Membro, renderanno più semplice per gli organismi di HTA effettuare quelle ulteriori analisi e concludere quel processo decisionale che sono specifici per il proprio sistema sanitario.

Ulteriori risorse

1. Health Technology Assessment Network. Estratto il 6 gennaio 2016, da https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/network
2. EUnetHTA: <http://www.eunetha.eu/> (Estratto il 6 gennaio 2016)
3. Opportunities for patients to be involved with EUnetHTA: <http://www.eunetha.eu/> (Estratto il 6 gennaio 2016).
4. Sorenson, C., Drummond, M., and Panos, K. (2008). *Ensuring value for money in health care: The role of health technology assessment in the European Union*. Copenhagen: Organizzazione mondiale della sanità Estratto il 6 gennaio 2016 da http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/98291/E91271.pdf
5. Velasco Garrido, M., Kristensen, F.B., Nielsen, C.P, and Busse, R. (2008). *Health technology assessment and health policy-making in Europe: Current status, challenges and potential*. Copenhagen: Organizzazione mondiale della sanità Estratto il 6 gennaio 2016 da http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/90426/E91922.pdf
6. Kleinjen, S., George, E., Goulden, S., et al. (2012). "Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals:

similarities and differences in 29 jurisdictions." *Value Health*, (15), 954-960. Estratto il 6 gennaio 2016 da [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01609-9/pdf](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01609-9/pdf)

7. Rawlins, M. (2014). "Evidence, values, and decision-making." *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, (30), 233-238.

Riferimenti bibliografici

1. Ottawa Hospital Research Institute (2014). *Patient Decision Aids: Implementation Toolkit*. Retrieved 6 January, 2016, from <http://decisionaid.ohri.ca/implement.html>
2. Bandolier (2007). *Programme budgeting and marginal analysis*. Retrieved 6 January, 2016, from <http://www.bandolier.org.uk/booth/glossary/PBMA.html>

A2-6.05-v1.1