

---

# **LINEE GUIDA PER LA COMPILAZIONE DEL DOSSIER DI UN MEDICINALE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ E DEL PREZZO A CARICO DEL SSN**

AGGIORNAMENTO DEL 23/12/25 A SUPPORTO DELL' *HEALTH  
TECHNOLOGY ASSESSMENT*

Un focus a cura di



# Aggiornamento Linee Guida per la compilazione del dossier di un medicinale ai fini della rimborsabilità e del prezzo a carico del SSN



Fornire un **framework** completo per la valutazione, o **Health Technology Assessment (HTA)**, di un medicinale, allo scopo di **supportare decisioni informate in merito alla sua rimborsabilità e al suo prezzo a carico del SSN**. Le Linee Guida supportano la predisposizione del Dossier per la valutazione dell'introduzione del medicinale a carico del SSN, in coerenza con le dimensioni chiave dell'HTA (efficacia clinica, sicurezza, impatto economico, sociale e organizzativo)



Il mutato quadro normativo ha reso necessario un aggiornamento delle Linee Guida alla luce di quanto stabilito da

- **Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, che modifica la direttiva 2011/24/UE**
- **Regolamenti di esecuzione (o *Implementing Acts*) adottati dalla Commissione Europea**
- **Linee guida tecniche e procedurali adottate dal *Coordination Group* di HTA**



Questa versione delle Linee Guida tiene altresì conto delle

- **Modifiche intervenute ai sensi del decreto-legge 8 novembre 2022, n. 169, coordinato con la legge di conversione 16 dicembre 2022, n. 196 che, ha soppresso la CTS e il CPR, attribuendone le relative funzioni alla CSE**
- **Modifiche intervenute con la determina n. Pres/966/2025 con cui l'AIFA ha individuato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e degli agenti antifettivi per infezioni da germi multiresistenti che accedono alle risorse del Fondo Farmaci Innovativi**

# Aggiornamento Linee Guida per la compilazione del dossier di un medicinale ai fini della rimborsabilità e del prezzo a carico del SSN



- Le nuove Linee Guida si riferiscono alle **procedure ordinarie di richiesta della rimborsabilità e del prezzo di un medicinale afferente alle tipologie negoziali da TN-1 a TN-7**, descritte in dettaglio nel documento allegato alla Determinazione
- **Per le procedure c.d. semplificate (TN-8), la descrizione dei requisiti necessari per la sottomissione del Dossier è rimandata a uno specifico documento che sarà pubblicato sul portale istituzionale dell'AIFA**



Le “Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto dell’*Health Technology Assessment* di un medicinale ai fini della rimborsabilità e del prezzo a carico del Servizio Sanitario Nazionale” diventeranno operative **dalla data del 01/04/2026** allo scopo di fornire alle aziende farmaceutiche un congruo periodo di adeguamento ai nuovi adempimenti richiesti per la compilazione della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale

# Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (1/2)

Il Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (di seguito REG-HTA), **entrato in vigore il 12 gennaio 2022 e applicato dal 12 gennaio 2025** produce implicazioni di vasta portata tanto per le agenzie nazionali di HTA dei diversi Stati membri dell'UE, quanto per tutti gli stakeholder coinvolti. Il REG-HTA mira, più in dettaglio, a conseguire un elevato livello di protezione della salute dei pazienti e degli utilizzatori di tecnologie sanitarie - garantendo al contempo il buon funzionamento del mercato interno in relazione alle tecnologie sanitarie (medicinali, dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro) - attraverso **l'istituzione di un quadro procedurale e di sostegno agli Stati membri per la cooperazione di HTA a livello dell'Unione e mediante la definizione di norme e metodologie comuni per la valutazione clinica congiunta (Joint Clinical Assessment – JCA) delle tecnologie sanitarie.**

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

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

Tra le misure e gli strumenti previsti dal REG-HTA viene introdotto un meccanismo di presentazione e trasmissione unico che prevede che le informazioni, i dati, le analisi e le altre evidenze necessari per il JCA siano trasmessi dallo sviluppatore una sola volta e a livello dell'Unione. Questo meccanismo ha la finalità di rimuovere eventuali difficoltà per gli sviluppatori di tecnologie sanitarie nel presentare le informazioni richieste nei diversi Stati membri, anche con differenti modalità e in momenti diversi, limitando, quindi, la duplicazione delle trasmissioni e il conseguente onere amministrativo, con particolare riguardo alle imprese più piccole. Inoltre, le misure introdotte hanno lo scopo di ridurre le potenziali distorsioni di accesso al mercato, la mancata prevedibilità del contesto imprenditoriale, i costi elevati e, nel lungo periodo, potenziali effetti negativi sull'innovazione.

# Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (2/2)

## Governance

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

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

## Ambito di applicazione del JCA e applicazione graduale

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

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

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

- dal 12 gennaio 2025 **medicinali oncologici contenenti nuove sostanze attive e medicinali disciplinati come terapie avanzate (ATMPs)<sup>1</sup>**;
- dal 13 gennaio 2028, saranno sottoposti a valutazione congiunta anche i medicinali qualificati come **medicinali orfani<sup>2</sup>**;
- dal 13 gennaio 2030, **tutti gli altri medicinali assoggettati alla procedura centralizzata per l'autorizzazione all'immissione in commercio**, ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004.

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

1. Per i quali è presentata all'Agenzia europea per i medicinali una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, tramite procedura centralizzata, ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio. 2. Ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio.

# Tipologie negoziali e informazioni richieste

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

*Continua nella prossima slide →*

# Tipologie negoziali e informazioni richieste

TIPOLOGIE NEGOZIALI	RIF.	PROCEDURE SPECIFICHE	SOTTOTIPOLOGIE NEGOZIALI
<b>Procedure speciali - Legge 648/96</b>	TN 5	Medicinali e/o indicazioni terapeutiche in Lista ai sensi della Legge 648/96	TN 5
<b>Importazioni parallele</b>	TN 7	Medicinali commercializzati in Italia da parte di importatori	TN 7
<b>Procedure semplificate</b>	TN 8	Farmaco biosimilare con richiesta di adesione al Decreto Ministeriale 4 aprile 2013 «Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari» (procedura semplificata della TN 3.1)	TN 8.1
		Farmaco equivalente con richiesta di adesione al Decreto Ministeriale 4 aprile 2013 «Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari» (procedura semplificata della TN 3.2)	TN 8.2
		Farmaco di importazione parallela con richiesta di adesione alla procedura semplificata – Determinazione direttoriale n.357/2021 (procedura semplificata della TN 7)	TN 8.4
		Confezioni in classe C(nn) con richiesta di classificazione in classe C (in caso di classificazione in fascia C di tutte le altre confezioni già autorizzate del medesimo farmaco)	TN 8.5
		Farmaco equivalente o biosimilare – Rimborsabilità di estensioni delle indicazioni già rimborsate all'originator	TN 8.6
		Rimborsabilità di nuove confezioni per modifica del confezionamento primario	TN 8.7
		Rimborsabilità di nuove confezioni riferite sia a variazioni (incrementi e riduzioni) del numero di unità posologiche sia a variazioni (incrementi e riduzioni) dei dosaggi di farmaci con numero di unità posologiche o dosaggi diversi da quelli dei farmaci già rimborsati	TN 8.8

# Sezioni del Dossier che il richiedente dovrà obbligatoriamente compilare per le tipologia negoziali da TN 1 a TN 7 (1/2)

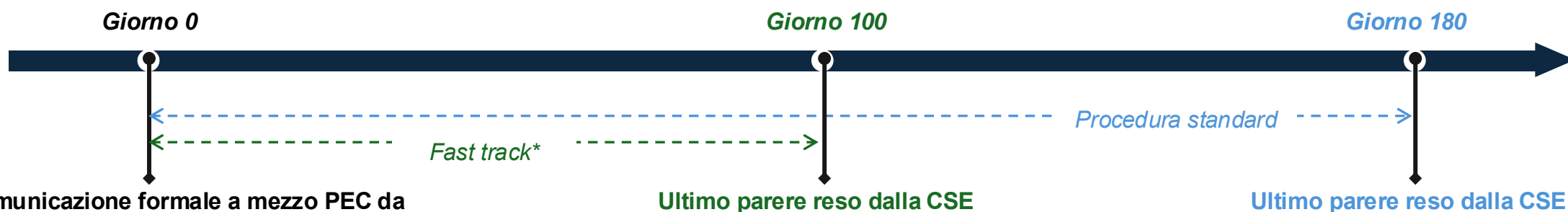
SEZIONI DEL DOSSIER DA COMPILARE PER TIPOLOGIA NEGOZIALE	TN 1	TN 2	TN 3	TN 4	TN 5	TN 6	TN 7
<b>A – Identità del richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi</b>							
A.1 - Informazioni relative al Richiedente	X	X	X	X	X	X	X
A.2 - Descrizione del Prodotto	X	X	X	X	X	X	X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

Continua nella prossima slide →

# Sezioni del Dossier che il richiedente dovrà obbligatoriamente compilare per le tipologia negoziali da TN 1 a TN 7 (2/2)

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

# Avvio e durata delle procedure di negoziazione: chiarimenti



## Data di comunicazione formale a mezzo PEC da parte di AIFA:

- dell'avvio della procedura per avvenuta ricezione di Dossier correttamente compilato e annessa documentazione completa, **previo check amministrativo interno**
- dell'avvio autonomo di procedura nei casi previsti dalla legge

**Ultimo parere reso dalla CSE**

**\*per farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica la durata delle procedure di negoziazione è ridotta a cento giorni, previa richiesta specifica da parte del titolare del Prodotto**

## Ultimo parere reso dalla CSE

- ❑ Le condizioni negoziali definite a valle del procedimento di definizione del prezzo e della rimborsabilità **restano valide per un periodo di ventiquattro mesi a decorrere dalla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale** - fatta salva la possibilità di diverse specifiche pattuizioni - e **s'intendono rinnovate per ulteriori ventiquattro mesi, ove una delle parti non faccia pervenire una proposta di modifica delle condizioni vigenti almeno sessanta giorni prima della scadenza naturale dell'accordo.**
- ❑ Con specifico riferimento ai medicinali di fascia C(nn), **qualora il titolare del Prodotto non presenti domanda di rimborsabilità e prezzo entro 30 giorni dal rilascio dell'AIC, l'AIFA trasmetterà a mezzo PEC al titolare dell'AIC un sollecito a presentare tale domanda, assegnando un termine di 30 giorni per la trasmissione della relativa istanza e della documentazione richiesta.** Qualora il titolare del Prodotto invii quanto richiesto entro tale termine, sarà avviata la procedura corrispondente alla specifica tipologia negoziale. Per i medicinali orfani o di eccezionale rilevanza terapeutica collocati in classe C(nn), che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di 30 giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, **verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC)**
- ❑ 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 ad essa**

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

## NOVITÀ RISPETTO ALLE PRECEDENTI LINEE GUIDA

- In **A.3 Status regolatorio del Prodotto**, è possibile sottomettere la richiesta di **inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti**. *N.B. Per poter sottomettere la richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti devono essere soddisfatti i criteri di inclusione previsti dalla determina Pres/966/2025 e deve essere allegato il relativo Modulo di richiesta, sia in formato pdf che docx.*
  - *Richiesta di inserimento nell'elenco degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti per cui si chiede accesso al Fondo Farmaci Innovativi ai sensi della legge 30 dicembre 2024, n. 207:*
    - *Medicinale indicato per il trattamento di malattie sostenute da infezioni da germi multiresistenti*
    - *Medicinale inserito nella lista AWARE e classificato come «reserve»*
    - *Medicinale attivo su patogeni contenuti nella lista OMS («listed»)*
    - *Medicinale soggetto a copertura brevettuale e/o a protezione normativa dei dati.*
- In **A.3.3 Scientific advice**, tra gli esempi di *scientific advice*, è incluso anche il *JSC*
- In **A.4 Capacità produttiva, gestione di imprevisti produttivi e garanzia di adeguata fornitura al SSN**, è richiesto, quando possibile, di *«allegare un documento che indichi la capacità produttiva in termini di numero di confezioni annuali, distinte per codice AIC, a garanzia della fornitura SSN del Prodotto»*
- In **A.5 Caratteristiche dell'uso del Prodotto**, riguardo agli **aspetti organizzativi**, *«Per tutte le TN 1, gli eventuali fattori di impatto organizzativo derivanti dall'introduzione del Prodotto, quando possibile, devono essere incorporati e valorizzati all'interno delle analisi farmaco-economiche sottomesse nell'apposita sezione E»*

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

- **B.0** Executive Summary
- **B.1** Descrizione generale della condizione clinica
- **B.2** Descrizione dei pazienti a cui il Prodotto è destinato e previsione del loro numero in Italia
- **B.3** Descrizione delle attuali modalità di gestione-diagnosi-cura della condizione clinica e posizionamento del Prodotto all'interno dello schema di trattamento



**NESSUNA MODIFICA**

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

## B.4 IDENTIFICAZIONE DEI COMPARATORI (1/2)

- Nella presente sezione si richiede di indicare, se esistenti, **i medicinali o altre tecnologie sanitarie** che possono essere identificati quali “Comparatori” ai fini della valutazione dell’ammissione alla rimborsabilità del Prodotto a carico del SSN.
- Per tecnologia sanitaria si intende **un medicinale, un dispositivo medico o delle procedure mediche o chirurgiche come pure delle misure per la prevenzione, la diagnosi o la cura delle malattie utilizzate nel settore dell’assistenza sanitaria** (DIRETTIVA 2011/24/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 9 marzo 2011 concernente l’applicazione dei diritti dei pazienti relativi all’assistenza sanitaria transfrontaliera - art 3 lettera I).
- I possibili Comparatori devono essere riconducibili ad almeno una delle seguenti fattispecie:

### **Miglior/i trattamento/i disponibile nella pratica clinica (BSC)**

*Ogni altro trattamento farmacologico, chirurgico o una combinazione variabile di trattamenti, compresi eventuali dispositivi medici o terapie digitali, che costituiscono il migliore trattamento disponibile nei percorsi terapeutici assistenziali*

### **Medicinale/i con indicazione terapeutica sovrapponibile**

*Si applica tale definizione ad ogni medicinale che condivide con il medicinale oggetto di valutazione la medesima (o clinicamente sovrapponibile) indicazione terapeutica. Tale definizione include anche il caso di due medicinali che condividono la medesima indicazione terapeutica rimborsata*

### **Trattamento/i di confronto nella sperimentazione clinica autorizzata**

*Il trattamento di confronto farmacologico o non farmacologico nella sperimentazione clinica autorizzata*

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

### B.4 IDENTIFICAZIONE DEI COMPARATORI (2/2)

- I Comparatori devono essere **preferibilmente disponibili all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale**, utilizzati nel contesto assistenziale italiano per la popolazione target o eventuali sottopopolazioni, ed avere un impatto su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.
- In subordine, è possibile identificare come comparatori:
  - **farmaci autorizzati ai sensi della L.648/96 prescrivibili a carico del SSN**;
  - **trattamenti raccomandati**, nel momento di presentazione del Dossier, **da linee guida nazionali**, con particolare riferimento a quelle pubblicate nel Sistema Nazionale delle Linee guida, o da linee guida europee e internazionali aggiornate, indicando eventuali differenze rispetto alla pratica clinica nazionale;
  - **best supportive care (BSC)**, ossia la terapia che garantisce il miglior trattamento di supporto possibile finalizzato a gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita correlata alla salute;
  - strategia terapeutica farmacologica ad **uso consolidato**.
- Per i Prodotti per i quali sia disponibile una **valutazione clinica congiunta di HTA dei medicinali a livello europeo (JCA)** al momento della sottomissione del Dossier, **il Richiedente è tenuto a identificare i Comparatori tenendo conto del contesto assistenziale italiano e dei criteri descritti nel presente paragrafo**
- Al fine di consentire una valutazione comparativa dei costi dei trattamenti alternativi nell'apposita sezione D.5 del Dossier, in questo paragrafo devono essere esplicitati gli **schemi posologici e la durata dei trattamenti**. Sulla base di quanto sopra, **si chiede di riportare nella tabella B.4.1 il/i Comparatore/i disponibili nel contesto assistenziale italiano, indicando anche eventuali trattamenti ad indicazione terapeutica più ampia rispetto a quella target che siano impiegati nella pratica clinica, identificandone la sottopopolazione in comune**. In caso di non inclusione nella tabella di alcune possibili opzioni terapeutiche, oppure di impossibilità di compilazione della tabella, è necessario fornirne adeguate motivazioni.

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

## B.5 BISOGNO TERAPEUTICO

- Il bisogno terapeutico è determinato dalla **necessità di terapie utili nel trattamento di una malattia o di una condizione patologica per la quale non sono disponibili opzioni terapeutiche**, ovvero quando quelle eventualmente disponibili presentano un profilo di efficacia/sicurezza non soddisfacente. Rispetto al contesto terapeutico corrispondente alla specifica indicazione terapeutica del medicinale in valutazione, **le opzioni terapeutiche valutabili ai fini della definizione del bisogno terapeutico sono quelle indicate nella sezione B.4**, ossia:
  - Miglior trattamento disponibile nella pratica clinica (*Best standard of care*);
  - Medicinale con indicazione terapeutica sovrapponibile;
  - Trattamento di confronto nella sperimentazione clinica autorizzativa.
- Ai fini della valutazione del criterio del bisogno terapeutico, si individuano cinque livelli:
  - Massimo**: assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia;
  - Importante**: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente;
  - Moderato**: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
  - Minore**: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente;
  - Assente**: presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

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

## B.6 DESCRIZIONE DELL'IMPATTO DEL PRODOTTO SULLA CONDIZIONE CLINICA E VANTGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO (1/3)

- In questa sezione si richiede di riportare
  1. **Impatto atteso del Prodotto sulla condizione clinica:** in termini di riduzione della mortalità e morbosità della patologia, e miglioramento della qualità della vita dei pazienti riferita allo stato di salute, in modo da poter procedere a una valutazione dell'ammissione alla rimborsabilità del Prodotto
  2. Descrizione del **vantaggio terapeutico aggiunto del Prodotto:** determinato **dall'entità del beneficio clinico apportato rispetto al/i Comparatore/i in una specifica indicazione**, conformemente a quanto già definito al riguardo dall'AIFA con determina Pres/966/2025.

Il vantaggio terapeutico aggiunto in una specifica indicazione è determinato dal:

- **beneficio clinico e dalla sua entità, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto**
- **dal beneficio complessivamente apportato dal farmaco in valutazione rispetto alle alternative disponibili, qualora presenti, all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale prima della sua introduzione**

Ferme restando le opportune valutazioni della Commissione nel caso di malattie rare o ultra-rare, in termini generali, **tale criterio è influenzato dalla robustezza delle evidenze cliniche a supporto dell'impiego del nuovo medicinale nell'indicazione terapeutica oggetto di discussione**

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

### B.6 DESCRIZIONE DELL'IMPATTO DEL PRODOTTO SULLA CONDIZIONE CLINICA E VANTGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO (2/3)

- La valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto si basa **sul confronto tra risultati di efficacia e sicurezza registrati per il medicinale oggetto di valutazione rispetto alle opzioni terapeutiche, se disponibili.**
- Tale confronto si compone:
  - nell'ambito di una **sperimentazione clinica di tipo comparativo diretto** con il medicinale oggetto di valutazione
  - oppure ad esito di una **comparazione indiretta con adeguata metodologia statistica** (in linea con i documenti tecnici sviluppati nell'ambito delle attività previste dal Regolamento Europeo di HTA n. 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie)

In generale, la sussistenza della connotazione di “alternativa terapeutica” si basa sul presupposto che il medico, di fronte ad uno dato paziente, potrebbe scegliere tra l'impiego del medicinale oggetto di valutazione o l'alternativa terapeutica.

- In questa **sezione devono essere descritte sinteticamente le evidenze a supporto della valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto**, indicando la **dimensione dell'effetto del beneficio clinico**, nonché la **validità dell'endpoint primario o secondario previsti nell'ambito della sperimentazione clinica e la loro congruità rispetto agli esiti clinicamente rilevanti nella specifica patologia e linea di trattamento.**
- **Nella valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto si terrà conto**, quando disponibili e se validati, **anche dei Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs) e delle Patients-Reported Experiences Measures (PREMs)**, solo nei casi in cui questi siano in grado di dimostrare un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.
- Nel caso in cui per il Prodotto non sia stato dimostrato alcun vantaggio terapeutico aggiunto rispetto ai Comparatori, si richiede di **fornire ulteriori elementi di interesse in termini di vantaggio economico per il SSN** (es. minori comorbidità, efficientamento organizzativo, semplificazione del percorso assistenziale, riduzione di ricoveri ospedalieri e prestazioni di assistenza, riduzione di altre voci di spesa SSN, etc.)

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

## B.6 DESCRIZIONE DELL'IMPATTO DEL PRODOTTO SULLA CONDIZIONE CLINICA E VANTGGIO TERAPEUTICO AGGIUNTO (3/3)

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

- Massimo:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;
- Importante:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia;
- Moderato:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili;
- Minore:** maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso endpoint secondari;
- Assente:** nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia;
- Non valutabile:** le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.

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

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

### B.7 INNOVATIVITA' (1/3)

- La richiesta di riconoscimento del requisito di innovatività dovrà essere sottomessa **allegando il Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività terapeutica** (Allegato 2 determina Pres/966/2025), compilato in conformità alle sezioni B.5 e B.6, e fornendo in aggiunta **una valutazione della qualità delle prove mediante il metodo GRADE**

#### Qualità delle prove

- La valutazione del criterio della qualità delle prove supporta la consistenza metodologica e la generalizzabilità delle evidenze di efficacia e di sicurezza del medicinale. Pertanto, un'elevata qualità delle prove testimonia la trasferibilità dei risultati ottenuti nel contesto della sperimentazione clinica pivotale alla pratica clinica.
- Riguardo alla valutazione della qualità delle prove relativa a indicatori sulla qualità della vita che concorrono alla definizione del beneficio clinico del medicinale, i risultati devono derivare dall'uso di scale che hanno ottenuto una validazione nella popolazione italiana o ad essa assimilabile, attraverso l'utilizzo di una metodologia di rilevazione ed analisi rigorosa. Per i farmaci con indicazione per malattie rare e ultra-rare, nella valutazione della qualità delle prove si terrà conto della oggettiva difficoltà nel disegnare un piano di sviluppo del medicinale che contempli la progettazione di studi sperimentali di tipo comparativo o con un adeguato reclutamento dei pazienti. In questo specifico ambito è comunque necessario disporre almeno di serie storiche di casi che consentano la descrizione dell'andamento della malattia prima dell'introduzione del farmaco con indicazione per malattie rare e ultra-rare.
- Inoltre, nel valutare la generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica si può tener conto anche del fatto che il piano di ricerca e sviluppo del medicinale sia stato disegnato e condotto nel contesto italiano.

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

### B.7 INNOVATIVITA' (2/3)

- Inoltre, nel valutare la generalizzabilità dei risultati trasferiti dalla sperimentazione alla pratica clinica si può tener conto anche del fatto che il piano di ricerca e sviluppo del medicinale sia stato disegnato e condotto nel contesto italiano.
- Per la valutazione dei modelli di confronto indiretto, tenuto conto dell'implementazione del Regolamento (UE) 2021/2282 cit., nella valutazione GRADE, i confronti indiretti ancorati e/o le metanalisi a rete sono valutati a partire dal livello di uno studio "randomizzato" nel caso in cui non sia possibile sviluppare un disegno sperimentale con confronto diretto. Di contro, i confronti indiretti non ancorati si considerano assimilabili al livello di studio "osservazionale".
- Ai fini della valutazione del criterio della qualità delle prove, si individuano quattro livelli:
  - Alta**
  - Moderata**
  - Bassa**
  - Molto bassa**
- Il Richiedente, ai sensi dell'articolo 3 della determina Pres/966/2025, può dichiarare che il piano di ricerca e sviluppo del Prodotto sia stato elaborato e condotto in via prevalente in Italia ove sia soddisfatta almeno una delle due seguenti condizioni:
  - Sviluppo preclinico del farmaco oggetto della richiesta di innovatività, sponsorizzato da un Ente profit o no-profit, pubblico o privato, con sede legale in Italia e non, purché il centro di ricerca abbia sede operativa sul territorio nazionale, anche mediante il coordinamento di altri Centri Internazionali.
  - Sviluppo in almeno una fase clinica (fase I, II e III) del farmaco oggetto della richiesta di innovatività, il cui ricercatore principale (*Coordinating investigator*) appartenga a un ente autorizzato con sede nel territorio nazionale

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

### B.7 INNOVATIVITA' (3/3)

L'innovatività terapeutica è riconosciuta nei seguenti casi:

Bisogno terapeutico		Vantaggio terapeutico aggiunto		Qualità delle prove	
MASSIMO	✓	MASSIMO	✓	ALTA	✓
IMPORTANTE	✓	IMPORTANTE	✓	MODERATA	✓
MODERATO	✓	MODERATO	✓	BASSA*	?
MINORE	✗	MINORE	✗	MOLTO BASSA	✗
ASSENTE	✗	ASSENTE	✗		✗
		NON VALUTABILE	✗		

*\*«Nel caso specifico di farmaci con indicazione terapeutiche per malattie rare e ultra-rare, l'innovatività terapeutica potrà essere valutata anche in presenza di una qualità delle prove "Bassa"»*

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

- ❖ medicinale a base di principio attivo o di combinazioni di principi attivi che ha **perso la copertura brevettuale o non ha mai goduto di tale copertura**
- ❖ medicinale per il quale è stata presentata all'AIFA istanza negoziale per una nuova indicazione terapeutica **oltre il decimo anno dalla data di attribuzione del requisito dell'innovatività alla prima indicazione terapeutica ammessa alla rimborsabilità**
- ❖ medicinale a base di agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti classificato come **«reserve»** secondo la nomenclatura AWaRe dell'OMS, ovvero attivo nei confronti di almeno un patogeno considerato prioritario dall'elenco *«Bacterial Priority Pathogens List»* dell'OMS, cosiddetto **«listed»**

## C. Studi clinici a supporto della rimborsabilità



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

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

Nell'Appendice 1 del documento sono descritte le tabelle previste nelle sezioni C.4, C.5 e C.6 (sostanzialmente invariate)

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



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

## D. Prezzi proposti e costi per il SSN

- **D.0** Executive Summary
- **D.1** Prezzo del Prodotto proposto al SSN
- **D.2** Ulteriori proposte ai fini della rimborsabilità
- **D.3** Prezzo dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano
- **D.4** Prezzi del Prodotto praticati in altri Stati UE e UK
- **D.6** Calcolo del costo-terapia del Prodotto e dei Comparatori utilizzati nel contesto assistenziale italiano
- **D.8** Previsione dei consumi derivanti da procedure speciali

**NESSUNA MODIFICA**

## D. Prezzi proposti e costi per il SSN

### D.5 FATTURATO ATTESO NEI PRIMI TRE ANNI DI RIMBORSABILITÀ DEL PRODOTTO

Chiarimento sulla compilazione della Tabella D.5.1:

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

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

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

## D. Prezzi proposti e costi per il SSN

### D.7 INFORMAZIONI PARTICOLARI PER TIPOLOGIE NEGOZIALI

Si riportano di seguito le informazioni relative alle tipologie negoziali introdotte **che hanno subito una modifica/che sono state introdotte in questo paragrafo:**

- **TN 1.4 – Riclassificazione di confezione autorizzata in classe C su istanza di parte**
  - Riportare consumi (numero confezioni) e fatturato (euro) degli ultimi 3 anni della confezione in domanda e di altre eventuali confezioni della medesima specialità.
  - Consumi e fatturato delle della/e confezione/i in domanda e di altre eventuali confezioni della medesima specialità evidenziando nel campo testuale le quote per canale distributivo
- **TN 3.1 e TN 3.2 – Farmaco biosimilare o equivalente**
  - Riportare il mercato dell'originatore di riferimento negli ultimi 3 anni (numero di confezioni e fatturato)
  - Prezzo del farmaco originator e degli altri medicinali rimborsati a base dello stesso principio attivo
  - Fornire ulteriori elementi di interesse, in termini di vantaggio economico per il SSN, quali elementi costitutivi dell'accordo negoziale
- **TN 4.2 – Richiesta di revisione del prezzo con incremento**

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

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

## E. Valutazioni di impatto economico-finanziario

«Per la Tipologia Negoziale TN1, il Richiedente è tenuto a presentare una valutazione economica e di impatto finanziario a supporto della richiesta di rimborsabilità e prezzo del Prodotto. Quando possibile, gli eventuali fattori di impatto organizzativo e sociale derivanti dall'introduzione del Prodotto per il SSN e la società devono essere incorporati e valorizzati all'interno delle analisi sottomesse»

### Analisi di impatto sul budget (BIA)

- Hanno lo scopo di **stimare l'impatto finanziario dell'introduzione del Prodotto nel SSN in un orizzonte temporale di breve periodo**
- **La sottomissione** di un'analisi di impatto sul budget per le TN 1 è **richiesta** quando si verifichi almeno uno dei seguenti casi:
  - **il fatturato previsto per i primi 3 anni di rimborsabilità è uguale o superiore a €50 milioni**
  - **la previsione di spesa per l'acquisto del Prodotto è compensata in modo significativo (i.e. almeno per il 30%) da una minore spesa per altri farmaci e/o altre risorse sanitarie**

### Valutazioni economiche (CEA, CUA)

- Mirano a valutare il Prodotto in termini di **costo-efficacia** dal punto di vista del SSN e, se ritenuto opportuno, anche da una prospettiva sociale, **in un orizzonte temporale di lungo periodo**
- **La presentazione di un'analisi di costo-efficacia (CEA) è obbligatoria solo per le TN 1**
- **Nel caso specifico delle TN 1.3** la sottomissione di valutazioni economiche **non è richiesta nei seguenti casi**:
  - **l'estensione di indicazione riguarda sottogruppi di pazienti di una indicazione già rimborsata** (es. estensione all'età pediatrica, modifica dei criteri di rimborsabilità, ecc.)
  - **il peso della nuova indicazione sul fatturato complessivo del farmaco è inferiore al 15% in ciascuno dei primi 3 anni della previsione**

## E. Valutazioni di impatto economico-finanziario

- ! L'AIFA si riserva il diritto di richiedere al Richiedente ulteriori analisi specifiche relative a questa sezione, con la conseguente sospensione dei termini procedurali
- ! Al fine di verificare la completezza delle informazioni riportate nel Dossier relativamente alla valutazione di costo-efficacia, si **raccomanda di far riferimento alla Checklist CHEERS** (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) elaborata da una Task Force dell'ISPOR (Husereau et al., 2022)

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

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



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

---

SCF



Catania - Roma  
[www.essecieffe.it](http://www.essecieffe.it)  
[marketaccess@essecieffe.it](mailto:marketaccess@essecieffe.it)

---