

# LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE

UNA GUIDA PRATICA  
PER LE AZIENDE SANITARIE

A cura di  
Marco Marchetti  
Americo Cicchetti



# LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE

UNA GUIDA PRATICA  
PER LE AZIENDE SANITARIE

A cura di  
Marco Marchetti  
Americo Cicchetti



**Il volume è un'iniziativa del Laboratorio di HTA della Società Italiana  
di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie.**

© copyright 2015 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel mese di ottobre 2015 da EuroLit, Roma

Progetto grafico: Ulderico Iorillo

Riproduzione vietata ai sensi di legge  
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume  
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,  
anche per uso interno o didattico.

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>Prefazione</b>  | 5  |
| Laura Fabrizio, Simona Crezzola  |    |
| <b>Presentazione dell'opera</b>  | 9  |
| Marco Marchetti, Americo Cicchetti   |    |
| <b>Introduzione all'HTA e all'HTA nelle aziende sanitarie</b>  | 13 |
| Marco Marchetti, Americo Cicchetti   |    |
| <b>Il processo di valutazione dei farmaci</b>  | 35 |
| Rossella Di Bidino, Silvia Adami, Stefano Bianchi,<br>Piera Polidori, Marco Marchetti                    |    |
| ▶ Il processo regolatorio  | 35 |
| ▶ La valutazione di HTA  | 46 |
| <b>I dispositivi medici: quadro normativo e regolatorio</b>  | 57 |
| Carmen Furno, Alexandra Berrino  |    |
| ▶ Perché è necessaria una valutazione  | 57 |
| ▶ Cosa sono i dispositivi medici e a cosa servono?   | 60 |
| ▶ Il processo di regolazione: requisiti, classificazione e procedure<br>per l'attestazione di conformità | 65 |
| ▶ Confronto tra la normativa europea e il processo autorizzativo USA                                     | 70 |
| <b>I dispositivi medici: la valutazione</b>  | 75 |
| Carmen Furno   |    |
| ▶ Struttura del report di valutazione  | 75 |
| ▶ La valutazione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro   | 92 |
| <b>La codifica dei farmaci e dei dispositivi medici</b>  | 97 |
| Valeria Cacciato   |    |
| ▶ La classificazione ATC   | 97 |

|   |     |
|---|-----|
| ▶ La classificazione CND  | 99  |
| ▶ La banca dati dei dispositivi medici  | 104 |
| ▶ Il Repertorio dei dispositivi medici  | 105 |
| <b>Opportunità e criticità di alcuni modelli di acquisizione di beni e/o servizi</b>                      | 107 |
| Marco Oradei, Alexandra Berrino   |     |
| ▶ Tipologia di procedura per l'acquisizione di nuove tecnologie sanitarie                                 | 107 |
| ▶ Modalità di acquisizione di beni e servizi  | 108 |
| <b>L'HB-HTA: esperienze, buone pratiche e strumenti del progetto europeo AdHopHTA</b>                     | 115 |
| Americo Cicchetti, Valentina Iacopino   |     |
| ▶ Perché l'HB-HTA   | 115 |
| ▶ Il contributo del progetto europeo AdHopHTA   | 116 |
| ▶ Le evidenze prodotte nell'ambito di AdHopHTA  | 118 |
| ▶ Le ricadute di AdHopHTA: strumenti e metodi per la creazione di un ecosistema dell'HTA per gli ospedali | 127 |
| <b>Appendice. Modulistica e normativa</b>   | 129 |
| ▶ Modulo di richiesta di inserimento di un nuovo farmaco nel Prontuario Ospedaliero                       | 129 |
| ▶ Deliberazione CIPE 1° febbraio 2001, n. 3   | 132 |
| ▶ Modulo di richiesta di introduzione di un dispositivo medico nella pratica clinica                      | 143 |
| ▶ Modulo di richiesta di introduzione di un dispositivo medico per uso estemporaneo su singolo paziente   | 149 |
| <b>Sigle</b>  | 155 |
| <b>Riferimenti bibliografici, normativi e sitografici</b>   | 159 |
| <b>Gli autori</b>   | 163 |

# PREFAZIONE

Laura Fabrizio  
*Presidente SIFO*

Simona Crezzola  
*Settore Comunicazione SIFO*

L'Health Technology Assessment nasce per fornire una risposta operativa al divario tra le risorse limitate del Sistema Sanitario Nazionale, la crescente domanda di salute e l'innovazione tecnologica: l'HTA rappresenta ormai uno strumento operativo irrinunciabile nel mondo della sanità.

È ormai noto a tutti, infatti, che se si vuole continuare a garantire l'universalità del nostro Sistema Sanitario è fondamentale facilitare la traduzione dei progressi scientifici innovativi in tecnologie che soddisfino adeguate normative, velocizzino l'accesso dei pazienti a terapie efficaci e che siano, altresì, economicamente sostenibili.

Si impone, in modo crescente, la necessità di diffondere la cultura della valutazione delle tecnologie sanitarie, propedeutica alla loro adozione nella pratica dei servizi prendendo in considerazione sia gli aspetti clinici sia quelli economici, organizzativi, etici e sociali.

In tale contesto il farmacista delle Aziende Sanitarie rappresenta una figura professionale particolarmente strategica in quanto, per le sue peculiarità, può essere considerato un "ponte" tra il mondo clinico e quello tecnico-amministrativo.

Per questo la SIFO ha deciso di istituire un Laboratorio di HTA la cui mission è promuovere e diffondere la cultura della metodologia dell'HTA attraverso la realizzazione di progetti di studio e di ricerca, nonché di attività di formazione teorico-pratica nell'ambito della valutazione dei farmaci e dei dispositivi medici, in riferimento al contesto nazionale e internazionale. Il Laboratorio, nato nel 2014, ha sede presso l'Altems (Alta Scuola in Economia e Management dei Sistemi Sanitari) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e l'Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione del Policlinico Universitario "A. Gemelli" e si avvale del supporto di farmacisti SIFO.

In coerenza con gli obiettivi del Laboratorio, sono stati avviati numerosi progetti formativi che hanno toccato i diversi aspetti della tematica: l'introduzione all'HTA e all'Hospital-Based HTA; l'HTA per la valutazione dei farmaci e l'HTA per la valutazione dei dispositivi medici.

Da queste esperienze e dalla consapevolezza che competenze professionali e tecnologia generano valore se combinate attraverso modelli organizzativi efficaci, efficienti ed equi, nasce la forte esigenza da parte dei farmacisti delle Aziende Sanitarie di poter disporre di un manuale operativo di HTA in grado di guidarli nella pratica quotidiana.

Questo volume è stato redatto proprio con l'obiettivo di offrire un quadro chiaro, sintetico ma sufficientemente esaustivo, nel campo delle valutazioni delle tecnologie nelle Aziende Sanitarie.

Nella prima sezione del libro il lettore viene introdotto ai principi dell'HTA e dell'HTA nel particolare contesto delle Aziende Sanitarie. I successivi capitoli sono dedicati, rispettivamente, alle procedure di valutazione di farmaci, dispositivi medici, dispositivi medici diagnostici.

In ciascun capitolo sono illustrati gli aspetti regolatori e le diverse fasi del processo di valutazione nonché percorsi *Case study* e specifici approfondimenti inerenti, in particolare, le diverse modalità di classificazione (ATC, CND).

Sono inoltre illustrate le diverse modalità di acquisizione in relazione al tipo di tecnologia da acquisire e al loro impatto sull'organizzazione.

L'ultima parte è dedicata alle esperienze internazionali nell'ambito dell'Hospital-Based HTA attraverso la descrizione dei risultati di un progetto finanziato dalla Commissione Europea che ha avuto proprio l'obiettivo di studiare il tema della valutazione delle tecnologie all'interno delle organizzazioni sanitarie.

Completa il volume un'Appendice, nella quale sono riportati esempi di modulistica per la richiesta di introduzione di nuove tecnologie.

Questa monografia, per la completezza dei contenuti, la chiarezza del testo e i riferimenti a esempi pratici, rappresenta un vero e proprio strumento operativo che potrà essere utilizzato non solo dai farmacisti ma da tutti i professionisti sanitari e dagli amministratori per meglio svolgere il difficile compito di governare l'introduzione di nuove (e spesso più costose) tecnologie nelle Aziende Sanitarie ma anche l'inserimento di quelle innovative *cost-saving*, nonché di saper gestire il disinvestimento per tecnologie ormai obsolete.

Per questo e per quant'altro il lettore scoprirà autonomamente durante la consultazione e l'applicazione pratica, il testo consentirà agli operatori sanitari interessati di comprendere e utilizzare al meglio le tecniche e gli strumenti di HTA per l'individuazione di quei trattamenti e interventi che portino il maggior beneficio per i pazienti.

Un sentito ringraziamento va agli autori di questo libro, tutti apprezzati e autorevoli professionisti, che hanno voluto mettere a disposizione la loro vasta esperienza a vantaggio della collettività e di un sistema sanitario universalistico sempre più orientato alla qualità, all'efficienza e all'etica.



# PRESENTAZIONE DELL'OPERA

Marco Marchetti, Americo Cicchetti

Sin dal momento in cui la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie ha avviato l'esperienza del Laboratorio di Health Technology Assessment nel 2014, ci si è posti l'interrogativo di quali potessero essere le modalità e gli strumenti per favorire, all'interno della comunità scientifica e professionale dei farmacisti, una crescita specialistica e culturale sul tema dell'Health Technology Assessment (HTA).

La realizzazione di attività di formazione e la stesura di un manuale sull'HTA con un taglio molto pratico e operativo sono stati i temi su cui si è discusso per il raggiungimento degli obiettivi di sviluppo culturale e professionale dei farmacisti sul tema della valutazione.

Nella fase di progettazione del manuale si è dibattuto su come dovesse essere strutturata un'opera che aveva l'obiettivo di rappresentare uno strumento pratico, a supporto delle attività quotidiane di valutazione delle tecnologie sanitarie, per tutti quei professionisti, farmacisti e non, che si trovano a dover gestire dei budget per l'acquisto di farmaci e dispositivi.

Dopo una riflessione all'interno del nostro gruppo di lavoro e una serie di interviste sia con farmacisti che con altri professionisti impegnati quotidianamente nella valutazione e nella gestione dei processi di introduzione e dismissione delle tecnologie sanitarie, siamo arrivati alla conclusione che il volume da realizzare doveva essere uno strumento che, prescindendo dai fondamenti teorico-concettuali alla base della valutazione, doveva consentire ai professionisti sanitari – senza una formazione specifica in epidemiologia, o nelle revisioni sistematiche di letteratura, così come nelle valutazioni economiche, di impatto sul budget, etiche, legali e sociali – di capire quali potessero essere per i pazienti i reali benefici derivanti dall'introduzione di una nuova tecnologia e quali fossero gli impatti sulle organizzazioni sanitarie, sia in termini economici che di gestione organizzativa.

Tale approccio riflette un dualismo che, nel mondo dell'HTA, è sempre esi-

stito: coloro che realizzano le valutazioni di HTA (i cosiddetti HTA *doers*) e coloro che invece le utilizzano (gli HTA *users*).

I destinatari di questo volume sono pertanto i professionisti che, pur non avendo una preparazione specifica sulle tecniche di valutazione delle diverse dimensioni dell'HTA, hanno la necessità di identificare e interpretare in maniera critica le informazioni necessarie a una corretta gestione del processo di introduzione, gestione e dismissione delle tecnologie all'interno delle organizzazioni sanitarie.

A partire da tali premesse, quindi, l'approccio della valutazione che si è cercato di adottare in tutte le parti del volume, è stato quello delle organizzazioni sanitarie e non quello dei sistemi sanitari.

In un sistema sanitario esistono, infatti, diverse prospettive con diversi livelli di responsabilità: il livello centrale e/o regionale, con responsabilità programmatiche, il livello aziendale con responsabilità di natura gestionale, il livello professionale con responsabilità nell'utilizzo delle tecnologie sanitarie sul singolo paziente.

In questo volume tutto è funzionale alla prospettiva aziendale. Ovviamente, questo ha avuto un impatto fondamentale sui temi trattati nel manuale; infatti, si parla di revisioni veloci, ancorché sistematiche, della letteratura, così come di valutazioni di impatto sul budget piuttosto che di valutazioni economiche mentre non si discute ad esempio, se non con accenni, di valutazioni etiche e sociali.

Lo sforzo di rendere realmente il trattato uno strumento utile nella vita professionale quotidiana, inoltre, ha portato a minimizzare al massimo l'approccio teorico e a utilizzare il meccanismo dei case-study per l'illustrazione delle diverse tecniche e fasi dei processi di valutazione delle tecnologie secondo le logiche e le dimensioni dell'HTA.

Sulla base di queste premesse si è quindi strutturato il volume: introducendo sinteticamente i temi dell'HTA, con un particolare focus alle applicazioni dell'HTA a livello aziendale, per poi passare a illustrare, nei diversi capitoli, le tecniche e le fasi di valutazione delle tecnologie che per il farmacista hanno maggiore interesse, ovvero farmaci e dispositivi.

La focalizzazione non solo sulla valutazione ma anche sulla gestione delle tecnologie ha portato a dedicare parti del volume alle tematiche delle classificazioni sia dei farmaci che dei dispositivi, oltre che alle diverse modalità della loro acquisizione.

Su questo ultimo aspetto, in particolare, si è ritenuto che potesse essere utile dedicare un capitolo alle possibili diverse modalità di acquisizione, da parte delle organizzazioni sanitarie, delle tecnologie in relazione alle loro specifiche caratteristiche relative a: innovatività, tasso di obsolescenza, utilizzo di materiali di consumo, condizioni organizzative di utilizzo ecc.

La nostra speranza è che lo sforzo fatto possa rappresentare un supporto concreto e reale all'utilizzo delle logiche dell'HTA nel nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nella gestione quotidiana delle tecnologie sanitarie che, da sole e per l'impatto che generano, rappresentano una quota importante della spesa sanitaria del paese.

Un'attenta selezione, un migliore utilizzo e un adeguato disinvestimento delle tecnologie obsolete possono, a nostro avviso, dare un contributo fondamentale a un impiego migliore e più appropriato delle risorse nel nostro SSN, consentendo di continuare a garantire il concetto di universalità, alla base del diritto alla salute garantito dalla nostra Costituzione, che ha fatto considerare sino a oggi il nostro servizio sanitario come uno dei modelli di riferimento a livello internazionale.

## Ringraziamenti

Le persone da ringraziare, nella speranza di non dimenticare qualcuno, che hanno permesso a vario titolo la stesura del Manuale sono diverse.

In primo luogo, un sentito ringraziamento a tutti i colleghi, collaboratori e amici che con il loro prezioso contributo professionale hanno curato la stesura dei diversi capitoli del volume.

Un sentito ringraziamento va a tutti i membri del Comitato Direttivo e del Comitato Scientifico della SIFO, per l'impegno e i contributi sia operativi che concettuali, senza i quali la realizzazione del manuale non sarebbe stata possibile.

In particolare, un ringraziamento va alla Dott.ssa Laura Fabrizio, Presidente della SIFO, per il suo forte commitment alla realizzazione di tale opera.

Un ringraziamento va anche alla Dott.ssa Silvia Pollini, attualmente occupata presso l'UOC di Programmazione e Controllo di Gestione, Azienda Ospedaliera di Padova, che sin dagli inizi della sua formazione – Laurea in “Economia e Gestione delle Aziende e dei Servizi sanitari” e Master Universitario di secondo livello in “Valutazione e gestione delle Tecnologie Sanitarie” – si è accostata al tema dell'HTA presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore e che ha dato un prezioso aiuto nella lettura critica e nella revisione finale delle bozze.

# INTRODUZIONE ALL'HTA E ALL'HTA NELLE AZIENDE SANITARIE

Marco Marchetti, Americo Cicchetti

L'innovazione in medicina, la modifica delle caratteristiche epidemiologiche della popolazione, legate al progressivo invecchiamento, così come i crescenti processi di migrazione e le modifiche delle condizioni ambientali, stanno portando sempre di più a un aumento dei bisogni in ambito sanitario. A tali aumenti di bisogno non ha corrisposto negli ultimi anni un incremento proporzionale delle risorse disponibili.

Per fronteggiare tali criticità in molti paesi con sistemi sanitari avanzati si sono adottate delle politiche orientate alla razionalizzazione dell'uso delle risorse, agendo sul fronte del rafforzamento dell'efficienza delle organizzazioni erogatrici dei servizi, anche attraverso l'introduzione di elementi di competizione tra i produttori.

Un'azione, quella della razionalizzazione, che da sola non è apparsa sufficiente a risolvere la questione, per cui il dibattito si è spostato sulla necessità, oltre a un utilizzo efficiente e appropriato delle risorse, di definire delle priorità di azione riguardo la destinazione dei mezzi disponibili.

Tale processo implica la possibilità di valutare l'efficacia dei diversi protocolli diagnostico-terapeutici e i benefici ottenibili rispetto alla popolazione interessata valutando, nello stesso tempo, i costi di erogazione del servizio. L'Health Technology Assessment (HTA) – Valutazione delle Tecnologie in Sanità – nasce, a livello internazionale, proprio per fornire una risposta a questa esigenza.

L'HTA rappresenta, infatti, uno strumento in grado di supportare i decisori che operano ai diversi livelli dei sistemi sanitari attraverso la produzione di informazioni sull'impatto clinico, economico, organizzativo, sociale ed etico delle diverse opzioni disponibili.

In questo processo decisionale deve essere considerato come i sistemi sa-

nitari sono tra le organizzazioni più complesse esistenti, con una struttura articolata su più livelli e con numerosi stakeholder diversi.

Il **livello più alto**, nazionale e/o regionale (macro livello), con la responsabilità di definire le politiche sanitarie e gli atti programmatori e di pianificazione per attuare tali politiche; il **livello intermedio aziendale** (meso) con la responsabilità di attuare con logiche manageriali, criteri di appropriatezza e nel rispetto dei vincoli di spesa gli obiettivi di politica sanitaria definiti; il **livello micro** (professionale), invece, con la responsabilità di mettere in atto gli interventi più efficaci e appropriati per garantire a tutti i cittadini il diritto alla salute definito nelle politiche sanitarie. E tutto in una varietà di differenti stakeholder con prospettive e aspettative diverse: dai pazienti ai professionisti sanitari, alle aziende produttrici di innovazione sino ai terzi paganti.

Un sistema così articolato, integrato e interdipendente nei diversi livelli, deve necessariamente prevedere un sistema di Health Technology Assessment di supporto alle decisioni, a sua volta articolato e interconnesso nei diversi livelli.

Visto in questa prospettiva appare naturale una collaborazione nei sistemi di HTA internazionali, nazionali, regionali e aziendali.

I sistemi di HTA più evoluti, come ad esempio quello canadese e norvegese, hanno previsto dei sistemi integrati dove i livelli centrali e periferici si integrano e si supportano a vicenda, evitando duplicazioni e massimizzando l'utilizzo delle risorse e i risultati attesi. In ambito internazionale, invece, l'EUnetHTA (European Network of Health Technology Assessment), finanziato dall'Unione Europea, sta cercando addirittura di integrare le attività di HTA tra i diversi paesi membri.

In Italia, il sistema di HTA, pur partecipando alle attività di integrazioni a livello europeo (EUnetHTA), è ancora lontano dall'integrazione avanzata già sperimentata in Canada o in Norvegia, in quanto è ora nella sua fase di strutturazione formale. L'utilizzo dell'HTA come strumento a supporto dei processi decisionali, allocazione e utilizzo delle risorse all'interno del Servizio Sanitario Nazionale è infatti espressamente richiamato in termini operativi sia dal Patto per la Salute 2014-2016 all'art. 26 (Creazione di un modello istituzionale di HTA dei dispositivi medici) e all'art. 27 (Valutazione nazionale dei medicinali secondo la metodologia dell'Health Technology Assessment), che dalla Legge di Stabilità 2015 (Legge 23 dicembre 2014,

n. 190 “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato”, pubblicata in GU n. 300 del 29 dicembre 2014, S.O. n. 99).

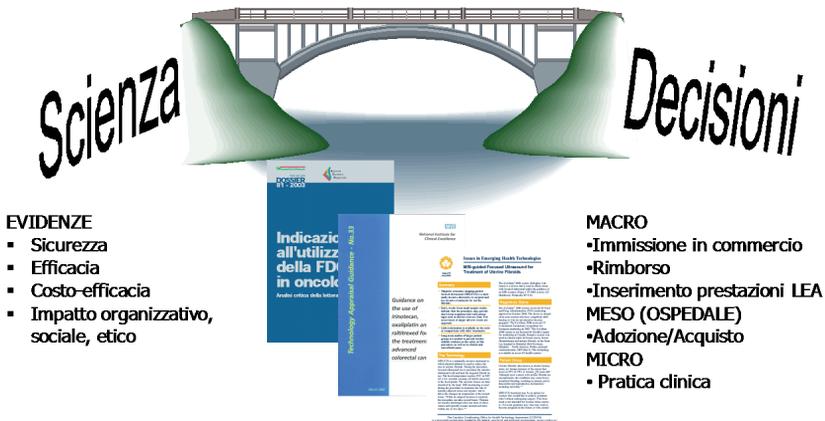
La piena applicazione di quanto sopra non è di facile e immediata attuazione in quanto le attività di valutazione delle tecnologie trovano la loro piena realizzazione in un sistema istituzionale, strutturato e formalizzato, dove vi siano le risorse e le competenze necessarie per realizzare i documenti di valutazione e utilizzarli nella quotidianità delle organizzazioni sanitarie. Al fine di favorire la diffusione della cultura dell’HTA, si illustreranno in questo primo capitolo sia le basi concettuali che i metodi e gli strumenti di valutazione utilizzati dall’Health Technology Assessment.

## **HTA: un ponte tra scienza e decisione**

Nella definizione della valutazione delle tecnologie sanitarie data dalla Società Italiana di Health Technology Assessment nella Carta di Trento sulla Valutazione delle Tecnologie Sanitarie si descrive l’HTA come: “la complessiva e sistematica valutazione multidisciplinare (descrizione, esame e giudizio) delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti e da quelle di nuova introduzione. Tradizionalmente, essa rappresenta il ponte tra il mondo tecnico-scientifico e quello dei decisori” (cfr. **Figura 1**).

Il campo di applicazione dell’HTA, sempre nella definizione che ne dà la Carta di Trento sull’HTA è estremamente ampio, comprendendo nel concetto di tecnologia sanitaria “le attrezzature sanitarie, i dispositivi medici, i farmaci, i sistemi diagnostici, le procedure mediche e chirurgiche, i percorsi assistenziali e gli assetti strutturali, organizzativi e manageriali nei quali viene erogata l’assistenza sanitaria. Le tecnologie sanitarie comprendono quindi tutte le applicazioni pratiche della conoscenza che vengono utilizzate per promuovere la salute e prevenire, diagnosticare e curare le malattie”. La valutazione delle tecnologie si caratterizza, quindi, per l’adozione di un concetto ampio di tecnologia, per l’orientamento della valutazione a supportare le decisioni ai diversi livelli del sistema sanitario (politico, manageriale o clinico), per la multidimensionalità e multiprofessionalità nella valutazione oltre che per la centralità affidata all’evidenza scientifica e al metodo scientifico in sede di valutazione.

**Figura 1.** L'HTA: il ponte tra scienza e decisione



Fonte: Battista, 1994, modificata.

La valutazione delle tecnologie sanitarie si fonda, infatti, sul metodo scientifico, per produrre informazioni utilizzabili nel campo delle scelte di politica sanitaria con:

- approccio multidisciplinare che coinvolge professionalità e competenze provenienti dal campo medico, economico, gestionale, statistico e ingegneristico;
- l'enfasi posta sulle metodologie di sintesi dell'informazione come strumento operativo.

In quanto attività interdisciplinare, la valutazione delle tecnologie utilizza informazioni relative alle proprietà tecniche, alla fattibilità, all'efficacia teorica e pratica e alla sicurezza degli interventi sanitari, alla loro efficienza e alle loro implicazioni sociali ed etiche. Tutte queste caratteristiche della valutazione delle tecnologie debbono inoltre associarsi a una elevata flessibilità, caratteristica che appare evidente là dove si voglia fissare un "limite" tra scienza e politica.

L'HTA, quindi, non è solo un insieme di metodi e di discipline per la valutazione della tecnologia ma una vera e propria filosofia di governo per un sistema sanitario che intende legare le decisioni alle evidenze scientifiche disponibili attraverso un meccanismo "trasparente" in cui tutti gli stakeholders possano partecipare apportando la propria prospettiva.

## Le caratteristiche dell'HTA

Una descrizione sintetica dei principi portanti dell'HTA è ben sintetizzata nella Carta di Trento (**Tabella 1**), che riassume i tanti contributi apparsi nella letteratura scientifica.

Nei prossimi paragrafi analizzeremo e descriveremo sinteticamente i diversi “pilastri” su cui si basa l'HTA.

**Tabella 1.** I principi dell'HTA nella Carta di Trento sulla Valutazione delle Tecnologie Sanitarie

|          |  |        |
|----------|--|--------|
| <b>1</b> | La valutazione delle tecnologie sanitarie deve coinvolgere tutte le parti interessate all'assistenza sanitaria.  | CHI    |
| <b>2</b> | La valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti gli elementi che concorrono all'assistenza sanitaria.  | COSA   |
| <b>3</b> | La valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti i livelli gestionali dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte.  | DOVE   |
| <b>4</b> | La valutazione delle tecnologie sanitarie deve essere un'attività continua che deve essere condotta prima della loro introduzione e durante l'intero ciclo di vita.  | QUANDO |
| <b>5</b> | La valutazione delle tecnologie sanitarie è un processo multidisciplinare che deve svolgersi in modo coerente con gli altri processi assistenziali e tecnico-amministrativi dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte. | COME   |
| <b>6</b> | La valutazione delle tecnologie sanitarie è una necessità e un'opportunità per la governance integrata dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte.  | PERCHÉ |

## L'HTA: cosa e quando. Le tecnologie oggetto della valutazione

Nell'approccio dell'HTA il concetto di tecnologia sanitaria adottato è particolarmente ampio. Comprende, infatti, le attrezzature sanitarie, i dispositivi medici, i farmaci, i sistemi diagnostici, le procedure mediche e chirurgiche, i percorsi assistenziali e gli assetti strutturali, organizzativi e manageriali nei quali viene erogata l'assistenza sanitaria.

Secondo la Carta di Trento “le tecnologie sanitarie comprendono quindi

tutte le applicazioni pratiche della conoscenza che vengono utilizzate per promuovere la salute e prevenire, diagnosticare e curare le malattie”.

Una descrizione più analitica delle diverse tipologie di tecnologie che possono essere oggetto della valutazione viene da uno dei primi lavori pubblicati sull’HTA (Goodman, 1998) che sintetizza il concetto di tecnologia sanitaria fornendone una duplice chiave di lettura.

La prima si basa sui componenti che la caratterizzano: i farmaci, i dispositivi e le apparecchiature mediche, le procedure medico-chirurgiche, le soluzioni organizzative e manageriali e infine i sistemi di supporto.

La seconda, al contrario, è basata sul tipo di obiettivi di salute che si possono raggiungere attraverso le tecnologie sanitarie (**Tabella 2**).

**Tabella 2.** La classificazione delle tecnologie sanitarie in base agli obiettivi di salute

| <b>Tipologia di tecnologia</b><br><i>Fase del processo di diagnosi, cura e riabilitazione</i> | <b>Descrizione</b>   |
|---|--|
| Prevenzione   | Programmi di controllo della diffusione delle infezioni ospedaliere, vaccini |
| Screening   | Mammografia, Pap-test, Colon rettoscopia                                     |
| Diagnosi  | Elettrocardiogramma, ecografia, Tac, Pet                                     |
| Trattamento   | Bypass coronarico  |
| Riabilitazione  | Programma d’esercizi post-trauma   |

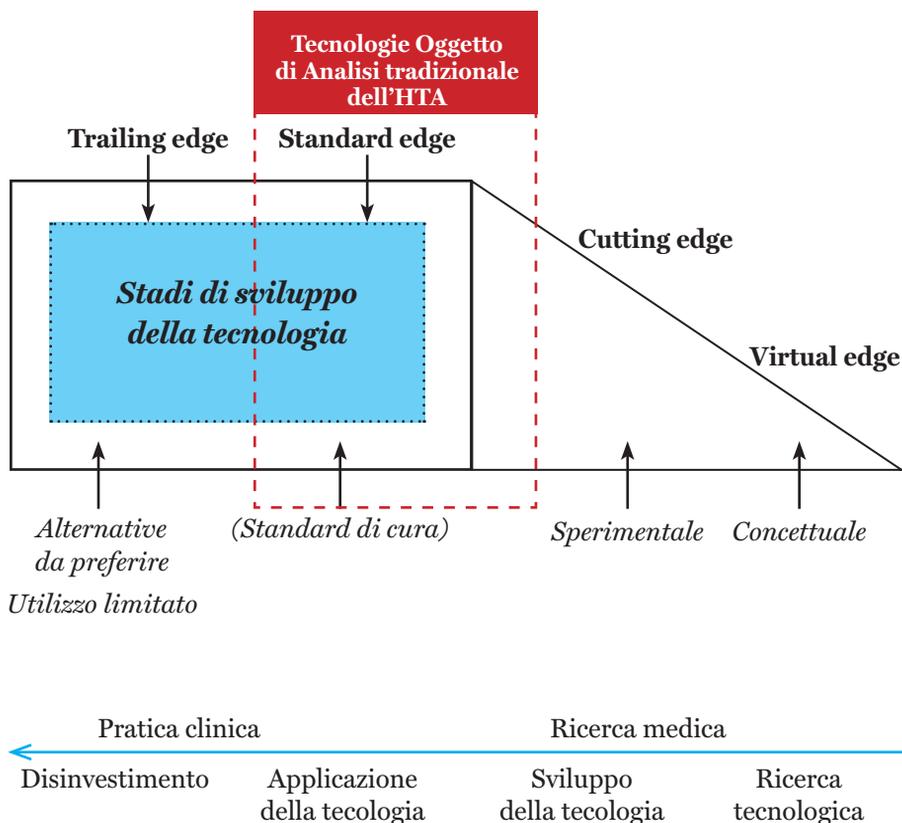
Lo stadio di sviluppo tecnologico rappresenta un ulteriore metodo di classificazione delle tecnologie in sanità. Il Technology spectrum ideato da Mikhail *et al.* (1999) permette di classificare la tecnologia sanitaria rispetto al suo “ciclo di vita” e “tasso di evoluzione” (**Figura 2**).

È importante, infatti, non solo collocare una determinata tecnologia all’interno del ciclo di vita, ma anche stimarne l’evoluzione attesa per il futuro, soprattutto per quelle tecnologie che prevedono un notevole investimento di capitale (diretto e indiretto). Il Technology spectrum individua 5 fasi evolutive all’interno del ciclo di vita delle tecnologie sanitarie:

- *virtual edge* in cui la tecnologia è ancora in fase astratta;

- *cutting edge* in cui la tecnologia è in fase sperimentale (ricerca di base traslazionale);
- *leading edge* in cui la tecnologia è utilizzata nella ricerca medica applicata, ma non è ancora disponibile nella pratica clinica;
- *standard edge* in cui la tecnologia è utilizzata principalmente in strutture sanitarie di eccellenza
- *trailing edge* in cui la tecnologia, pur risultando obsoleta, continua a essere utilizzata a seguito di resistenze al cambiamento tecnologico.

**Figura 2.** Technology spectrum



Fonte: Mikhail *et al.*, 1999, modificata.

L'oggetto di valutazione dell'HTA è stato storicamente sempre inteso come la tecnologia nel suo momento di utilizzo nella pratica clinica (standard di cura).

L'evoluzione dei sistemi sanitari e del concetto stesso di HTA ha portato a estendere le fasi di sviluppo della tecnologia in cui questa può essere potenzialmente oggetto di valutazione da parte dell'HTA.

Oggi, la tecnologia diviene oggetto di valutazione, oltre che nella sua fase di pieno utilizzo nella pratica clinica (standard di cura), anche nella sua fase iniziale di sviluppo (virtual edge, cutting edge) nonché nella sua fase terminale del ciclo di vita (trailing edge) in cui diviene obsoleta e per questo non più da utilizzare nella pratica clinica.

L'estensione del campo di attività dell'HTA nelle fasi iniziali dello sviluppo di una nuova tecnologia è giustificato dalla necessità di supportare lo sviluppo di tecnologie appropriate, **orientando e facilitando un processo di innovazione tecnologica** sempre più efficace, appropriato e sostenibile economicamente rispetto ai fabbisogni di salute espressi dalla popolazione. L'approccio conosciuto come "coverage with evidence development" (Hutton *et al.*, 2006) identifica le tecnologie che possono essere soggette alla valutazione durante una fase di introduzione controllata della tecnologia stessa, in cui sono contestualmente raccolte quelle informazioni che progressivamente forniscono l'evidenza per una valutazione definitiva. La realizzazione di "registri" correlati all'adozione di specifiche tecnologie è una modalità riconosciuta per conciliare la tempestività dell'adozione di una tecnologia e le esigenze di valutazione per un sistema sanitario.

Un secondo esempio di modalità sperimentata per anticipare il momento della valutazione della tecnologia si riscontra in tutte quelle esperienze di ricerca valutativa finanziate dai sistemi sanitari pubblici, che prevedono un'impostazione degli studi tale da permettere di raccogliere in un solo studio scientifico tutte le dimensioni necessarie per la valutazione della tecnologia: l'efficacia, il costo efficacia, gli impatti organizzativi ecc.

Una modalità sperimentata dal National Coordinating Center for HTA britannico è l'"HTA Clinical Trial", un particolare disegno di studio che è orientato a realizzare gli obiettivi sopra individuati.

Un ultimo esempio di anticipazione dell'attività di HTA riguarda tutte quelle esperienze conosciute con la generica espressione di "horizon scanning" orientate a intercettare l'innovazione tecnologica prima dell'immissione

in mercato, ovvero in quelle fasi che Mikhail (1999) definisce del “virtual edge” e del “cutting edge”. In queste fasi non è possibile realizzare una piena valutazione della tecnologia proprio per la mancanza di evidenze per impostare un’analisi sistematica. È però possibile interpolare il potenziale impatto della tecnologia sul sistema sanitario in termini di differenziale di efficacia tecnica, di innovatività, di impatto organizzativo, istituzionale ed economico.

Anche l’applicazione dell’HTA nella fase finale della vita della tecnologia, quando questa diviene obsoleta, va nella direzione di accelerare il fenomeno di **disinvestimento** (dismissione) delle tecnologie per liberare risorse a favore dell’introduzione di nuove e più efficaci tecnologie, garantendo il mantenimento di elevati standard assistenziali nei processi di cura.

## **L’HTA: dove? I livelli di applicazione**

L’HTA può rappresentare una guida per coloro che, nell’ambito dei sistemi sanitari, sono chiamati a decidere ai diversi livelli del sistema.

Infatti, in un sistema sanitario esistono diverse prospettive con diversi livelli di responsabilità: il livello centrale e/o regionale, con responsabilità programmatiche, il livello aziendale con responsabilità di natura gestionale, il livello professionale con responsabilità nell’utilizzo delle tecnologie sanitarie sul singolo paziente.

Tradizionalmente, l’approccio dell’HTA è stato adottato per la produzione di evidenze a supporto delle decisioni di politica sanitaria, quindi **a livello macro**.

La produzione della sintesi delle evidenze scientifiche disponibili a supporto della decisione è stata tradizionalmente affidata ad agenzie finanziate da fondi pubblici responsabili della produzione di documenti (HTA Report e altri documenti) utilizzati per informare sulle decisioni a livello di sistema. Nonostante la produzione di evidenze avvenga prevalentemente a livello internazionale, nazionale o regionale, tutti i livelli del sistema sono coinvolti nel processo di HTA. I clinici negli ospedali – così come i diversi professionisti attivi nelle organizzazioni che erogano assistenza sanitaria – sono coinvolti nell’adattamento delle evidenze ai contesti organizzativi per favorire e rendere più razionali le scelte inerenti l’adozione e l’utilizzo delle tecnologie biomediche.

Queste evidenze sono di particolare utilità, quindi, per le decisioni di diversa natura prese a livello macro (politico), ma anche per supportare le decisioni del management a livello meso (organizzativo) e le decisioni cliniche a livello micro (operativo).

Le decisioni a livello macro riguardano, ad esempio, il rimborso delle prestazioni da parte del terzo pagante connesse all'utilizzo di una determinata tecnologia o l'inserimento di un farmaco all'interno di un prontuario terapeutico regionale. L'introduzione di una nuova prestazione all'interno della lista delle prestazioni facenti parte dei Livelli Essenziali di Assistenza dovrebbe essere la tipica decisione da supportare attraverso un processo di HTA. Questa decisione, rientrando nel novero delle decisioni di "politica sanitaria", può essere supportata da elementi tecnici che rendono maggiormente "razionale" ciò che, altrimenti, sarebbe solo ispirato a elementi di discrezionalità.

Le decisioni a livello meso, invece, riguardano l'adozione e l'acquisizione di una tecnologia all'interno di un ospedale, l'introduzione di un test diagnostico o l'attivazione di un nuovo servizio per la terapia del dolore. Tale decisione ha natura tipicamente manageriale e impatta sull'organizzazione sanitaria nel suo complesso.

Le decisioni a livello micro sono invece quelle prese dai clinici ogni giorno nello svolgimento della loro pratica. Sono scelte che riguardano i percorsi di cura da intraprendere e l'utilizzo di questa o quella tecnologia a supporto del percorso diagnostico terapeutico del singolo paziente. L'evidenza scientifica sintetizzata nei prodotti di HTA, in questo caso, integra l'interpretazione che il clinico dà del razionale fisio-patologico della persona che ha di fronte incorporando nella decisione il paradigma dell'Evidence Based Medicine (Cicchetti, Marchetti, 2010).

## **L'HTA: come e chi? Le dimensioni della valutazione e le competenze multidisciplinari**

La valutazione delle tecnologie sanitarie adotta un approccio multidisciplinare per giungere a una valutazione completa di tutte le implicazioni economiche, cliniche, tecniche, etiche e organizzative riferite a una determinata tecnologia sanitaria.

Le valutazioni sono prodotte da funzioni specializzate nell'ambito dei si-

stemi sanitari che normalmente sono inquadrate come “Agenzie” e “Unità di Valutazione” operanti per incarico del sistema sanitario e/o di singole organizzazioni sanitarie, ma che sono chiamate a mantenere, per quanto possibile, una posizione di “equidistanza” dai principali stakeholder (pazienti, industria, terzi paganti).

Le Agenzie e le Unità di Valutazione, nella loro veste di valutatore, operano a favore della società nel suo complesso, quindi per i pazienti, ma anche per gli altri cittadini, per il sistema industriale e per quello sanitario e i suoi operatori.

Per questo loro ruolo peculiare nel sistema sanitario, le strutture di valutazione dovrebbero avere un finanziamento prevalentemente pubblico e operare in un regime di massima trasparenza, ponendo particolare attenzione alla robustezza dei propri metodi ma anche alla condivisione dei metodi stessi con gli altri stakeholder.

In questo contesto, l’approccio valutativo si fonda sull’utilizzo di metodi di sintesi dell’informazione (metanalisi) derivata dalla produzione scientifica e sulla modellizzazione di tale evidenza per poter trarre dalle evidenze disponibili le indicazioni di carattere più generale.

L’informazione derivata dall’evidenza scientifica, riguardante principalmente l’efficacia (in termini sia di efficacy che di effectiveness) e il costo-efficacia di una tecnologia rispetto a uno o più comparatori, dovrà essere accompagnata da informazioni inerenti tutte le altre dimensioni della valutazione che, a loro volta, adottano metodi di ricerca specifici.

A livello europeo si è giunti, attraverso il progetto EuNetHTA - European Network for Health Technology Assessment ([www.eunehta.eu](http://www.eunehta.eu)), a un consenso intorno alle dimensioni di valutazione considerate rilevanti ai fini della valutazione completa di una tecnologia sanitaria: problema di salute e utilizzo attuale della tecnologia, caratteristiche tecniche e tecnologiche, sicurezza, efficacia clinica (effectiveness), costi e valutazione economica, aspetti etici, aspetti organizzativi, aspetti sociali, aspetti legali.

Per la valutazione di ciascuno di questi aspetti è indispensabile ricorrere alle adeguate competenze professionali e, di conseguenza, all’adozione di specifici metodi di ricerca.

È bene osservare che l’analisi delle diverse dimensioni così come i diversi metodi di valutazione dovranno essere adattati in relazione alle tipologie

tecnologiche sotto esame (farmaci, device, procedure diagnostiche o terapeutiche ecc.) e ai diversi livelli di valutazione (macro, meso, micro).

Nei capitoli successivi ci concentreremo solo sul livello aziendale (meso) e sulle tecnologie che sono prevalentemente oggetto di valutazione nel contesto delle organizzazioni sanitarie (farmaci, dispositivi medici e dispositivi diagnostici).

Per tale motivo nel manuale si parla di revisioni veloci, ancorché sistematiche, della letteratura, così come di valutazioni di impatto sul budget piuttosto che di valutazioni economiche mentre non si discute ad esempio, se non con accenni, di valutazioni etiche e sociali.

## **L'HTA: perché? Le motivazioni per realizzare attività di HTA**

L'approccio dell'HTA consente nell'ambito dei sistemi sanitari e delle organizzazioni sanitarie di fornire una risposta convincente al dilemma della limitatezza delle risorse, aggravata da fenomeni sociali e demografici come l'invecchiamento della popolazione, la crescita in volume e consapevolezza della domanda di assistenza, così come le nuove opportunità di cura derivanti dallo sviluppo tecnico e tecnologico.

L'HTA assicura un processo partecipato nella creazione di quelle evidenze che guidano le difficili decisioni di allocazione delle risorse con implicazioni di natura etica ed equitativa.

Allo stesso tempo, il fondamentale radicamento dell'HTA sull'evidenza scientifica favorisce il recupero della dimensione "razionale" nella decisione inerente l'uso delle tecnologie sanitarie.

La Carta di Trento sottolinea, inoltre, che "la valutazione delle tecnologie sanitarie è [...] una opportunità per le strutture sanitarie perché l'esame multidimensionale dell'impatto provocato dalle tecnologie crea i presupposti per superare l'autoreferenzialità e l'isolamento nelle scelte, soprattutto in quelle che hanno conseguenze sui versanti etico e sociale".

All'interno di un ospedale o di una azienda sanitaria, l'HTA si configura come uno specifico approccio alla gestione manageriale che si caratterizza per la ricerca di una maggiore razionalità nelle scelte, facendo ricorso all'evidenza scientifica quale fondamentale supporto alla decisione stessa, e per la ricerca di un consenso sulla scelta tra le diverse componenti aziendali.

## Il processo di HTA

La realizzazione di prodotti di HTA si caratterizza non solo per la multidimensionalità dei contenuti della valutazione ma anche per la natura e la struttura del processo attraverso il quale si giunge alla definizione del “prodotto”.

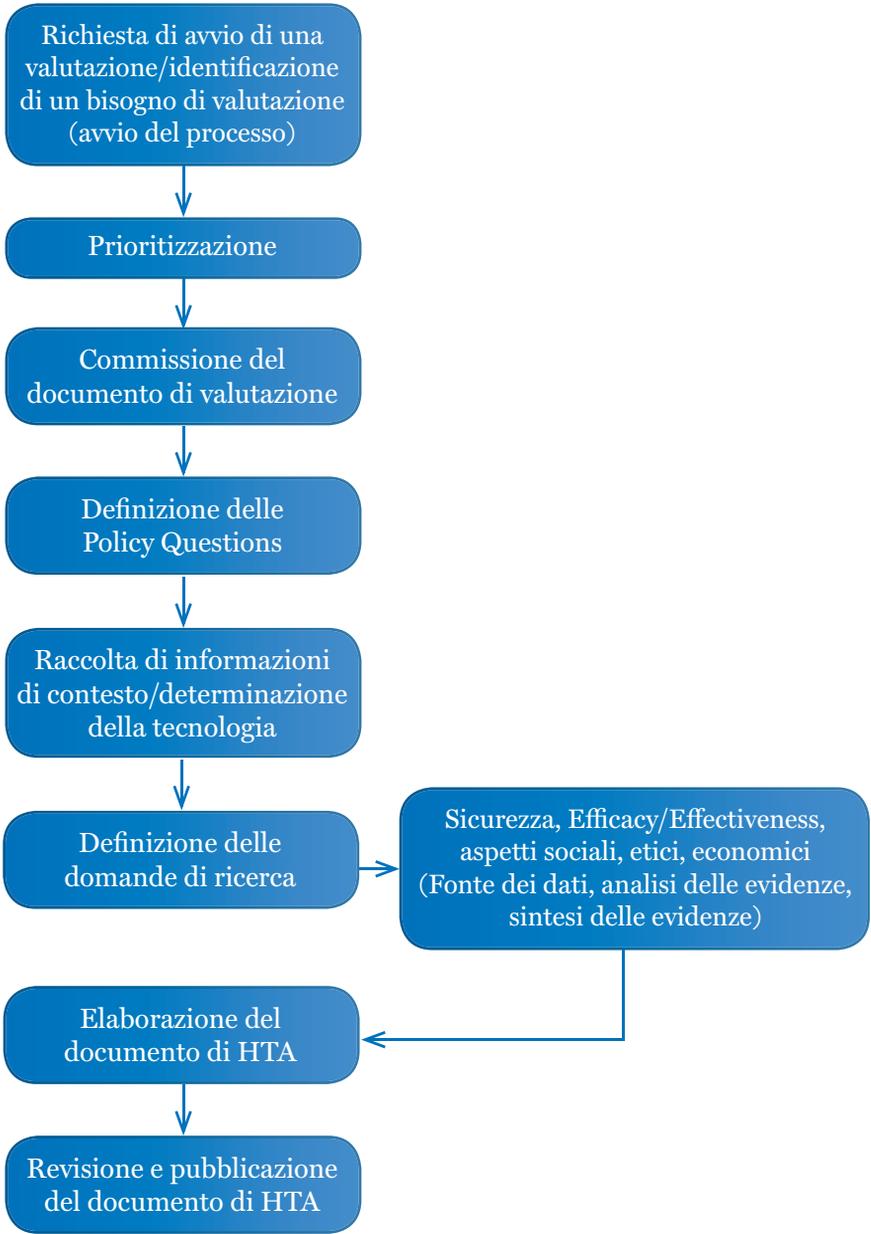
Le fasi che caratterizzano un processo di HTA, a partire dall’identificazione del tema della valutazione sino all’elaborazione di un documento di valutazione possono essere sintetizzate in:

- richiesta di un bisogno di valutazione;
- prioritarizzazione;
- commissione del report;
- elaborazione della policy question;
- elaborazione del protocollo HTA;
- raccolta informazioni di background;
- definizione della domanda di ricerca e raccolta delle evidenze ;
- elaborazione di un primo draft report e successiva condivisione e discussione dei risultati con gli stakeholder;
- revisione esterna del report;
- pubblicazione del report definitivo;
- disseminazione e comunicazione;
- utilizzo del report da parte dei decisori;
- aggiornamento.

I primi passi nell’elaborazione di report di HTA sono tra i più critici. Il bisogno di una valutazione può emergere infatti dall’iniziativa del terzo pagante in un sistema sanitario (livello politico) o da parte di un’industria che dispone di una tecnologia innovativa o del manager di una organizzazione sanitaria. La dinamica dell’innovazione tecnologica spesso genera un sovraffollamento di richieste presso gli enti di valutazione la cui capacità elaborativa è evidentemente limitata dalle risorse e dalle competenze disponibili.

Particolare rilievo, in questo contesto, assume la fase di prioritarizzazione delle valutazioni da svolgere. In questa fase il peso del giudizio politico è spesso rilevante ma sempre più importante appare il coinvolgimento di al-

**Figura 3.** Il processo dell'HTA



Fonte: Busse *et al.*, 2002, modificata.

cuni stakeholder, quali i clinici, l'industria e i rappresentanti dei pazienti, nella definizione delle priorità di valutazione.

Il report, una volta commissionato, deve acquisire l'esatto indirizzo in termini di obiettivi.

La **policy question** rappresenta l'obiettivo decisionale a cui l'evidenza deve rispondere. Riguarda, in genere, la scelta di raccomandare o meno il rimborso di una determinata tecnologia o trattamento da parte dell'ente politico di riferimento che svolge il ruolo di terzo pagante del sistema sanitario, oppure in ambito aziendale quello di introdurre o meno un farmaco o un dispositivo nel prontuario o nel repertorio dell'azienda.

A questo punto, i valutatori sono chiamati a stendere un protocollo di lavoro che comprende l'identificazione dei "domini" della valutazione e le relative evidenze da acquisire attraverso l'analisi della letteratura scientifica (revisioni sistematiche), rilevazioni *ad hoc*, parere di esperti. Per la progettazione di dettaglio del lavoro, si raccolgono informazioni sullo stato dell'arte, ovvero sul corrente uso che si fa di quella tecnologia in un determinato contesto di riferimento: quanto è diffusa tra gli utilizzatori clinici, per quali indicazioni, con quali esiti.

Alla luce di queste informazioni è possibile identificare le singole domande di ricerca necessarie per la raccolta delle informazioni che permettono di valutare i diversi domini della valutazione: la sicurezza della tecnologia, l'efficacia teorica e quella contestuale, i fattori psicologici, sociali ed etici, l'impatto organizzativo ed economico.

Al termine della fase di studio, viene in genere elaborato un primo draft che viene sottoposto alle revisioni esterne (peer review) e al confronto con i diversi stakeholder. Solo dopo la fase di revisione il report può essere pubblicato e diffuso nel sistema sanitario ai diversi livelli decisionali.

Mentre negli ambiti macro è una necessità assoluta la revisione esterna dei documenti di valutazione, negli ambiti meso (organizzativo) è un'attività che viene raramente effettuata a causa della velocità dei processi di valutazione e della necessità di produrre risultati allineati con i tempi delle decisioni gestionali.

L'uso del report di HTA varia a seconda della natura e del livello della decisione. A **livello macro** il report supporta le decisioni di politica sanitaria. A seconda dei contesti nazionali questo documento può rappresentare una

semplice “raccomandazione” o un vero e proprio vincolo alla decisione. A **livello meso** (Azienda Sanitaria) i report supportano le decisioni manageriali di adozione e acquisizione delle tecnologie. Rappresentano la base informativa fondamentale su cui vengono innestate le valutazioni di dettaglio relative ai singoli contesti organizzativi e gestionali dove la tecnologia verrà applicata. A **livello micro** il report di HTA supporta l’elaborazione di linee guida e protocolli di diagnosi e cura e quindi rappresenta una raccomandazione per la pratica clinica.

L’ultima fase del processo riguarda l’aggiornamento. La tecnologia, infatti, evolve in termini di indicazioni cliniche per le quali risulta applicata e la sua efficacia reale (ma anche il suo rapporto costo-efficacia) cambia con il variare dell’expertise sviluppata nei contesti operativi reali. Per questo il report di HTA dovrebbe essere soggetto a revisioni la cui frequenza è determinata dalle caratteristiche della tecnologia e dalla disponibilità di risorse e competenze dell’agenzia che lo ha prodotto.

Ovviamente, anche in questa ultima fase di aggiornamento è indispensabile che questa sia allineata alle priorità del sistema sanitario e/o dell’organizzazione sanitaria e alle esigenze dei decisori e degli utilizzatori della tecnologia.

## I prodotti di HTA

Il processo di HTA esita nella produzione di documenti le cui caratteristiche variano in relazione all’obiettivo da raggiungere e alla natura e al livello della decisione che si intenda supportare.

L’elemento caratterizzante i prodotti dell’HTA, rispetto ad altri tipi di produzione scientifica, è la funzione svolta a supporto della decisione.

Le diverse agenzie e unità di valutazione delle tecnologie hanno sviluppato modelli differenziati di documenti di HTA tra cui ricordiamo:

- **report di valutazione:** sono report molto approfonditi (chiamati anche full report) che risultano da un processo di valutazione basato sulla revisione sistematica dell’evidenza scientifica e concentrato sugli aspetti di: efficacia, sicurezza, appropriatezza ed efficienza delle tecnologie mediche. Tale processo è disegnato per adattare la valutazione allo specifico scenario clinico analizzato e dipende dalle necessità (esigenze) dell’organizzazione commissionante;

- **queries tecniche:** relazioni brevi risultanti da processi di valutazione che intendono dare una risposta tempestiva e concisa a soggetti che la commissionano o la richiedono con l'esigenza di avere la risposta a breve termine;
- **servizio di risposte veloci:** relazioni brevi con cui si risponde in maniera tempestiva e concisa a richieste molto specifiche con un approccio "help desk";
- **analisi delle tecnologie emergenti:** bollettini che evidenziano tecnologie che non sono ancora utilizzate o non sono largamente diffuse nel paese (horizon scanning);
- **prevalutazione:** processo di valutazione basato su una revisione di letteratura limitata;
- **piano di investimento delle apparecchiature:** piano di investimento annuale e di lungo periodo relativo alle apparecchiature biomediche, basato sui principi ed elaborato con gli strumenti dell'HTA; il piano permette, inoltre, di definire l'allocazione interna delle risorse tecnologiche;
- **linee guida alla pratica clinica:** riproposizione in termini di raccomandazione di evidenze scientifiche prodotte per l'utilizzo di una determinata tecnologia o procedura.

I contenuti dei diversi prodotti di HTA differiscono in relazione:

- allo stadio evolutivo della tecnologia (emergente, matura) oggetto della valutazione;
- al livello di evidenze scientifiche disponibili.

In pratica l'HTA può fornire un primo livello di reportistica (horizon scanning, prevalutazione) quando la tecnologia è in uno stadio iniziale di adozione, ma non risulta ancora diffusa in maniera estesa.

I prodotti, in questo caso, sono basati sulla sintesi dei risultati dei primi trial clinici.

Il secondo livello di reportistica (full report, linee guida) è invece il risultato di un'analisi più estesa, possibile solo quando la tecnologia inizia a essere realmente introdotta nella pratica clinica. A questo livello, le evidenze sono molteplici e sono già disponibili metanalisi e altri documenti di sintesi.

Quindi, i prodotti di HTA si adattano nella loro natura e struttura ai diversi stadi di sviluppo della tecnologia e il processo di HTA, di conseguenza, sottopone le indicazioni fornite per il policy making e la pratica clinica a

una periodica revisione, monitorando nel tempo l'evolversi dell'evidenza scientifica.

Più articolati sono invece i contenuti dei full report di HTA che dovrebbero avere la seguente struttura:

- indicare sinteticamente la tecnologia oggetto di studio, la malattia cui questa si riferisce, la popolazione coinvolta, i principali aspetti dell'impatto di questa tecnologia sul sistema sanitario;
- un executive summary, che espliciti obiettivi, metodi di analisi, revisione della letteratura sui risultati di efficacia e sugli aspetti economici principali, impatto sul sistema sanitario e le principali conclusioni (massimo due pagine);
- il report vero e proprio, che preveda le seguenti sezioni:
  - introduzione, con background e presentazione della tecnologia;
  - la presentazione del tema specifico oggetto di analisi con le questioni da decidere da un punto di vista del decision maker;
  - gli obiettivi del report;
  - gli aspetti clinici, con la ricerca di letteratura, i criteri di selezione dell'evidenza e dei dati da essa rilevati;
  - l'analisi economica con la ricerca di letteratura, i criteri di selezione dell'evidenza e dei dati da essa rilevati;
  - l'impatto sui sistemi sanitari, sulla popolazione assistita, sui budget sanitari;
  - gli aspetti regolatori e legislativi;
  - gli aspetti etici, con approfondimenti sul trade-off tra efficienza ed equità;
  - la discussione dei risultati, con specificazione dei limiti dell'analisi, sulla generalizzabilità dei risultati, sugli eventuali gap di conoscenza legati all'evidenza disponibile;
  - le conclusioni, che sintetizzino gli elementi emersi dall'analisi;
  - la lista completa delle referenze bibliografiche utilizzate;
  - un'appendice con le strategie di ricerca di letteratura utilizzate, con il dettaglio dei modelli di elaborazione dati eventualmente utilizzati.

Questi report normalmente sono piuttosto voluminosi, superando le 100 pagine di contenuti, e vengono periodicamente sottoposti a revisione per aggiornare i risultati alle luce delle evidenze scientifiche emerse nel frattempo.

I documenti di valutazione prodotti in ambito aziendale sono invece dei documenti molto più snelli, di massimo 10-15 pagine, che si focalizzano prevalentemente sulle dimensioni relative all'efficacia clinica, all'impatto organizzativo ed economico dell'introduzione di una nuova tecnologia all'interno dell'organizzazione sanitaria.

## **La misurazione dell'impatto dell'HTA**

L'impatto dell'HTA, nonostante il suo uso sempre più esteso nei diversi sistemi sanitari, non può essere misurato facilmente. Per una piena valutazione dell'impatto generato dall'utilizzo da parte dei decisori dei prodotti di HTA (report e altri prodotti), sarebbe necessario quantificare il loro contributo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di un sistema sanitario e, come conseguenza, l'esito in termini di miglioramento dello stato di salute della popolazione interessata. Tuttavia, l'HTA ha solamente un impatto indiretto sul livello di salute, favorendo o impedendo l'uso di tecnologie sanitarie in una logica basata sull'evidenza scientifica, il che ne rende difficile la misurazione.

Molto più semplice, invece, è l'analisi del processo decisionale che misura l'impatto dell'HTA confrontando le raccomandazioni dei report e le corrispondenti decisioni di politica sanitaria o le variazioni della pratica clinica.

Infatti, è evidente il legame che può esserci tra le raccomandazioni dei report e le seguenti decisioni sul rimborso, sulle installazioni e sulle priorità delle corrispondenti tecnologie o sulla variazione di specifiche pratiche cliniche.

L'efficacia organizzativa di una funzione di HTA nell'ambito di un'azienda sanitaria può essere valutata sotto diverse prospettive. Certamente, la prospettiva dei pazienti dovrebbe essere quella dominante, ma evidentemente quello dell'HTA è uno dei tanti processi di supporto che vanno a incidere sull'efficacia clinica complessiva e quindi sulla percezione della qualità del servizio da parte degli utenti.

È certamente possibile e utile rilevare la prospettiva degli operatori; comprendere la loro percezione circa il valore aggiunto derivante da un'attività di HTA nel migliorare i processi assistenziali, rendendoli più appropriati ed efficaci, appare critico per impostare correttamente la funzione di valutazione. Ma oltre alla prospettiva degli operatori, sotto il profilo manageriale è interessante valutare l'impatto che la funzione di HTA ha nel ridefinire

il complesso dei processi decisionali inerenti le tecnologie nell'ambito di una struttura sanitaria. Un indicatore di questo impatto è certamente la percentuale del valore delle tecnologie valutate secondo i principi dell'HTA rispetto al valore complessivo delle tecnologie acquistate durante l'anno.

Questo indicatore permette di misurare il peso, in valore, dell'attività di valutazione di HTA sul complesso delle decisioni di acquisizione in tutti gli ambiti tecnologici: farmaci e presidi, dispositivi medici, apparecchiature elettromedicali, procedure diagnostico-terapeutiche, tecnologie combinate (ad esempio, dispositivi/farmaci).

Allo stesso modo, appare interessante verificare l'ambito di applicazione dell'attività di valutazione di HTA. È evidente, infatti, che la massima utilità dall'adozione di questo approccio si otterrebbe nel caso in cui fosse possibile applicare i principi e i metodi di HTA a tutte le tecnologie indipendentemente dalla loro natura e dal loro costo unitario o dal loro impatto complessivo sul budget. È altrettanto evidente, però, che questo sarebbe manifestamente non costo-efficace. È ragionevole identificare, infatti, una soglia minima di costo (unitario o annuale per i devices o i farmaci) oltre la quale innescare il processo di valutazione. I limiti dell'attività di HTA sono legati al costo in termini di impiego di risorse materiali e umane che l'attività stessa richiede. La scelta degli oggetti delle valutazioni deve dipendere non solo dal valore economico, ma anche dalla rilevanza clinica e scientifica della tecnologia.

## **L'HTA nelle aziende sanitarie: le basi concettuali**

Lo sviluppo dell'HTA a livello ospedaliero non è legato a una progressiva riduzione dell'attività di HTA svolta a livello di politica sanitaria (livello macro), che anzi è in continuo aumento, ma all'accresciuta consapevolezza che il valore delle tecnologie sanitarie deve essere analizzato in connessione con lo specifico contesto organizzativo in cui la tecnologia opera/funziona. La diffusione dell'utilizzo dell'HTA negli ospedali e nelle altre organizzazioni sanitarie, quindi, può essere considerato come un meccanismo di risposta del management aziendale a tre diversi fenomeni.

Il primo fenomeno riguarda la **crescita della “pressione” che i sistemi sanitari pongono sulle singole strutture sanitarie** per il miglioramento dei livelli di efficienza ed efficacia (efficienza micro-economica) quale chiave

per il miglioramento dell'efficacia complessiva del sistema (efficienza macro-economica).

La spinta verso l'efficienza micro-economica ha ampliato le autonomie e le responsabilità gestionali-organizzative delle strutture periferiche dei diversi sistemi sanitari.

Gli ospedali, attualmente, operano comunemente con stringenti vincoli di budget e in molti paesi vengono utilizzati meccanismi di rimborso su modello dei Diagnosis Related Group (DRG). Tale evoluzione ha portato a trasferire competenze, una volta esclusive dei livelli centrali (ad esempio, ministeri, assessorati della salute), a quelli periferici (aziende ospedaliere e aziende sanitarie locali).

Le decisioni relative alle tecnologie sanitarie sono sempre più realizzate a livello di "azienda" e a questo livello si sono progressivamente diffusi modelli gestionali originali che derivano dalla rilettura dei più tradizionali strumenti di gestione manageriale (pianificazione strategica, progettazione organizzativa, direzione e controllo) nello specifico contesto sanitario.

Il secondo fattore attiene al **progressivo riconoscimento della rilevanza dei fattori di contesto**. Le opportunità e i vantaggi derivanti dall'utilizzo di una medesima tecnologia in campo medico (altrimenti definiti come "valore" della tecnologia) variano in funzione delle risorse e delle competenze disponibili a livello di singola organizzazione sanitaria. Ne consegue che, se le decisioni vengono prese a livello aziendale, anche le evidenze e i dati dovrebbero essere raccolti e analizzati nel contesto organizzativo. Questo presuppone che anche il tradizionale processo di HTA, sviluppato in seno alle agenzie regionali o nazionali, possa beneficiare della presenza di competenze specifiche per l'HTA all'interno delle organizzazioni ospedaliere. Nel processo di valutazione, le tecnologie possono "teoricamente" essere isolate dal loro contesto organizzativo e da più processi che le attraversano. Nella pratica, però, l'efficacia e l'appropriatezza dell'impiego delle tecnologie dipendono dai contesti, dalla disponibilità e dall'adeguatezza delle risorse complementari quali le competenze degli operatori siano esse tecniche che manageriali. Possono considerarsi risorse complementari anche le tecnologie di manutenzione, la gestione dei ricambi, così come i protocolli per l'impiego delle tecnologie di trattamento.

Il terzo fattore è **collegato alla diffusione della cultura della medicina**

**basata sulle prove di efficacia** (Liberati, 1997). I policy maker, il management ospedaliero, i clinici e gli altri professionisti sanitari sono sollecitati a trasferire tempestivamente le evidenze scientifiche nella pratica clinica e nei processi organizzativi. Il contesto organizzativo è infatti estremamente rilevante nel permettere all'evidenza di tradursi in pratiche cliniche.

Lo sviluppo di una funzione di HTA a livello aziendale consente di superare la criticità definita come "gap organizzativo" (Dopson *et al.*, 2005); con questa espressione si intende l'insieme delle barriere cognitive, procedurali e gestionali che tendono a inibire la diffusione delle nuove pratiche cliniche evidence based all'interno di ospedali e di altre organizzazioni sanitarie.

McGregor and Brophy (2005), illustrando il caso studio del Montreal University Hospital Consortium, hanno suggerito che l'implementazione di un'unità di HTA interna agli ospedali può creare un contesto organizzativo favorevole, agevolando il trasferimento dell'evidenza scientifica nella pratica clinica e nei processi decisionali di tipo manageriale.

I risultati del recente progetto AdHopHTA hanno consolidato e quantizzato tale evidenza, confermando una maggiore facilità di accesso dell'innovazione tecnologica nelle organizzazioni sanitarie che hanno avviato un'attività di valutazione delle tecnologie al loro interno. Per maggiori informazioni sui processi di valutazione delle tecnologie all'interno delle organizzazioni sanitarie, si rimanda al capitolo specifico che descrive i risultati del progetto AdHopHTA.

La combinazione di questi tre fenomeni spinge il management delle organizzazioni sanitarie a elaborare metodologie e strumenti innovativi a supporto di decisioni complesse e spesso discrezionali quali quelle relative all'adozione e all'allocazione delle risorse tecnologiche. In tal modo, l'adozione di una prospettiva di HTA a supporto delle decisioni manageriali risulta non solo uno strumento di gestione ma anche un supporto alla realizzazione della governance clinica del sistema nel suo complesso. Questa nuova prospettiva nell'uso dei principi, delle metodologie e degli strumenti di HTA è sempre più conosciuta come Hospital-Based HTA (HB-HTA) (Catananti *et al.*, 2005).

# IL PROCESSO DI VALUTAZIONE DEI FARMACI

Rossella Di Bidino, Silvia Adami, Stefano Bianchi,  
Piera Polidori, Marco Marchetti

## ▶▶▶ IL PROCESSO REGOLATORIO

L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e la negoziazione del prezzo di un medicinale per uso umano seguono un processo ben definito che coinvolge diversi organismi.

L'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali può avvenire tramite:

- procedura centralizzata (che coinvolge tutti i paesi membri dell'Unione Europea);
- procedura di mutuo riconoscimento (che coinvolge solo una parte dei paesi membri dell'Unione Europea);
- procedura decentrata;
- procedura nazionale.

Nel caso della **procedura centralizzata** le aziende farmaceutiche presentano alla European Medicines Agency (EMA) un'unica richiesta di introduzione in commercio valida per tutti i paesi dell'Unione Europea.

Tale autorizzazione viene rilasciata con decisione della Commissione Europea, sulla base di una valutazione scientifica da parte essenzialmente del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human use).

La **procedura di mutuo riconoscimento** si basa sul principio del mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, rilasciata in uno Stato membro dell'Unione Europea, il quale agisce da paese di riferimento (RMS, Reference Member State). Tale autorizzazio-

ne viene poi estesa a uno o più Stati Membri interessati (CMS, Concerned Member States) specificati dal richiedente.

Con la **procedura decentrata**, la domanda viene presentata contemporaneamente nello Stato di riferimento e in uno o più paesi della Comunità Europea; il medicinale non deve essere preventivamente autorizzato in uno Stato membro per poi avere l'estensione dell'autorizzazione ad altri paesi della Comunità Europea.

Il carattere vincolante delle procedure autorizzative comunitarie è limitato alla registrazione del farmaco e non riguarda la rimborsabilità, materia delle singole autorità nazionali.

## **Livello europeo: European Medicines Agency**

La European Medicines Agency ha la responsabilità di coordinare le risorse scientifiche disponibili, messe a disposizione degli Stati membri, per la valutazione, supervisione e farmacovigilanza dei medicinali (art. 55 del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio) e valuta le evidenze scientifiche disponibili relative a qualità, sicurezza ed efficacia.

Il CHMP effettua una valutazione scientifica ed emana una Opinione che viene trasmessa alla Commissione Europea la quale, a sua volta, emana una Decisione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri. Inoltre, nel caso di farmaco orfano, è attivo dal 2001 il Comitato per i medicinali orfani (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP).

Il CHMP è composto dai rappresentanti dei paesi dell'UE e dell'EEA-EFTA (European Economic Area-European Free Trade Association), nonché da un Presidente e da un massimo di altri cinque membri esperti scelti sulla base delle loro specifiche competenze scientifiche. Ciascun paese designa un suo rappresentante, assegnandogli un mandato di 3 anni che può essere rinnovato.

Per l'adozione di un'Opinione scientifica o di una Raccomandazione è necessario il raggiungimento del quorum dei due terzi dei membri con diritto di voto. Qualora non venisse raggiunto un consenso su una data decisione, l'Opinione o Raccomandazione può essere adottata a maggioranza; in tal caso, l'Opinione divergente viene riportata nel documento del CHMP con la relativa motivazione.

Le valutazioni del CHMP sono disponibili online sul sito dell'EMA con

possibilità di ricerca per nome commerciale del farmaco o principio attivo. Per ogni farmaco sono riportati la sintesi dell'European Public Assessment Report (EPAR) in lingua inglese e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) in tutte le lingue dell'UE. In tale dossier sono analizzate e discusse le evidenze riguardanti gli aspetti di qualità, efficacia e sicurezza del farmaco e viene espresso un giudizio complessivo sul profilo beneficio-rischio. Infine, per ciascun farmaco, è possibile ricostruire tutto l'iter presso l'EMA, qualora sia stato valutato più volte e/o per le diverse indicazioni cliniche. Per maggiori informazioni sulle regole che governano il CHMP si può consultare il documento EMEA/45110/2007 liberamente disponibile sul sito dell'EMA ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004628.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004628.pdf)).

La procedura centralizzata risulta obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, per i farmaci orfani, i farmaci antitumorali, i farmaci per il trattamento delle malattie neuro-degenerative, del diabete, della sindrome da immunodeficienza acquisita, i medicinali per malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie e i medicinali per malattie virali.

## **Livello nazionale: negoziazione e rimborsabilità**

L'agenzia regolatoria italiana è l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Istituita con la Legge del 24 novembre 2003, n. 326 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", l'AIFA è un organismo di diritto pubblico che opera sulla base degli indirizzi e della vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia, in autonomia, trasparenza ed economicità, in raccordo con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le associazioni dei pazienti, i medici e le società scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

L'AIFA autorizza la commercializzazione dei farmaci con procedura nazionale o europea secondo criteri di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalla normativa nazionale e comunitaria. Inoltre, l'AIFA è responsabile del rispetto del tetto programmato di spesa farmaceutica, attraverso meccanismi di ripiano degli sfondamenti, di revisione periodica del Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN) e di negoziazione dei prezzi. L'AIFA, attraverso

l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMED), garantisce il monitoraggio e la congruenza della spesa e dei consumi a livello nazionale, regionale e locale; mensilmente, trasmette i dati alle singole Regioni. Altre aree di intervento sono:

- governo della spesa farmaceutica;
- farmacovigilanza;
- sperimentazione clinica;
- informazione;
- ispezioni;
- promozione della ricerca;
- amministrazione e funzionamento;
- rapporti con l'EMA, con le Agenzie regolatorie degli altri paesi e con altri organismi internazionali.

Un medicinale, quindi, può essere commercializzato sul territorio italiano solo dopo aver ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte dell'AIFA.

Una volta concessa, l'AIC ha una validità di 5 anni, a eccezione delle autorizzazioni subordinate a condizioni; decade, invece, se non è seguita dall'effettiva commercializzazione entro i 3 anni successivi al rilascio (Decreto Legislativo del 24 aprile 2006, n. 219, art. 38).

L'AIC definisce:

- il nome del medicinale;
- la sua composizione;
- la descrizione del metodo di fabbricazione;
- le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse;
- la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione;
- le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti;
- il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto;
- un modello dell'imballaggio esterno;
- il foglio illustrativo;
- la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.

Ogni successiva modifica nel dosaggio o nella forma farmaceutica, nella presentazione o nella via di somministrazione comporta la necessità di richiedere un'ulteriore autorizzazione.

## Il processo di valutazione

Il processo di valutazione prende avvio dalla ricezione del dossier proposto dall'azienda farmaceutica.

L'AIFA si avvale principalmente del supporto di due Commissioni consultive e tecnico-scientifiche:

- la Commissione Tecnico Scientifica (CTS);
- il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR).

L'iter usuale si compone di 4 fasi:

- valutazione del Segretariato dell'Ufficio Prezzi e Rimborsi (ora Unità di HTA);
- apertura CTS;
- eventuale approfondimento CTS;
- istruttoria CPR.

La **Commissione Tecnico Scientifica** da Regolamento (Delibera AIFA n. 7 del 20 gennaio 2014) è responsabile, tra le altre, delle seguenti attività:

- esprime valutazione tecnico-scientifica per la definizione del valore terapeutico dei medicinali e delle loro successive modifiche ai fini del rilascio dell'AIC, nonché sulle sperimentazioni cliniche e sulle attività di farmacovigilanza;
- esprime un *parere vincolante* sul valore terapeutico dei medicinali, definendo il *place in therapy*, ossia definisce il ruolo del medicinale nello specifico contesto terapeutico;
- esprime un *parere vincolante* sul regime di fornitura, compresa l'individuazione degli specialisti;
- definisce i criteri per l'attribuzione ai medicinali del requisito dell'innovatività ed esprime *parere vincolante* in merito al grado di innovatività del medicinale;
- definisce la classificazione del medicinale al fine della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed esprime parere in ordine all'elenco dei farmaci rimborsabili dal SSN;

- fornisce suggerimenti tecnici per la redazione dei piani terapeutici e segnala l'opportunità di inclusione di un medicinale nell'elenco dei prodotti del prontuario della distribuzione diretta (PHT);
- individua i parametri per l'eventuale applicazione di meccanismi di rimborso condizionato;
- esprime, su richiesta del Direttore Generale o del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, parere in ordine a questioni tecnico-scientifiche di particolare rilevanza che possano essere oggetto di proposta anche da parte dei rappresentanti italiani del CHMP o del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Il **Comitato Prezzi e Rimborso** svolge funzioni di supporto tecnico-consulativo all'Agenzia ai fini della contrattazione prevista dall'art. 48, comma 33, della Legge istitutiva dell'AIFA. In particolare:

- istituisce la pratica negoziale dei prezzi dei farmaci, sulla base della documentazione prodotta dagli uffici, tenendo conto del dossier proposto dal richiedente e in base ai criteri stabiliti dalla CTS relativamente al place in therapy, all'innovatività e al regime di fornitura (salvo quanto previsto dall'art. 4, comma 3, secondo periodo del Regolamento stesso);
- propone un accordo negoziale nel quale sono indicati il prezzo, il regime di fornitura, eventuali elementi di rimborsabilità condizionata indicati dalla CTS e la classe di appartenenza ai fini del rimborso che viene sottoposto alla contrattazione con l'azienda;
- formula pareri tecnici di natura farmaco-economica (comprese le valutazioni di costo-efficacia, costo-utilità e di budget impact);
- esprime pareri sul contenimento del tetto di spesa farmaceutica;
- effettua il monitoraggio periodico del tetto di spesa farmaceutica;
- formula pareri in merito alla verifica delle condizioni di rimborsabilità e prezzo dei medicinali alla scadenza dell'accordo negoziale.

I pareri del CPR, nell'ambito delle procedure negoziali, sono obbligatori ma non vincolano l'organo decidente in quanto atti istruttori.

La determinazione del prezzo avviene attraverso la contrattazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche (Legge del 24 novembre 2003, n. 326) e segue i criteri indicati dalla Deliberazione del Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) del 1° febbraio 2001 "Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci" (Deliberazione n. 3/2001).

Da Deliberazione CIPE, la negoziazione del prezzo di una nuova specialità medicinale considera i seguenti criteri:

- rapporto costo/efficacia favorevole nelle situazioni in cui il nuovo medicinale si dimostra utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali non esiste alcuna terapia efficace oppure i medicinali già disponibili forniscono una risposta inadeguata oppure quando il nuovo medicinale ha un rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a medicinali già disponibili in Prontuario per la stessa indicazione, ovvero altri elementi di interesse per il SSN opportunamente quantificati; qualora il nuovo medicinale non presenti una superiorità clinica significativa rispetto a prodotti già disponibili deve essere quantomeno ugualmente efficace e sicuro di altri prodotti già disponibili;
- se il medicinale oggetto della contrattazione è già commercializzato in altri paesi (prezzi, consumi, condizioni di rimborsabilità ecc.);
- classe terapeutica di appartenenza;
- quote di mercato acquisibili nei successivi ventiquattro mesi nello specifico segmento di mercato;
- variazioni di spesa prevedibili per il SSN nelle distinte componenti;
- ogni altra informazione che possa risultare utile alle parti;
- valutazione dell'impatto economico sul SSN;
- rapporto costo terapia/die rispetto ai prodotti autorizzati per la stessa indicazione clinica (farmaci analoghi);
- quote di mercato attese;
- confronto con prezzi e consumi degli altri paesi europei.

Il prezzo di un farmaco viene distinto in:

- prezzo Ex Factory (EF) o prezzo ricavo industria;
- prezzo al pubblico (PP) comprensivo di IVA. È pari al prezzo EF e delle quote di spettanza al grossista e al farmacista;
- prezzo massimo di cessione SSN;
- prezzo di riferimento per i farmaci generici essenziali. I farmaci generici sono stati suddivisi in categorie omogenee comprendenti tutti i farmaci composti dallo stesso principio attivo. Per ogni categoria è stato poi fissato un prezzo di riferimento, cioè la somma massima che il SSN paga per tutti i farmaci inseriti in quella categoria. Mensilmente, l'AIFA aggiorna le liste di

trasparenza dei farmaci dal brevetto scaduto che possono essere prodotti come generici.

Una volta raggiunto un accordo su questi punti, tramite contrattazione con il richiedente e titolare dell'AIC, viene stipulato l'accordo negoziale.

## Tempi della negoziazione

L'AIFA ha a disposizione 180 giorni per la classificazione e definizione della rimborsabilità da parte del SSN di un farmaco, salvo sospensioni della procedura in corso di negoziazione.

La Legge dell'8 novembre 2012, n. 189 (Decreto Balduzzi) e sue successive modifiche prevedono che le domande di classificazione dei farmaci:

- orfani
- di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale (non meglio definita)
- utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture a esso assimilabili

abbiano una corsia privilegiata con possibilità di sedute straordinarie delle competenti commissioni. Per tali tipologie di farmaci l'iter per la determinazione della rimborsabilità e il prezzo deve concludersi entro 100 giorni dalla domanda di classificazione da parte dell'azienda farmaceutica.

Le aziende farmaceutiche possono richiedere l'accesso alla procedura dei 100 giorni e la CTS valuta la presenza o meno dei requisiti per l'avvio di tale procedura. Solo nel caso dei farmaci orfani il preventivo parere della CTS non viene richiesto. Nel caso la CTS esprima un parere favorevole alla procedura dei 100 giorni, il farmaco viene portato in Apertura CTS nella prima riunione utile; nel caso di parere sfavorevole della CTS si segue l'iter usuale di 180 giorni.

## Classi di rimborsabilità e regime di fornitura

I farmaci devono rientrare in una delle seguenti classi di rimborsabilità.

- **Classe A:** sono rimborsati interamente dal SSN; alcuni farmaci sono considerati di fascia A solo se prescritti per specifiche indicazioni che spetta al medico curante certificare (nota AIFA); al di fuori di queste indicazioni l'onere di spesa è a carico del cittadino. La rimborsabilità di un medicinale

erogato in regime di assistenza SSN è concessa solo se il medicinale viene prescritto per le indicazioni on label; in caso contrario (off-label) la spesa è a carico del cittadino.

- **Classe H:** farmaci a carico del SSN solo se utilizzati o forniti in ambito ospedaliero o in struttura a esso assimilabile.
- **Classe C:** non vengono rimborsati dal SSN, salvo casi specifici per particolari terapie. In questi casi il prezzo è liberamente fissato dall'azienda farmaceutica.
- **Classe C(nn)** (C non negoziata): è stata introdotta con il Decreto Balduzzi allo scopo di ridurre il tempo tra l'approvazione centralizzata di un medicinale da parte dell'EMA e la decisione in merito alle modalità di dispensazione e di rimborsabilità dell'AIFA. In questa classe i farmaci sono provvisti di AIC e, se commercializzati, sono prescrivibili al prezzo determinato dall'azienda farmaceutica, ma non sono a carico del SSN. La negoziazione del prezzo può avvenire successivamente quando (e se) il produttore decida di inoltrare richiesta di negoziazione del prezzo al fine di renderlo rimborsabile dal SSN.

Le classi di rimborsabilità non vanno confuse con il Prontuario della distribuzione diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale Ospedale-Territorio (PHT), che contiene l'elenco dei farmaci a distribuzione diretta da parte delle strutture pubbliche. Il PHT ha come obiettivo quello di garantire un equilibrio nella logica distributiva complessiva dei farmaci, in un assetto di miglioramento sanitario capace di contemperare anche il governo della spesa farmaceutica. In riferimento al setting assistenziale, e quindi alla modalità distributiva, si delineano 3 ambiti della terapia:

- **area H**, ovvero della terapia intensiva ed esclusivamente ospedaliera, il cui strumento è il Prontuario Ospedaliero;
- **area H-T** della presa in carico e della continuità terapeutica, con il PHT;
- **area T** della cronicità e delle terapie a breve termine, con prescrizioni da parte dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta tramite il PFN.

La Determina AIFA, oltre alla classe di rimborsabilità, riporta anche il regime di fornitura, ovvero la modalità di prescrizione e di dispensazione di un medicinale. In particolare, il medicinale può essere soggetto a:

- ricetta ripetibile (RR): deve essere dispensato dietro presentazione di ricetta medica;

- ricetta non ripetibile (RNR): deve essere dispensato dietro presentazione di ricetta medica da rinnovarsi volta per volta;
- ricetta in triplice copia a ricalco;
- prescrizione medica limitativa e utilizzato esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente a esso assimilabile (OSP);
- prescrizione medica limitativa e vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL e RNRL);
- prescrizione medica limitativa e utilizzato esclusivamente dallo specialista.

Infine, in sede negoziale, si definisce anche se è necessario:

- predisporre un Piano Terapeutico (PT): il farmaco, la cui prescrizione è a carico del SSN, richiede che sia effettuata la diagnosi e definito un Piano Terapeutico da parte delle strutture specialistiche. Il Piano Terapeutico è un modulo che viene compilato dal medico specialista operante nei centri specialisti autorizzati dalla Regione e consente, per alcuni farmaci utilizzati in patologie particolarmente impegnative che necessitano di percorsi diagnostico-terapeutici altamente specialistici, la prescrizione sul territorio anche da parte del medico di medicina generale;
- introdurre delle note limitative (Note AIFA): esse costituiscono uno strumento per assicurare l'appropriatezza di impiego dei farmaci orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di principi attivi ritenuti più efficaci e sperimentati. Le Note, quindi, sono uno strumento regolatorio che definisce alcuni ambiti di rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione del medico ma rappresentano, comunque, delle indicazioni che ogni medico deve rispettare per poter prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN. Le Note limitative aggiornate sono consultabili sul sito dell'AIFA all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/note-aifa> (giugno 2015).

Il Piano Terapeutico e le Note AIFA sono uno strumento importante per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci.

## **Registri AIFA e Managed Entry Agreements**

I Registri di monitoraggio AIFA sono strumenti introdotti con l'obiettivo di promuovere l'appropriatezza prescrittiva di farmaci innovativi ad alto costo, raccogliere dati postmarketing per definirne l'efficacia nella reale pratica clinica e governare i meccanismi di rimborso da parte del SSN.

L'AIFA, infatti, può stipulare accordi di rimborsabilità o accesso condizionato al mercato per i farmaci innovativi e/o ad alto costo. Tali accordi sono denominati Managed Entry Agreements (MEAs) o accordi negoziali di condivisione del rischio.

Per alcuni farmaci sottoposti a Registro, l'AIFA ha stipulato con l'industria farmaceutica accordi di condivisione del rischio. Esistono due grandi tipologie di accordi:

- finanziario (Financial-based): Cost sharing, Capping o Payback;
- basato su outcome (Performance-based Risk Sharing): Payment by Result, Success Fee, Risk Sharing.

Nello specifico:

- **Cost Sharing (CS)**: prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dall'RCP;
- **Risk Sharing (RS)**: rispetto al CS, prevede uno sconto che si applica esclusivamente ai pazienti non rispondenti al trattamento;
- **Payment by Result (PbR)**: estende le modalità del RS, prevedendo un rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica di tutti i pazienti che non rispondono al trattamento (payback da parte delle aziende farmaceutiche del 100% dei fallimenti terapeutici);
- **Success Fee (SF)**: rimborso a posteriori del 100% del successo terapeutico. Tale accordo prevede che il SSN, successivamente alla valutazione della risposta al trattamento, solo nei casi di successo terapeutico, provveda a remunerare le corrispondenti confezioni dispensate;
- **Capping/payback**: prevede che siano poste a carico dell'azienda farmaceutica le confezioni erogate oltre al superamento della quantità del farmaco stabilito dall'accordo negoziale.

Durante la negoziazione dell'accordo, l'AIFA valuta attentamente il momento in cui valutare la rispondenza al trattamento dei pazienti. La scelta viene fatta sulla base delle curve di sopravvivenza e, in particolare, delle curve TTOT (Time To Off Treatment). La durata del monitoraggio dipende dalle caratteristiche del farmaco, dalla storia naturale della patologia trattata e dagli accordi negoziali concordati tra le parti.

## ▶▶▶ LA VALUTAZIONE DI HTA

La valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment, HTA) è la complessiva e sistematica valutazione multidisciplinare delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti e da quelle di nuova introduzione.

I sistemi sanitari vengono considerati tra le organizzazioni più complesse esistenti, con una struttura articolata su più livelli e con numerosi e diversi stakeholder. Il livello più alto, nazionale e/o regionale (macro livello), con la responsabilità di definire le politiche sanitarie e gli atti di programmazione e pianificazione per attuare tali politiche; il livello intermedio (aziendale) con la responsabilità di attuare con logiche manageriali, con criteri di appropriatezza e nel rispetto dei vincoli di spesa gli obiettivi di politica sanitaria definiti; il livello micro (professionale), invece, con la responsabilità di mettere in atto gli interventi più efficaci ed appropriati per garantire a tutti i cittadini il diritto alla salute definito nelle politiche sanitarie. E tutto in una varietà di differenti stakeholder con prospettive e aspettative diverse: dai pazienti ai professionisti sanitari, alle aziende produttrici di innovazione sino ai terzi paganti.

Un sistema così articolato, integrato e interdipendente nei diversi livelli, deve necessariamente prevedere un sistema di HTA di supporto alle decisioni, a sua volta articolato e integrato nei diversi livelli. Visto in questa prospettiva, con un'attività di HTA integrata nei livelli decisionali dei sistemi sanitari, appare naturale un'integrazione nei sistemi di HTA nazionali, regionali e aziendali. In Italia, diverse Regioni stanno valutando le tecnologie sanitarie emergenti proponendo, sia in ambiti decisionali che operativi, i processi che conducono all'introduzione e alla gestione di nuove tecnologie nella pratica clinica, al fine di migliorare il percorso assistenziale.

### **La valutazione dei farmaci: il modello PICO**

La valutazione di HTA di un farmaco si articola nelle seguenti fasi:

- formulazione del quesito clinico e definizione del PICO;
- raccolta delle evidenze;

- conduzione della valutazione di HTA;
- redazione del report di HTA;
- formulazione delle raccomandazioni per il decisore finale.

Il termine PICO è una sigla che sta per Popolazione/Paziente, Intervento, Confronto e Outcome. Quando viene ulteriormente dettagliato, specificando la tipologia di Studi che si prendono in considerazione, è chiamato modello PICOS.

Il modello PICO evidenzia subito l'approccio comparativo tipico di una valutazione di HTA. Un farmaco va valutato, infatti, con riferimento alle alternative terapeutiche già a disposizione, al fine di definire il "place in therapy". Attenzione va posta anche alla scelta degli outcome; molto spesso la decisione è forzata dagli endpoint utilizzati negli studi registrativi del farmaco.

Il valutatore, tuttavia, può sempre evidenziare e analizzare criticamente le eventuali limitazioni degli outcome (ad esempio, outcome surrogati e/o non validati).

È anche utile chiarire subito la prospettiva dell'analisi (nazionale, locale, di struttura) al fine di definire, ad esempio, i costi da prendere in considerazione (diretti, indiretti, sociali, i soli costi per la struttura).

La **Tabella 1** riporta il modello PICOS adattato ai farmaci e la **Tabella 2** le principali fonti di consultazione.

**Tabella 1.** Modello PICOS per i farmaci

| PICO                     | Definizione  |
|--------------------------|--|
| Popolazione/<br>Paziente | Identificazione della popolazione di pazienti trattabili con il/i farmaco/i oggetto della valutazione di HTA   |
| Intervento               | Identificazione del farmaco o della classe di farmaci che si vuole valutare  |
| Confronto                | Identificazione dei farmaci autorizzati per la medesima indicazione clinica e in uso nella pratica clinica (alternative terapeutiche)  |
| Outcome                  | Indicatori di efficacia, sicurezza, qualità di vita ritenuti importanti per confrontare il farmaco con le alternative terapeutiche già a disposizione con specifica dell'orizzonte temporale |
| Studi                    | RCT, studi osservazionali, studi di farmacoeconomia, valutazioni di HTA  |

**Tabella 2.** Principali fonti di consultazione

| Fonte  | Tipologia di evidenza                      | Link  |
|--|--|---|
| <b>Fonti ufficiali</b>   |  |   |
| EMA  | RCP, EPAR                                  | <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>                           |
| AIFA   | Determina AIFA                             | <a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it">http://www.agenziafarmaco.gov.it</a>           |
| Gazzetta Ufficiale   | Determina AIFA                             | <a href="http://www.gazzettaufficiale.it">http://www.gazzettaufficiale.it</a>             |
| <b>Evidenze scientifiche</b>   |  |   |
| PubMed   | Studi clinici/<br>economici                | <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed</a>       |
| ClinicalTrials.gov   | Studi clinici<br>condotti o in corso       | <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>                       |
| Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)                           | Revisioni<br>di letteratura                | <a href="http://www.cochranelibrary.com">http://www.cochranelibrary.com</a>               |
| Centre of Dissemination  | Studi economici e<br>di valutazioni di HTA | <a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb</a>           |
| CEA Registry   | Studi economici                            | <a href="https://research.tufts-nemc.org/cear4">https://research.tufts-nemc.org/cear4</a> |
| <b>Valutazioni di HTA</b>  |  |   |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE)                 | Valutazioni di HTA                         | <a href="https://www.nice.org.uk">https://www.nice.org.uk</a>                             |
| Scottish Medicine Consortium (SMC)                                       | Valutazioni di HTA                         | <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk">https://www.scottishmedicines.org.uk</a>   |
| All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)                               | Valutazioni di HTA                         | <a href="http://www.awmsg.org">http://www.awmsg.org</a>                                   |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) | Valutazioni di HTA                         | <a href="https://www.iqwig.de">https://www.iqwig.de</a>                                   |
| Haute Autorité de Santé (HAS)  | Valutazioni di HTA                         |   |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)             | Valutazioni di HTA                         | <a href="https://www.cadth.ca">https://www.cadth.ca</a>                                   |
| Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)              | Valutazioni di HTA                         | <a href="http://www.agenas.it">http://www.agenas.it</a>                                   |
| European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)             | Valutazioni di HTA<br>(REA)                | <a href="http://www.eunetha.eu">http://www.eunetha.eu</a>                                 |
| <b>Dati epidemiologici</b>   |  |   |
| Demo ISTAT   | Dati di popolazione                        | <a href="http://demo.istat.it">http://demo.istat.it</a>                                   |
| Airtum   | Epidemiologia<br>dei tumori in Italia      | <a href="http://www.registri-tumori.it">http://www.registri-tumori.it</a>                 |
| Registri regionali o locali  |  |   |

## **Inserimento di un medicinale nel Prontuario Terapeutico Locale: fasi del processo di valutazione**

Una valutazione completa di HTA, per l'inserimento di un nuovo farmaco e/o di una nuova indicazione clinica o formulazione di un medicinale già esistente nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO), si articola nelle seguenti 13 fasi.

### **1. Farmaco**

La valutazione di HTA si apre con l'identificazione e presentazione del farmaco (o della classe di farmaci) oggetto di analisi. Si tratta di specificare il nome commerciale, il principio attivo e le caratteristiche del prodotto (meccanismo d'azione, posologia, modalità di somministrazione ecc.). Lo scopo è introdurre il decisore, lettore finale della valutazione, al farmaco oggetto di valutazione.

### **2. Decisione EMA e negoziazione AIFA**

Successivamente si ricostruisce il processo regolatorio del farmaco, specificando:

- l'indicazione (o le indicazioni) cliniche approvate a livello europeo e quelle negoziate per l'Italia;
- le eventuali opinioni divergenti emerse in sede di commissione EMA;
- l'esito della negoziazione conclusasi in AIFA;
- la specifica dell'eventuale accordo di rimborso condizionale e/o la presenza di un Registro di monitoraggio;
- l'eventuale inserimento nell'elenco del/dei farmaci nel file F;
- l'eventuale inserimento nell'elenco del/dei farmaci nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale (PTOR), se applicabile, e/o eventuali disposizioni regionali.

### **3. Patologia, aspetti epidemiologici e pratica clinica**

In questa sezione si deve identificare il problema clinico e fornire gli elementi utili al lettore e decisore per comprendere l'associato burden of disease, indicando prevalenza e incidenza della condizione clinica per cui il medicinale è valutato. Vanno anche riportate le eventuali alternative terapeutiche disponibili, siano esse farmaci o altre tecnologie sanitarie.

## 4. Studi clinici

Nella valutazione di HTA di un farmaco vanno sintetizzati e analizzati criticamente i dati disponibili in letteratura. Gli elementi da riportare sono:

- gli studi registrativi, specificando per ciascun studio la fase, i criteri di inclusione ed esclusione, le caratteristiche dei pazienti arruolati, gli endpoint primari e secondari, la durata, lo status (concluso oppure ongoing);
- i risultati di ciascun studio in termini di efficacia e tollerabilità;
- una valutazione della qualità delle evidenze scientifiche utilizzando la metodologia GRADE;
- la presenza di studi ongoing;
- la disponibilità di dati di efficacia e/o di sicurezza da pratica clinica (ad esempio, real world data; Note informative AIFA);
- la rilevanza clinica dei benefici incrementali risultanti dagli studi;
- i principali eventi avversi e la presenza di eventuali problemi in termini di sicurezza.

Per ciascuno studio vanno analizzati, oltre i risultati, anche aspetti quali:

- il trattamento di confronto adottato nello studio. Per tale aspetto si può consultare anche la linea guida EUnetHTA disponibile online e relativa ai criteri per la scelta degli endpoint clinici (<http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-criteria-choice-most-appropriate-comparators>);
- la rilevanza e significatività clinica degli endpoint selezionati;
- la tipologia degli endpoint (surrogati, finali, compositi). Si possono consultare le linee guida EUnetHTA relative agli endpoint clinici (<http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-clinical-endpoints>), agli endpoint surrogati (<http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-surrogate-endpoints>) e agli endpoint compositi (<http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-composite-endpoints>);
- l'orizzonte temporale dello studio;
- i criteri di arruolamento dei pazienti e la loro corrispondenza alle caratteristiche della casistica seguita dalla struttura di riferimento;
- la dimensione campionaria.

Le principali fonti di dati da consultare per redigere questa sezione chiave

della valutazione di HTA sono: l'EPAR completa disponibile dal sito EMA; le pubblicazioni scientifiche degli studi registrativi; le informazioni riportate su Clinicaltrials.gov; i dossier di HTA eventualmente disponibili. Per un elenco completo delle fonti cfr. la **Tabella 2**.

## 5. Linee guida

Per l'indicazione clinica approvata del farmaco oggetto di valutazione occorre riportare le raccomandazioni risultanti dalle linee guida di riferimento nazionali e internazionali. L'intenzione è chiarire la rilevanza clinica del farmaco rispetto ai comparatori disponibili sul mercato.

## 6. Costo terapia

Per il farmaco oggetto di valutazione e per i suoi comparatori va riportata la stima del relativo costo terapia. Il costo terapia viene calcolato considerando:

- prezzo massimo di cessione SSN/SSR;
- presenza di meccanismi di condivisione del rischio;
- posologia da RCP;
- durata della terapia da RCP, studi clinici o pratica clinica;
- eventuale spreco di prodotto se parte del contenuto della confezione non viene utilizzato;
- eventuale costo della somministrazione.

I costi della terapia devono riferirsi a un orizzonte temporale omogeneo e clinicamente significativo. Il costo della terapia viene calcolato prendendo come riferimento il prezzo Ex Factory del medicinale al netto degli sconti obbligatori di legge (5%+5%) e al netto dell'eventuale accordo negoziale di condivisione del rischio.

### **ESEMPIO. Stima del costo terapia**

Si deve calcolare il costo di una terapia con un medicinale oncologico A. Il medicinale è somministrato per via orale al dosaggio di 50 mg/die (corrispondente a una capsula/die). Il medicinale deve essere utilizzato fino a progressione della malattia o sviluppo di tossicità inaccettabile.

Il medicinale è in Classe H. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori, specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito AIFA. Il medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, è vendibile al pubblico su prescrizione dei centri individuati dalle Regioni e dagli specialisti (oncologo) - RNRL.

Il prezzo SSN (Ex Factory al netto delle riduzioni di legge) per una confezione di 28 cps da 50 mg = € 6.678,50. Ulteriori condizioni negoziali: Cost Sharing del 50% per tutta la durata del trattamento.

Il costo medio per paziente è stato calcolato considerando come tempo di trattamento la durata mediana dallo studio registrativo (10 mesi): € 71.550. Poiché la ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio che prevede un Cost Sharing del 50% per tutta la durata del trattamento, il costo totale al netto degli sconti è di € 35.778.

Costo della terapia con farmaco A (IVA esclusa)

| Terapia | Posologia | Costo/mese | Durata del trattamento | Costo totale | Costo totale compreso il Cost Sharing |
|---------|-----------|------------|------------------------|--------------|---------------------------------------|
| A       | 50 mg/die | € 7.155    | 10 mesi                | € 71.550     | € 35.778                              |

## 7. Stima della popolazione da trattare

Con riferimento alla prospettiva dell'analisi (Regione, Azienda Ospedaliera, ospedale), va riportata e commentata la stima del numero di pazienti trattabili con il farmaco (o la classe di farmaci) oggetto di analisi. L'obiettivo è chiarire se il farmaco valutato si sostituisca o si affianchi alle opzioni terapeutiche già a disposizione.

## 8. Valutazione di budget impact semplificata

Data la stima del costo terapia e l'utilizzo atteso del nuovo farmaco (o indicazione), si stima l'impatto sul budget ospedaliero/territoriale (a seconda dell'ottica adottata nella valutazione di HTA). Quando è possibile, la stima dell'impatto sul budget va integrata con i costi/risparmi ulteriori associati al trattamento.

## 9. Impatto organizzativo

In questa sezione è importante chiarire se l'introduzione del nuovo farmaco (o indicazione) comporta o meno una variazione a livello organizzativo in termini di risorse umane e tecniche coinvolte e/o di ambito di erogazione del trattamento. Se rilevante, si deve specificare la necessità di training del personale e/o di variazioni nella composizione del team medico/infermieristico. Dove possibile, stimare tale impatto e riportare eventuali riferimenti bibliografici a supporto delle ipotesi fatte in sede di calcolo.

## 10. Valutazioni economiche in letteratura

Vanno riportate le valutazioni economiche disponibili in letteratura. Attenzione particolare va dedicata ai metodi seguiti oltre che ai risultati prodotti. Come per gli studi clinici, anche per le valutazioni economiche va valutata l'opportunità del comparatore scelto e l'orizzonte temporale considerato. Inoltre, va dedicata attenzione alla tipologia di costi considerati e a come questi sono stati stimati. Va valutata la sovrapponibilità delle stime dei costi con quelli della realtà operativa di riferimento (ad esempio, ospedale). È essenziale discutere l'ambito di riferimento di tali valutazioni economiche e la loro trasferibilità al contesto italiano e alla singola struttura. Da non trascurare, comunque, la disponibilità di evidenze circa la robustezza statistica delle stime riportate nelle valutazioni economiche a disposizione.

### **ESEMPIO. Valutazioni economiche**

Per il farmaco C erano disponibili nel mese di giugno 2015 le valutazioni economiche sottoposte dall'azienda farmaceutica al National Institute for Health and Care Excellence (NICE), allo Scottish Medicines Consortium e alla Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADHT). A titolo di esempio, si riporta un estratto delle evidenze che risultano dai documenti resi pubblici dal NICE.

Il NICE nel mese di maggio 2014 ha raccomandato il farmaco C come possibile trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) attiva. Al NICE l'azienda ha presentato una valutazione di costo-efficacia che confronta il farmaco C con i vari analoghi (farmaco D, E, F, G) per il

trattamento della SMRR. L'analisi si basa su un modello di Markov a cicli annuali e considera un orizzonte temporale di 50 anni. L'ottica adottata è quella del National Health Service (NHS) inglese. Il valore dei parametri clinici del modello è tratto da letteratura, studi registrativi e da una comparazione indiretta. Sono stati stimati i costi del farmaco, di somministrazione e monitoraggio del trattamento. Nonché, nel caso di ricaduta/recidiva, è stato stimato un costo nel caso in cui questa conduca ad ospedalizzazione (£ 6.164,46) o che non richieda il ricovero (£ 844,65).

L'azienda stima un costo incrementale per QALY pari a £ 8.924 per il farmaco C vs il farmaco E. Inoltre, ritiene dimostrata la dominanza del farmaco A verso gli altri comparatori.

Gli esperti del NICE hanno criticato la robustezza dei risultati per sottogruppi di pazienti della comparazione indiretta utilizzata per popolare il modello. Inoltre, hanno sottolineato che le estrapolazioni dei dati oltre i 2 anni presentavano delle limitazioni metodologiche. Così come l'aver popolato il modello con una coorte che rispecchiasse le caratteristiche della popolazione di pazienti britannici poneva dei problemi, dato che a tale coorte sono stati applicati i risultati degli studi clinici condotti su campioni non del tutto sovrapponibili alla popolazione reale di pazienti.

Gli esperti hanno richiesto un'ulteriore analisi di sensibilità per il modello economico. Date le modifiche richieste dal NICE, nello scenario base l'ICER (rapporto incrementale di costo-efficacia) raggiunge le £ 9.907/QALY per il farmaco C vs il farmaco D. È confermata, invece, la dominanza verso gli altri trattamenti considerati. Dall'analisi di sensibilità condotta dagli esperti emerge un ICER R £ 10.000/QALY nel confronto col farmaco G. Anche dalle analisi per sottogruppi di pazienti risulta che il farmaco C domina i farmaci F e G.

## 11. Aspetti etici

Per taluni farmaci può essere necessario realizzare una rapida valutazione etica. In tal caso, occorre coinvolgere un esperto in etica o bioetica. Gli aspetti oggetto della sua valutazione potranno essere:

- conseguenze nascoste o non intenzionali per pazienti, utilizzatori, familiari, organizzazioni e società legate al trattamento oggetto di valutazione;

- impatto dell'implementazione della tecnologia sulla distribuzione delle risorse in sanità;
- fattori che possono prevenire un accesso al trattamento a determinati gruppi di pazienti;
- gestione delle tecnologie con similari aspetti etici.

## 12. Valutazioni delle agenzie di HTA

Qualora altre agenzie di HTA, nazionali e/o locali, abbiamo già condotto una valutazione completa di HTA va riportata:

- la raccomandazione finale con la quale si è conclusa la valutazione;
- l'eventuale restrizione apportata alla popolazione trattabile di pazienti;
- gli aspetti critici emersi in sede di valutazione.

### **ESEMPIO. Le valutazioni delle agenzie di HTA e aspetti critici di uno studio clinico**

Nella valutazione del farmaco H è stato riportato che lo Scottish Medicines Consortium (SMC) ha valutato due volte il farmaco. La prima ad agosto 2013, concludendo che i dati forniti per la valutazione del profilo di costo-efficacia del farmaco non fossero robusti e quindi non raccomandando il farmaco. La seconda valutazione (luglio 2014) ha portato all'autorizzazione del farmaco per un'indicazione clinica più ristretta rispetto a quella dell'EMA.

Lo SMC ha identificato una serie di punti deboli negli studi registrativi del farmaco H quali:

- la scelta di un endpoint surrogato (risoluzione farmacologica di adesione vitreomaculare sintomatica);
- il 16% dei pazienti arruolati non era candidabile alla vitreoectomia;
- mancanza di evidenze sulla risoluzione di altri sintomi quali metamorfopsia e fotofobia;
- l'orizzonte temporale di 6 mesi non potrebbe essere sufficiente per evidenziare tutti gli eventi avversi associati al trattamento.

Nella valutazione si accenna, senza riportare i dati, a uno studio di lungo termine in cui 24 pazienti trattati negli studi registrati sono stati seguiti.

### **13. Parere finale**

La valutazione di HTA si conclude con:

- una sintesi delle evidenze disponibili;
- una valutazione della qualità delle evidenze;
- una discussione dei limiti e delle possibilità del nuovo farmaco;
- un parere per il decisore finale.

# I DISPOSITIVI MEDICI: QUADRO NORMATIVO E REGOLATORIO

Carmen Furno, Alexandra Berrino

In questo e nel prossimo capitolo viene preso in esame il contributo che i professionisti coinvolti nei processi di valutazione delle tecnologie a livello aziendale possono fornire nell'assunzione di decisioni per l'introduzione di dispositivi medici nella pratica clinica, al fine di migliorare l'assistenza sanitaria. Lo scopo è quello di supportare soprattutto i farmacisti ospedalieri a inserire efficacemente la loro esperienza nei processi di valutazione delle tecnologie sanitarie. Nel capitolo verranno quindi illustrati e spiegati i processi di valutazione delle tecnologie con degli esempi pratici relativi ai principali step della valutazione.

## ▶▶▶ **PERCHÉ È NECESSARIA UNA VALUTAZIONE**

Per le strutture sanitarie i dispositivi medici (DM) rappresentano fattori produttivi complicati dalle cui caratteristiche e modalità di impiego nei processi sanitari dipende la qualità delle prestazioni di assistenza erogata ai pazienti. Il settore dei dispositivi medici, infatti, è caratterizzato da un'elevata eterogeneità comprendendo, da un lato, dispositivi che presentano un alto tasso d'innovazione tecnologica (high-tech) e rapida obsolescenza (ad esempio, nel caso degli stent coronarici, si è passati, nel giro di tre anni, dagli stent metallici agli stent a rilascio di farmaco) e, dall'altro, dispositivi con basso tasso di innovazione (low-tech) e alti volumi (ad esempio, bende, garze).

Il processo di introduzione dei DM nella pratica clinica rappresenta un elemento particolarmente critico per le strutture sanitarie, in quanto diversi sono gli aspetti che bisogna considerare. Anzitutto è fondamentale stabili-

re se il nuovo dispositivo determina un effettivo miglioramento nella cura del paziente rispetto al dispositivo o alla metodica tradizionale utilizzata. Inoltre, occorre valutare la sicurezza nell'uso quotidiano del dispositivo, sia per i pazienti che per gli operatori. Non ultima considerazione è che ogni struttura sanitaria deve far fronte quotidianamente alla necessità di introduzione di nuovi dispositivi che presentano solitamente costi esponenziali rispetto alle metodiche tradizionali, a fronte di una disponibilità di risorse drammaticamente ridotta.

Per quanto detto, appare imprescindibile, per ciascuna struttura sanitaria, effettuare processi di valutazione mirati e tempestivi al fine di determinare l'appropriatezza, sia clinica che economica, dell'introduzione del nuovo dispositivo nei processi assistenziali.

L'applicazione di logiche di Health Technology Assessment (HTA), in quanto processo di analisi e valutazione strutturato (che presuppone una raccolta e un'analisi sistematiche dei dati a supporto delle tecnologie oggetto di valutazione) e multidimensionale (l'impatto della tecnologia viene valutato sotto diversi aspetti: sanitario, economico, etico, sociale e organizzativo), a supporto delle decisioni manageriali a livello aziendale, rivela grandi potenzialità nella razionalizzazione dell'introduzione di nuovi DM. Con l'applicazione delle logiche e dei parametri HTA è possibile promuovere il passaggio da un processo caratterizzato prevalentemente da azioni attente alla formalità dell'agire (corretta amministrazione dei diversi documenti contabili) a un processo caratterizzato da azioni attente all'efficacia clinica e alla rilevanza economica dei risultati (valutazione delle richieste e definizione delle migliori strategie).

## **Le logiche HTA nella valutazione dei dispositivi medici applicate a livello aziendale**

La valutazione della tecnologia svolta a livello aziendale presenta caratteristiche differenti rispetto a un tradizionale approccio di valutazione centralizzato.

In primo luogo, cambia il destinatario della valutazione, dal policy maker a livello centrale si passa al vertice aziendale, depositario di una missione diversa. Il vertice è chiamato ad assumere decisioni nell'ambito di un sistema che comprende sia obiettivi strategici, legati a una risposta appropriata

ai bisogni di salute della popolazione in un'ottica di sostenibilità, che uno sviluppo della realtà aziendale in considerazione anche di risultati economico-finanziari di breve e medio periodo.

In secondo luogo, l'Hospital-Based HTA si sostanzia nel supporto a decisioni di tecnologie in una specifica realtà organizzativa aziendale, in cui giocano con particolare rilievo le risorse e le competenze disponibili. In altri termini, è necessario il riconoscimento dello stretto legame esistente tra la tecnologia e i peculiari contesti organizzativi. Questo significa riconoscere la tecnologia sanitaria non come variabile esterna e indipendente ma come effettiva scelta organizzativa. La valutazione di dispositivi medici high-tech e rapida obsolescenza presenta molteplici criticità tra cui le più significative sono:

- difficoltà di reperimento di informazioni riguardo all'efficacia clinica dei dispositivi oggetto di valutazione, dovuta alla quasi totale mancanza di studi clinici randomizzati controllati di buona qualità;
- difficoltà di valutazione delle varie alternative terapeutiche; dato l'alto grado di innovatività non sempre è possibile identificare ragionevoli alternative terapeutiche;
- difficoltà a individuare tutte le controindicazioni a causa del breve periodo di tempo tra fase di sviluppo e test clinici condotti su pazienti e immissione sul mercato del dispositivo.

La metodologia HTA applicata a livello aziendale riproduce la multidimensionalità che caratterizza l'approccio a livello di policy maker. In particolare, l'impatto dell'introduzione di un DM deve essere valutato considerando implicazioni cliniche, economiche, organizzative ed etiche.

La fase di valutazione è una fase operativa che consiste nella raccolta sistematica di dati e informazioni necessarie alla valutazione, tenendo conto di tutte le dimensioni precedentemente considerate.

Il prodotto della valutazione è un report che presenta un quadro complessivo da utilizzarsi al momento della decisione sull'adozione della tecnologia oggetto di studio.

L'introduzione di un processo di valutazione basato su logiche HTA presenta potenzialmente numerosi vantaggi sia dal punto di vista clinico, in termini di attenta analisi dell'efficacia dei DM valutati, che economico/organizzativo, in termini di risparmio di costi (cost-saving).

## COSA SONO I DISPOSITIVI MEDICI E A COSA SERVONO?

Con dispositivo medico si definisce una vastissima gamma di prodotti, di caratteristiche e aspetto diversi. Secondo il Decreto Legislativo 46/97, modificato dal Decreto Legislativo 37/2010, di attuazione della Direttiva 93/42/CEE, modificata dalla Direttiva 2007/47/CE, il dispositivo medico è: “qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi”.

Si tratta, quindi, di una famiglia molto eterogenea, la cui classificazione risulta complessa e articolata. I DM si distinguono, infatti, in base a:

- complessità tecnologica, potenziale rischio per il paziente, pericolosità e modalità previste per il loro utilizzo;
- fabbricazione *ad hoc* su prescrizione scritta di un medico o di un altro operatore debitamente qualificato;
- necessità di una fonte di energia per il loro funzionamento;
- impiantabilità e permanenza per un po' di tempo o per anni nel corpo umano;
- capacità diagnostiche di fornire informazioni su uno stato fisiopatologico.

Sicuramente la prima osservazione che si può fare sui dispositivi medici, leggendone la definizione, è la vastità e la diversità di questi prodotti che sono strumenti, apparecchi, software, sostanze o qualsiasi “altro prodotto”. Al contrario dei termini “farmaco” e “medicinale”, che affondano le proprie radici nel tempo, l'espressione “dispositivo medico” è di diffusione piuttosto

sto recente nel nostro paese, anche fra gli operatori del settore sanitario. Quando già da alcuni decenni nel mondo anglosassone si parlava di *medical devices*, la normativa italiana non aveva ancora elaborato una nozione e una disciplina corrispondenti a quelle evocate da questi termini della lingua inglese.

È il DLGS 46/97 s.m.i. a specificare il significato di alcuni termini:

- **accessorio:** “prodotto che, pur non essendo un dispositivo, sia destinato in modo specifico dal fabbricante ad essere utilizzato con un dispositivo per consentirne l'utilizzazione prevista dal fabbricante stesso”;
- **fabbricante:** “la persona fisica o giuridica responsabile della progettazione, della fabbricazione, dell'imballaggio e dell'etichettatura di un dispositivo in vista dell'immissione in commercio a proprio nome, indipendentemente dal fatto che queste operazioni siano eseguite da questa stessa persona o da un terzo per suo conto. Gli obblighi del presente decreto che si impongono al fabbricante valgono anche per la persona fisica o giuridica che compone, provvede all'imballaggio, tratta, rimette a nuovo, etichetta uno o più prodotti prefabbricati o assegna loro la destinazione di dispositivo in vista dell'immissione in commercio a proprio nome. I predetti obblighi non si applicano alla persona la quale, senza essere il fabbricante compone o adatta dispositivi già immessi in commercio in funzione della loro destinazione ad un singolo paziente”;
- **destinazione d'uso:** “l'utilizzazione alla quale è destinato il dispositivo secondo le indicazioni fornite dal fabbricante nell'etichetta, nel foglio illustrativo o nel materiale pubblicitario”. Dalla definizione di dispositivo medico si vede che il prodotto deve svolgere una o più di queste azioni: diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; controllo del concepimento. Salvo l'ultimo punto, si nota che la destinazione d'uso comprende: una condizione iniziale patologica dei destinatari, e una performance del prodotto atta a diagnosticare, prevenire o attenuare alcuni elementi patologici identificati al punto precedente. La destinazione d'uso indica, quindi, il fine del prodotto che, per un dispositivo medico, deve essere di diagnosi o terapia di una patologia. È importante la precisazione “destinato dal fabbricante”: la destinazione d'uso serve a valutare la pericolosità del dispositivo (esistono dispositivi il cui grado di rischio varia a seconda di come sono usati).

Nell'allegato IX del DLGS 46/97 s.m.i. troviamo anche le seguenti definizioni:

- **dispositivo invasivo:** “dispositivo che penetra parzialmente o interamente nel corpo tramite un orifizio del corpo o una superficie corporea”;
- **orifizio del corpo:** “qualsiasi apertura naturale del corpo, compresa la superficie esterna del globo oculare, oppure qualsiasi apertura artificiale e permanente quale uno stoma”;
- **dispositivo medico attivo:** “Dispositivo medico dipendente, per il suo funzionamento, da una fonte di energia elettrica o di altro tipo di energia, diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità e che agisce convertendo tale energia. Un dispositivo medico destinato a trasmettere, senza modificazioni di rilievo, l'energia, le sostanze o altri elementi tra un dispositivo medico attivo e il paziente non è considerato un dispositivo medico attivo”.

### **Dispositivi che rientrano nel campo di applicazione del DLGS 46/97 s.m.i.**

- **Dispositivi impiantabili non attivi.**
- **Dispositivi non impiantabili attivi e non attivi.**
- **Dispositivi su misura:** “qualsiasi dispositivo fabbricato appositamente, sulla base della prescrizione scritta di un medico debitamente qualificato e indicante, sotto la responsabilità del medesimo, le caratteristiche specifiche di progettazione del dispositivo e destinato ad essere utilizzato solo per un determinato paziente. La prescrizione può essere redatta anche da altra persona la quale vi sia autorizzata in virtù della propria qualificazione professionale. I dispositivi fabbricati con metodi di fabbricazione continua od in serie, che devono essere successivamente adattati, per soddisfare un'esigenza specifica del medico o di un altro utilizzatore professionale, non sono considerati dispositivi su misura”.
- **Dispositivi per indagini cliniche:** “un dispositivo destinato ad essere messo a disposizione di un medico debitamente qualificato per lo svolgimento di indagini di cui all'allegato X, punto 2.1, in un ambiente clinico umano adeguato. Per l'esecuzione delle indagini cliniche, al medico debitamente qualificato è assimilata ogni altra persona, la quale, in base alla propria qualificazione professionale, sia autorizzata a svolgere tali indagini.
- **Accessori.**

## Dispositivi che non rientrano nel campo di applicazione del DLGS 46/97 s.m.i.

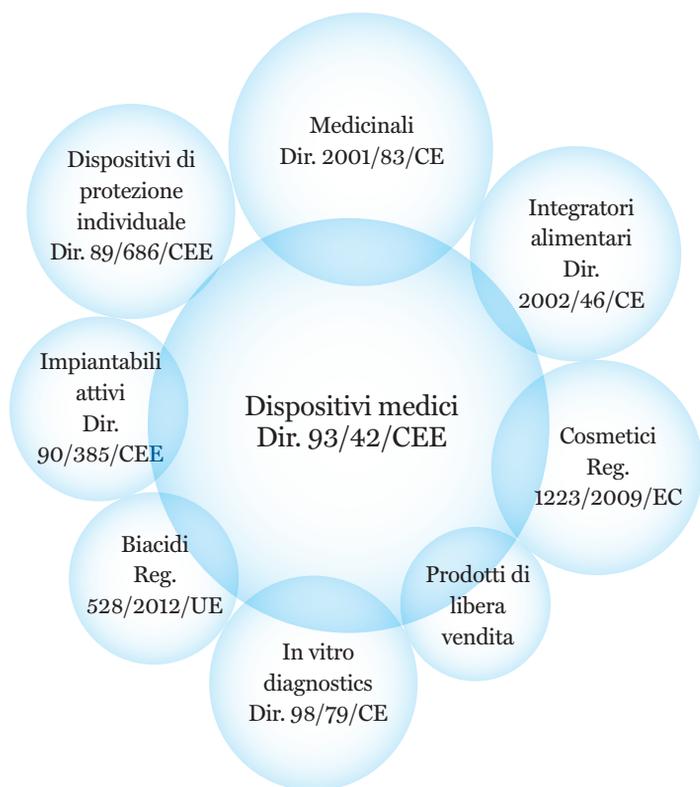
- **Dispositivi medico-diagnostici in vitro** (98/79/CE). Secondo la Raccomandazione della Commissione Europea del 5 aprile 2013 (2013/172/UE) un dispositivo medico-diagnostico in vitro è “qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, da un prodotto reattivo, da un calibratore, da un materiale di controllo, da un kit, da uno strumento, da un apparecchio, un’attrezzatura o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante ad essere impiegato in vitro per l’esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente allo scopo di fornire informazioni: su uno stato fisiologico o patologico, o su un’anomalia congenita, oppure che consentano di determinare la sicurezza e la compatibilità con potenziali soggetti riceventi, o che consentano di controllare le misure terapeutiche”.
- **Dispositivi impiantabili attivi** (Direttiva 90/385/CEE del Consiglio e DLGS 507/92). I dispositivi impiantabili attivi sono coperti dalla prima Direttiva di questa serie (90/385/CEE), che spiega completamente i requisiti per impianti dipendenti da una fonte di energia o impianti parziali che vengono lasciati nel corpo umano (ad esempio, stimolatori cardiaci).
- **Medicinali** (DLGS 178/91).
- **Prodotti cosmetici** (Legge 713/86).
- **Sangue umano e suoi derivati.**
- **Organi tessuti o cellule di origine umana.**
- **Organi tessuti o cellule di origine animale.**
- **Dispositivi di protezione individuale** (DLGS 10/97).

Se da una parte la definizione comprende prodotti che includono strumenti, apparecchi, impianti, software o sostanze o altro prodotto, dall’altra tutti i prodotti sono caratterizzati da entrambi i seguenti elementi: un fine diagnostico o terapeutico; un meccanismo d’azione principale non farmacologico, né immunologico, né metabolico. Eppure, ancora oggi, appena si vede un prodotto da applicare sulla pelle o su una mucosa o da ingerire o inalare lo si considera più facilmente un medicinale, un cosmetico o un integratore alimentare, anziché un dispositivo medico.

Secondo quanto riportato nella Guida MEDDEV 2.1/3 rev. 3, aggiornata nel 2013, si definiscono **borderline** quei casi in cui il prodotto potrebbe

non rientrare nella definizione di dispositivo medico riportata nella Direttiva. In altri termini, i borderline sono quei casi in cui fin dall'inizio non è chiaro se il prodotto in esame sia un dispositivo medico, un diagnostico in vitro o un dispositivo impiantabile attivo; o ancora se, ai fini della sua classificazione, si debba fare riferimento alla normativa per i prodotti medicinali, i biocidi, i cosmetici, i dispositivi per la protezione individuale (DPI) o, infine, alla normativa che regola i prodotti per uso alimentare. Nella **Figura 1** sono riportate le diverse categorie di prodotti sopracitati, mostrando aree di sovrapposizione con la categoria dei dispositivi medici. Per ciascuna categoria è riportata la legislazione di riferimento armonizzata, ove presente, a livello comunitario.

**Figura 1.** Aree di sovrapposizione tra la categoria dei dispositivi medici e altre categorie merceologiche



## IL PROCESSO DI REGOLAZIONE: REQUISITI, CLASSIFICAZIONE E PROCEDURE PER L'ATTESTAZIONE DI CONFORMITÀ

Proprio per la molteplicità dei prodotti inclusi in questa categoria, la Direttiva 93/42/CEE fa parte delle Direttive del cosiddetto “nuovo approccio”, sancito dalla Risoluzione del Consiglio delle Comunità Europee nel 1985. Esso si differenzia dal cosiddetto “vecchio approccio” perché la normativa, anziché dare indicazioni specifiche sia tecniche che amministrative, enuncia dei “requisiti essenziali” demandando i dettagli tecnici a norme europee armonizzate. La logica del nuovo approccio si basa su tre necessità:

1. prevedere **procedure di certificazione** e **controllo** dei DM a livello comunitario, al fine di garantire caratteristiche di sicurezza, protezione della salute e funzionamento dei DM, tali da non ostacolare scambi all'interno della CE;
2. **armonizzare le disposizioni nazionali** in materia di **sicurezza** e **protezione** della salute dei pazienti, degli utilizzatori ed eventualmente dei terzi nell'uso dei DM, in modo da garantire la libera circolazione dei DM in ambito comunitario;
3. garantire ai pazienti, utilizzatori e terzi, un elevato livello di protezione.

Alla luce di quanto detto sopra, il nuovo approccio introduce una tecnica legislativa fondata sulla redazione dei **requisiti essenziali** e sul ricorso alle **norme europee armonizzate**. La conformità ai requisiti essenziali contenuti nelle Direttive comunitarie (ad esempio, la 89/335/CEE sulla compatibilità elettromagnetica o la 93/42/CEE sui dispositivi medici ecc.) è indicata dall'ottenimento della **marcatura CE** che quindi rappresenta una specie di “passaporto tecnico” del DM. Il marchio CE è il simbolo di conformità a tutti i requisiti della regolamentazione applicabile al dispositivo. I prodotti marcati CE non devono subire controlli supplementari prima di essere immessi sul mercato. La maggior parte dei DM riporterà, accanto al marchio CE, il numero di riferimento dell'organismo notificato che non figurerà, tuttavia, sui DM della classe I non sterili e/o senza funzioni di misura. Questa eccezione si applica anche ai dispositivi destinati alla valutazione clinica. Gli step fondamentali del processo di marcatura CE sono:

1. classificazione del dispositivo;

2. valutazione dei processi di fabbricazione e di progettazione;
3. prove di conformità ai requisiti essenziali;
4. ottenimento dei certificati pertinenti rilasciati dagli organismi notificati;
5. preparazione dei dossier tecnici di conformità dell'etichettatura ai requisiti;
6. dichiarazione scritta di conformità;
7. apposizione del marchio CE.

## La classificazione del dispositivo

Gli obiettivi della classificazione delle apparecchiature mediche sono:

- identificare quali sono le opzioni di conformità alle norme a disposizione del produttore;
- assicurare che le apparecchiature mediche siano controllate in modo adeguato e rapportato al grado di rischio potenziale che possa da esse derivare.

La classificazione delle apparecchiature mediche è basata sullo scopo dell'apparecchiatura, come definito dalle regole del produttore (cfr. Allegato IX della Direttiva 93/42/CEE). Nella **Tabella 1** sono riportate le classi e la definizione. A seconda della classe del DM è necessario scegliere l'allegato della

**Tabella 1.** La classificazione del dispositivo in base al rischio d'interazione con il paziente

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Classe I</b>                    | Apparecchiature generiche non alimentate elettricamente (non attive) che non penetrano nel corpo o apparecchiature chirurgicamente non invasive per uso transitorio (meno di 60 minuti). Apparecchiature alimentate elettricamente (attive) a basso rischio per uso diagnostico o di supporto del paziente.                              |
| <b>Classe I sterile</b>            |  |
| <b>Classe I funzione di misura</b> |  |
| <b>Classe II A</b>                 | Apparecchiature attive terapeutiche e diagnostiche generalmente non rischiose. Apparecchiature a basso rischio chirurgicamente invasive per uso transitorio o uso a breve termine (fino a 30 giorni).  |
| <b>Classe II B</b>                 | Apparecchiature attive terapeutiche e diagnostiche generalmente potenzialmente rischiose (ad esempio, fonti di raggi X). Apparecchiature a più alto rischio chirurgicamente invasive per uso transitorio o a breve termine. Apparecchiature chirurgicamente invasive a lungo termine o impiantabili (non attive) (non più di 30 giorni). |
| <b>Classe III</b>                  | Tutte le apparecchiature che entrano in contatto con il sistema circolatorio centrale del cuore o il sistema nervoso centrale. Tutte le apparecchiature invasive a lungo termine o impiantabili che abbiano un effetto biologico sul corpo o che siano assorbite in esso.  |

Direttiva 93/42/CEE che definisce la procedura di valutazione della conformità da utilizzare. Nella **Tabella 2** sono riportate per classe di rischio dei DM gli allegati di riferimento per la valutazione.

La classificazione è realizzata dal produttore in accordo con l'ente notificato e con l'aiuto dell'autorità competente in caso di mancato accordo con l'ente notificato.

**Tabella 2.** Gli allegati della Direttiva 93/42/CEE che definiscono le procedure di valutazione della conformità

| Classe I     | Classe IIa                         | Classe IIb                       | Classe III                |
|--------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Allegato VII | Allegato VII+IV                    | Allegato II<br>(escluso punto 4) | Allegato II<br>(completo) |
|              | o Allegato VII+V                   | o Allegato III+IV                | o Allegato III+IV         |
|              | o Allegato VII+VI                  | o v III+V                        | o v III+V                 |
|              | o Allegato II<br>(escluso punto 4) | o Allegato III+VI                |                           |

## Valutazione dei processi di fabbricazione e di progettazione: verifica del rispetto dei requisiti essenziali e marcatura CE dei prodotti

Una volta attribuito il dispositivo a una classe, è necessario che il fabbricante verifichi il rispetto dei requisiti essenziali che sono pubblicati negli allegati ai decreti legislativi.

Si tratta di requisiti di sicurezza ed efficacia che sia i dispositivi sia il loro sistema produttivo devono possedere. L'Allegato I recita: "I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione, se avviene alle condizioni e per gli usi previsti, non comprometta lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di terzi, fermo restando che gli eventuali rischi associati all'uso previsto debbono essere di livello accettabile in rapporto ai benefici apportati al paziente e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza". Questo significa che per produrre un dispositivo medico conforme al DLGS 46/97 s.m.i., il fabbricante dovrà dimostrare che non solo il suo prodotto, ma anche il processo produttivo nei suoi diversi aspetti (progettazione, fab-

bricazione, controlli ecc.) rispettano i requisiti essenziali. L'elenco dei requisiti essenziali è suddiviso in due parti: la prima elenca i **requisiti generali**, rivolti alla *sicurezza intrinseca dei dispositivi*; la seconda è suddivisa ulteriormente in 7 gruppi dedicati agli *aspetti progettuali e costruttivi del dispositivo (requisiti relativi alla progettazione e costruzione)*. Tanto più alta è la rischioosità del dispositivo, tanto maggiori saranno le garanzie di sicurezza che il fabbricante dovrà fornire per la produzione del dispositivo.

I decreti legislativi in materia di dispositivi medici prevedono diverse procedure valutative che il fabbricante deve seguire al fine di poter dichiarare il rispetto dei requisiti essenziali; esse sono differenziate in base alla classe a cui i dispositivi medici sono attribuiti.

Nel caso dei dispositivi di classe I, il fabbricante potrà marcare CE il prodotto e immetterlo in commercio dopo aver redatto una dichiarazione di conformità CE ai requisiti essenziali. Con tale documento il fabbricante garantisce e dichiara che ogni singolo prodotto soddisfa le disposizioni della direttiva.

Per i dispositivi di classe superiore alla I e per i dispositivi sterili o con funzione di misura, la valutazione della conformità prevede anche l'intervento di un soggetto terzo, denominato **organismo notificato**, che rilascia al fabbricante una serie di certificazioni, dopo verifiche apposite. Sulla base delle certificazioni rilasciate dagli organismi, il fabbricante potrà apporre la marcatura CE. Gli organismi notificati sono enti pubblici o privati autorizzati dalle autorità competenti dei paesi in cui hanno sede a svolgere attività di certificazione, nell'ambito di una specifica direttiva. In particolare:

- valutano il sistema di qualità;
- controllano il mantenimento del sistema di qualità;
- esaminano la progettazione del prodotto;
- certificano il campione rappresentativo del prodotto;
- verificano la conformità dei prodotti certificati.

In Italia, l'autorità competente è il Ministero della Salute che ha designato come organismo notificato l'Istituto Superiore di Sanità.

Nella **Tabella 3** sono descritte le procedure di valutazione e attestazione della conformità per classe di rischio.

Come già accennato, per i dispositivi di classe II è obbligatorio l'intervento di un organismo notificato relativamente ai controlli in fase di fabbricazione.

**Tabella 3.** Classe di rischio e procedura di valutazione di conformità

| Classe di rischio           | Responsabile della valutazione di conformità  | AIC   |
|-----------------------------|---|---|
| Classe I                    | A causa dello scarso indice di vulnerabilità e basso potenziale di rischio che possiedono, le procedure di valutazione di conformità possono essere svolte sotto la responsabilità del fabbricante. | - Obbligo marcatura CE  |
| Classe I sterile            |   | - Dichiarazione di conformità di cui all'Allegato VII del DLGS 46/97 s.m.i.       |
| Classe I funzione di misura |   |   |
| Classe II A                 | L'intervento obbligatorio di un organismo notificato riguarda la fase di fabbricazione del prodotto.  | - Obbligo marcatura CE<br>- Procedure previste dall'art. 11 del DLGS 46/97 s.m.i. |
| Classe II B                 | A causa dell'alto potenziale di rischio, è necessario il controllo di un organismo notificato sia nella progettazione, sia nella fase di fabbricazione.   |   |
| Classe III                  |   |   |

I dispositivi di classe IIb (a rischio medio-alto) e quelli di classe III (ad alto rischio) vengono infatti controllati da parte di un organismo notificato sia nella fase di progettazione, sia in quella di fabbricazione. Solo nel caso dei dispositivi di classe III l'immissione in commercio presuppone un'esplicita autorizzazione di conformità preliminare. Infine, per i dispositivi medici impiantabili attivi (AIMD) il controllo dell'organismo notificato è previsto in tutte le fasi, dalla progettazione all'immissione in commercio.

Tanto le direttive, quanto le norme italiane, nella formulazione dei requisiti essenziali non prevedono specifiche tecniche per il loro rispetto. Tale soluzione legislativa evita l'obsolescenza della legislazione. Al tempo stesso, il fabbricante, al fine di poter apporre la marcatura CE, ha bisogno di poter dimostrare di aver applicato un metodo di progettazione e fabbricazione che garantisca il rispetto dei requisiti essenziali e che tale metodo sia stato correttamente implementato. Sono questi, inoltre, gli aspetti che l'organismo notificato deve controllare al fine di fornire le varie certificazioni. In assenza di specifiche tecniche nelle direttive, il fabbricante può fare riferimento alle **norme tecniche armonizzate**. Tali norme sono gli standard il cui riferimento è pubblicato sulla Gazzetta ufficiale della Comunità Europea e che sono sviluppati dagli organi competenti in materia di "normalizzazione" industriale in ambito europeo (CEN, Comitato Europeo

di Normalizzazione, e CENELEC, Comitato Europeo di Normalizzazione Elettrotecnica); essi, a loro volta, si riferiscono agli standard elaborati dagli organismi internazionali di standardizzazione (ad esempio, ISO).

L'applicazione di norme armonizzate non ha carattere obbligatorio ma volontario e il fabbricante può applicare altre specifiche tecniche per soddisfare i requisiti previsti dalla relativa direttiva; l'applicazione delle norme tecniche armonizzate, però, conferisce la presunzione di conformità ai requisiti essenziali fissati dalla direttiva. Qualora il fabbricante scegliesse di non riferirsi alle norme armonizzate si assumerebbe l'onere di dimostrare la conformità del processo e dei prodotti ai requisiti essenziali.

## ►►► **CONFRONTO TRA LA NORMATIVA EUROPEA E IL PROCESSO AUTORIZZATIVO USA**

Negli USA l'organizzazione responsabile dell'autorizzazione alla commercializzazione di dispositivi medici è il CDRH (Center for Devices and Radiological Health) dell'FDA (Food and Drugs Administration) che regola la produzione, il confezionamento e l'etichettatura di dispositivi medici importati e non venduti negli Stati Uniti.

Il CDRH, inoltre, regola le apparecchiature elettroniche che emettono radiazioni sia medicali che non, laser, sistemi a raggi X, microonde ecc. Negli Stati Uniti i dispositivi medici sono classificati in tre classi: I, II, III. Il livello di controllo aumenta passando dalla classe I alla classe III. Le disposizioni di base a cui i fornitori di dispositivi medici distribuiti negli USA devono aderire sono la Premarket Notification 510(k) e la Premarket Approval (PMA). Molti dei dispositivi appartenenti alla classe I e alcuni della classe II sono esenti da qualsiasi tipo di notifica.

### **Premarket Notification 510(k)**

Se un dispositivo richiede l'esame di una Premarket Notification 510(k) il produttore non può distribuire commercialmente il dispositivo finché non riceve dall'FDA una lettera di equivalenza effettiva che lo autorizza. Un 510(k) deve dimostrare che il dispositivo in questione è sostanzialmente equivalente (substantially equivalent) a un altro prodotto legalmente presente nella di-

distribuzione commerciale degli USA prima del 28 maggio 1976, o a un dispositivo dichiarato dall'FDA come sostanzialmente equivalente. Sono soggetti a Premarket Notification 510(k) alcuni dispositivi medici rientranti nella classe di rischio I e la quasi totalità dei dispositivi della classe di rischio II (talvolta anche dispositivi che rientrano nella classe III). Si distinguono quattro differenti tipologie di 510(k): tradizionale, abbreviata, speciale, de novo.

- 1. 510(k) tradizionale.** Il produttore deve trasmettere informazioni sulle performance del dispositivo rispetto delle condizioni di uso specifiche. Devono essere indicati: modello, caratteristiche dei componenti, packaging, sommaria descrizione dei risultati degli studi clinici e non clinici, eventuali accessori dedicati e/o strumenti speciali richiesti per il funzionamento. Sebbene l'FDA preferisca che siano presentati risultati di studi clinici, i vincoli richiesti non prevedono che questi vengano forniti. È necessario provare che il dispositivo in esame sia sostanzialmente equivalente a uno precedentemente autorizzato. Di conseguenza, molti dispositivi immessi sul mercato non sono corredati di una dimostrazione clinica della loro efficacia e sicurezza. In merito all'istruttoria per l'ottenimento di una 510(k), l'FDA può intraprendere diverse azioni (ha 90 giorni di tempo):
  - confermare la sostanziale equivalenza e autorizzare l'immissione sul mercato (*clearance letter*);
  - ritenere il dispositivo non sostanzialmente equivalente (*prohibiting marketing letter*);
  - richiedere informazioni aggiuntive (il produttore ha 30 giorni per fornire tali informazioni).
- 2. 510(k) abbreviata.** Questa procedura, introdotta nel 1997, prevede la compilazione di form preimpostati, in funzione delle differenti tipologie di dispositivi, disponibili sul sito dell'FDA. Sono procedure messe in atto per snellire le richieste routinarie per il riconoscimento dell'equivalenza dei dispositivi. Il produttore deve descrivere quali documenti guida, quali controlli speciali e quali procedure standard siano stati utilizzati. Sono richieste, inoltre, la descrizione del prodotto, la simbologia presente sul dispositivo e una descrizione sommaria delle performance caratteristiche. Generalmente questa procedura viene espletata in 60 giorni.
- 3. 510(k) speciale.** Anche questa procedura è stata introdotta nel 1997 e richiede, come requisito di conformità, l'aderenza al modello di controllo richiesto dal QRS (Quality Rating System), che consiste in una serie di check predeterminati, verifiche e specifiche che servono per valutare la qualità del prodotto

durante l'intero processo di fabbricazione. La procedura può essere utilizzata per modificare un dispositivo che è già stato approvato. La modifica non deve ridurre la sicurezza e l'efficacia del dispositivo. Questa procedura, che viene espletata in 30 giorni, prevede che il produttore dichiari la conformità al modello QRS senza fornire nessun tipo di dato.

- 4. 510(k) de novo.** In questo processo, inizialmente, il produttore sottometta per il proprio dispositivo una richiesta di 510(k) tradizionale. Se non esiste nessun dispositivo precedentemente approvato a cui equiparare il nuovo, l'FDA comunica al produttore la decisione di non sostanziale equivalenza con nessun dispositivo. Entro 30 giorni il produttore inoltra all'FDA la richiesta di classificazione del suo dispositivo nella classe I o II. Nei 60 giorni successivi alla richiesta del produttore, l'FDA provvederà ad assegnare al nuovo dispositivo una classe di appartenenza (I o II). In particolar modo, se il dispositivo è di classe II, verranno prodotti dei documenti in cui sarà elencato l'adeguamento ai requisiti speciali.

I dispositivi di **classe I** (ad esempio, bende, siringhe) presentano un basso rischio per il paziente, richiedono “controlli soltanto generali” che attestino la sicurezza e l'efficacia. L'FDA stabilisce i requisiti generali di sicurezza ed efficacia e i produttori, in genere prima dell'immissione sul mercato, devono fondamentalmente certificare che i device soddisfano tali requisiti.

Ricordiamo i requisiti generali:

- sono proibiti prodotti adulterati;
- il marchio deve essere regolare (controllo di eventuale misbranding: marchiatura irregolare, mancanza del marchio o falsificazione di un marchio);
- il produttore deve essere registrato presso l'FDA;
- la sottomissione deve essere regolare (inviata 90 giorni prima dell'immissione in commercio);
- devono essere comunicati eventi avversi e incidenti che hanno causato o che avrebbero potuto provocare (mancati incidenti, ferite gravi o morte).

I dispositivi di **classe II** (ad esempio, elettrocardiogrammi, radiografi, endoscopi ecc.) comportano un grado moderato di rischio. L'FDA ritiene che i requisiti associati ai *controlli generali* siano insufficienti per assicurare la sicurezza e l'efficacia, per cui stabilisce dei requisiti ulteriori, i *controlli speciali*, per fornire un'adeguata garanzia di sicurezza e di efficacia.

I controlli speciali determinati dall'FDA contengono requisiti di prestazione,

norme di sorveglianza postmarket, registrazione dei pazienti, nonché l'elaborazione e diffusione di documenti guida (best practice di funzionamento per assicurare la sicurezza e l'efficacia della procedura). La maggior parte dei prodotti appartenenti alla classe II richiede la predisposizione di un 510(k) almeno 90 giorni prima della commercializzazione del prodotto. Alcuni di questi prodotti sono sottoposti alla Premarket Approval.

## Premarket Approval

La Premarket Approval (PMA) è richiesta per dispositivi di classe III che possono comportare un rischio significativo di malattie o di lesioni. Il processo di PMA è più complesso e include la presentazione di dati clinici secondo l'Investigational Device Exemption (IDE).

La **classe III** comprende device sofisticati che possono comportare un rischio significativo di malattie o lesioni al paziente, tra cui: pacemaker cardiaci impiantabili, cateteri per angioplastica, dispositivi simili usati per sostenere la vita o evitare condizioni, potenzialmente pericolose, come attacchi cardiaci e aritmie.

I prodotti nuovi – che non sono sostanzialmente equivalenti a dispositivi lanciati sul mercato prima del 1976 e che non appartengono alle classi I e II – sono automaticamente classificati nella classe III. Prima che venga approvato il lancio sul mercato di un dispositivo di classe III il suo produttore deve presentare all'FDA una domanda di approvazione (PMA) che include la documentazione degli studi clinici che dimostrano la sicurezza e l'efficacia del dispositivo.

L'**Investigational Device Exemption** si applica a qualunque dispositivo che deve essere valutato attraverso un trial clinico. Il processo di approvazione per un nuovo dispositivo di classe III inizia quando il produttore presenta un IDE all'FDA. Se l'FDA lo concede, il produttore può condurre trial clinici usando il dispositivo. I risultati di questi studi effettuati in base all'IDE possono essere usati per ottenere una notifica 510(k) o una domanda di PMA. Se i dati clinici sono presentati per ottenere un PMA, l'FDA richiederà un panel consultivo esterno di esperti per valutare i risultati clinici. Se il panel conferma i risultati, l'FDA concede l'approvazione di premarket, sempre che gli altri requisiti risultino soddisfatti. L'intero processo, dalla IDE all'approvazione di PMA, potrebbe durare da tre a sei anni.

**Tabella 4.** Procedure di approvazione: confronto USA-Europa

| <b>USA (FDA)</b>  | <b>EUROPA (MARCHIO CE)</b>  |
|---|---|
| <p><b>Classe I</b> DM a basso rischio per i pazienti (cerotti, bende ecc.)</p> <p><b>CONTROLLI GENERALI</b><br/>Il produttore deve fornire una certificazione di sicurezza ed efficacia che attesti che sono soddisfatti i requisiti previsti dai controlli generali.</p> <hr/>   | <p><b>Classe I</b><br/>Per i DM non sterili il produttore può marcare CE il prodotto e immetterlo sul mercato dopo aver redatto una dichiarazione di conformità ai requisiti essenziali. Non c'è bisogno di un organismo notificato, è una dichiarazione di assunzione di responsabilità.<br/>Obbligo di basare la valutazione dei rischi su dati clinici. I dati clinici dovranno essere prodotti per tutti i dispositivi, compresi quelli di classe I.</p> <hr/>  |
| <p><b>Classe II</b> Rischio moderato (endoscopi, radiografi ecc.)</p> <p><b>CONTROLLI SPECIALI</b><br/>(requisiti più stringenti)<br/>Per i nuovi DM non equivalenti a un dispositivo già immesso sul mercato è necessario cominciare l'iter di PMA.<br/>Per i DM equivalenti a uno già immesso sul mercato prima del 1976 è necessario richiedere la 510(k).<br/>Per tutti i DM autorizzati attività di sorveglianza postmarket.</p> <hr/> | <p><b>Classi II A e II B</b><br/>Il produttore richiede a un organismo notificato di approvare le proprie strutture produttive e i propri prodotti.<br/>Obbligo di basare la valutazione dei rischi su dati clinici.</p> <hr/>  |
| <p><b>Classe III</b> Rischio significativo di malattie o ferite (pacemaker, stent ecc.)</p> <p>Conduzione di trial clinici per verificare la sicurezza e l'efficacia. I trial sono autorizzati dall'FDA mediante un IDE.</p> <hr/>  | <p><b>Classe III</b><br/>Il produttore richiede a un organismo notificato di approvare le proprie strutture produttive e i propri prodotti.<br/>Maggiori controlli per quanto riguarda l'aspetto della progettazione del prodotto.<br/>Il decreto di recepimento della Direttiva 2007/47/CE stabilisce che la valutazione clinica debba basarsi su dati clinici, non solo per i dispositivi impiantabili e per i dispositivi appartenenti alla classe III come previsto precedentemente, ma per tutti i dispositivi medici. La procedura di valutazione può basarsi anche sulla combinazione dell'analisi critica della letteratura scientifica pertinente e di tutte le indagini cliniche condotte. Per i dispositivi medici impiantabili e per i dispositivi medici di classe III devono essere condotte indagini cliniche, salvo che non sia debitamente giustificato fondarsi sui dati clinici esistenti.</p> <hr/> |

# I DISPOSITIVI MEDICI: LA VALUTAZIONE

Carmen Furno

Dopo aver descritto il panorama dei dispositivi medici, inquadrando sia l'aspetto normativo che regolatorio, si pone l'accento sulle attività di valutazione. Nei successivi paragrafi verranno analizzate le dimensioni di valutazione e le tecniche associate a ciascuna dimensione. A titolo esemplificativo verrà riportato un caso pratico, realmente affrontato dall'Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione del Policlinico Gemelli di Roma.

## ▶▶▶ STRUTTURA DEL REPORT DI VALUTAZIONE

La valutazione delle tecnologie sanitarie richiede un approccio multidisciplinare per un'analisi completa di tutte le implicazioni economiche, cliniche, tecniche, etiche e organizzative riferite a una determinata tecnologia sanitaria. Le diverse dimensioni valutate trovano sintesi in un "prodotto", in genere un documento (report) di valutazione, le cui caratteristiche (struttura, dimensioni, linguaggio adottato ecc.) dipendono dalla finalità informativa (raccomandazione per la pratica clinica, prescrizione per una decisione regolatoria), dal livello del sistema sanitario a cui la decisione deve essere presa (micro, meso, macro) e dalle caratteristiche del decisore (politico, regolatore, manager, clinico).

A livello ospedaliero, il prodotto derivante da un processo di HTA può anche essere rappresentato da un intero piano di investimenti per tecnologie biomediche attraverso il quale il management aziendale determina l'allocazione delle risorse disponibili per l'aggiornamento del parco tecnologico (Catananti *et al.*, 2005).

Riguardo alle dimensioni da valutare a livello europeo, si è giunti, attraverso il progetto EUnetHTA (European Network for Health Technology

Assessment, [www.eunethta.eu](http://www.eunethta.eu)), a un consenso intorno a nove dimensioni, considerate rilevanti ai fini della valutazione completa di una tecnologia sanitaria:

- problema di salute e utilizzo attuale della tecnologia;
- caratteristiche tecniche e tecnologiche;
- sicurezza;
- efficacia clinica (*effectiveness*);
- costi e valutazione economica;
- aspetti etici;
- aspetti organizzativi;
- aspetti sociali;
- aspetti legali.

Per la valutazione di ogni dimensione è indispensabile ricorrere alle adeguate competenze professionali e, di conseguenza, all'adozione di specifici metodi di ricerca.

L'Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione del Policlinico Gemelli produce per ciascun dispositivo, di cui è richiesta l'introduzione, un report di valutazione che supporti il decisore mediante la formulazione di una raccomandazione che consideri specificatamente le seguenti dimensioni:

- condizione clinica, procedura e dispositivo;
- dimensione tecnica;
- regolamentazione;
- evidenza scientifica;
- alternative di mercato;
- sicurezza nella pratica clinica;
- aspetti organizzativi ed economici;
- raccomandazioni /conclusioni.

Nei paragrafi successivi si presenteranno, per ogni dimensione, una descrizione della dimensione stessa, le possibili fonti informative e i metodi di analisi. Tali metodi, di volta in volta, verranno esplicitati in un caso pratico realmente affrontato dall'Unità.

## Condizione clinica, procedura e dispositivo

La dimensione considera il problema di salute (condizione clinica target) per cui è indicata la tecnologia o per cui questa è già impiegata, gli aspetti epidemiologici collegati alla patologia, l'impatto della malattia per l'individuo e per la società. Fornisce informazioni sulla disponibilità della tecnologia, percorsi di utilizzo e le alternative tecnologiche ove esistenti. La sezione riporta anche la descrizione delle caratteristiche tecniche della tecnologia, fornendo una visione generale del suo funzionamento e uso (consultando la scheda tecnica del dispositivo richiesto).

Le possibili fonti per la descrizione della condizione clinica target sono:

- ISTAT Health for All, per la definizione delle caratteristiche epidemiologiche;
- Linee guida internazionali e nazionali, per l'inquadramento del percorso di cura del paziente affetto dalla particolare condizione. Tra le linee guida segnaliamo:
  - Sistema Nazionale Linee Guida in Italia (SNLG) <http://www.snlg-iss.it/>
  - National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://guideline.gov/>
  - National Institute for Care and Excellence (NICE) <http://www.nice.org.uk/>;
- Linee guida di società scientifiche di riferimento nazionali e internazionali.

### CASO PRATICO. Sistema per termoablazione a microonde

La termoablazione mediante microonde (MWA, Microwave Ablation) consiste in una tecnica percutanea che permette, come la radiofrequenza, la necrotizzazione di una lesione tumorale tramite l'inserimento di un ago nella sede della lesione.

A differenza della termoablazione a radiofrequenza, il sistema a microonde sfrutta l'invio di onde elettromagnetiche che producono lo sfregamento tra le molecole stesse, facendo evaporare i liquidi contenuti all'interno di esse, creando la necrotizzazione della lesione tumorale, senza il passaggio di corrente attraverso il paziente.

La strumentazione necessaria è costituita da tre elementi fondamentali: un generatore di microonde, un sistema di distribuzione e un applicatore, singolo o multiplo, che viene definito antenna.

Il sistema XXX richiesto combina la tecnica delle microonde e la tecnica delle radiofrequenze ed è costituito da:

- un generatore programmabile di microonde (MW, 2450 MHz) e di radiofrequenze (RF, 450 kHz), l'unico a racchiudere le due principali tecnologie per termoablazione nel medesimo hardware;
- un applicatore monouso per la termoablazione a microonde di tessuti molli.

## Regolamentazione

La dimensione prevede l'analisi della regolamentazione del dispositivo oggetto di valutazione sia a livello internazionale (approvazione dell'FDA negli USA) che nazionale (marchio CE e iscrizione nell'elenco del Ministero della Salute). Lo scopo è quello di verificare se il dispositivo abbia tutti i requisiti richiesti dalla legge per poter essere introdotto nella pratica clinica.

Il dispositivo generatore di energia a microonde e/o radio frequenze e la relativa sonda sono dotati di marchio CE e regolarmente iscritti nell'Elenco dei dispositivi medici del Ministero della Salute ([http://www.salute.gov.it/interrogazioneDispositivi/RicercaDispositiviServlet?action=ACTION\\_MASCHERA](http://www.salute.gov.it/interrogazioneDispositivi/RicercaDispositiviServlet?action=ACTION_MASCHERA)). I dispositivi sono dotati anche di approvazione FDA di sostanziale equivalenza (<http://www.fda.gov/default.htm>).

## Evidenza scientifica

La sezione contiene una revisione rapida della letteratura scientifica sul dispositivo medico oggetto di valutazione, effettuata consultando i motori di ricerca specializzati (PubMed) e le banche dati a disposizione della struttura sanitaria o, in generale, a disposizione di chi conduce la valutazione.

L'obiettivo è quello di valutare se il dispositivo di cui si richiede l'ingresso sia sicuro ed efficace dal punto di vista clinico, ovvero siano stati condotti studi clinici di qualità elevata con popolazioni rappresentative di pazienti. La *sicurezza* analizza effetti collaterali, eventi avversi o effetti avversi, complicanze, danni, rischi e azzardi, tollerabilità e tossicità. L'*efficacia clinica* considera l'efficacia clinica della tecnologia, ovvero la performance di una tecnologia nella pratica clinica.

Una revisione sistematica della letteratura è uno strumento per riassumere in modo efficiente le informazioni su cui basare le decisioni cliniche, valutare le conoscenze disponibili su un determinato argomento, identificare e valutare criticamente tutti gli studi rilevanti. Utilizza, quindi, metodi sistematici ed espliciti.

La realizzazione di una revisione sistematica prevede la definizione di uno specifico protocollo in cui vengono esplicitati:

- quesito specifico/quesiti clinici (*research question*);
- criteri di inclusione/esclusione degli studi;
- strategia di ricerca (database da interrogare, keyword, limiti ecc.);
- criteri di valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi (validità interna);
- criteri di completezza e riproducibilità delle informazioni riportate negli studi inclusi (validità esterna).

## Definizione della strategia di ricerca

Il primo step di una ricerca di letteratura consiste nello stabilire il/i quesito/i di ricerca. Successivamente, per ciascun quesito, è necessario formulare una strategia di ricerca isolando e traducendo i singoli concetti: occorre decidere con quali parole può essere descritto l'argomento di interesse, definendo le parole chiave (*keyword*).

Nella fase di definizione delle parole chiave e degli eventuali termini associati, può essere utile consultare un dizionario (thesaurus). Le principali banche dati contengono un thesaurus di termini controllati (*subject heading*), utilizzato per indicizzare gli articoli delle riviste biomediche. Ogni descrittore corrisponde in maniera univoca a un concetto o a una classe di concetti. In PubMed il thesaurus è definito MESH (Medical Subject Hea-

dings). Se non è possibile identificare i descrittori nel thesaurus si adottano i termini “liberi” (*text word*). Per ciascun termine, è necessario prevedere anche i principali sinonimi.

Di seguito sono elencate le principali banche dati di interesse biomedico:

- MEDLINE, 1946-
- EMBASE, 1974-
- CINAHL, 1983-
- PsycINFO, 1967-
- Cochrane Library, 1995-
- Web of Science 1899-
- Scopus 1995-

Un modello utile per strutturare la formulazione di un quesito clinico è il PICO. Anche se già trattato in questo volume, si ritiene utile ricordare che il PICO è un modello di Evidence Based Medicine utile per la formulazione del quesito clinico. Attraverso la suddivisione dei concetti chiave della ricerca nelle categorie previste dal PICO (Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome) è possibile porre le basi per sviluppare la strategia di ricerca.

**Tabella 1.** Il modello PICO

|   |  |
|---|--|
| <b>Population/<br/>patient and or<br/>problem</b> | Tale categoria rappresenta le caratteristiche che definiscono i pazienti o la popolazione oggetto di indagine: <ul style="list-style-type: none"> <li>- popolazione (genere, sesso, razza ecc.);</li> <li>- patologia o condizione;</li> <li>- stadio della malattia;</li> <li>- setting di cura.</li> </ul> |
| <b>Intervention</b>                               | Rappresenta l'intervento/tecnologia oggetto di valutazione: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tipo di trattamento (farmaco, procedura, terapia);</li> <li>- livello di intervento (dose del farmaco, frequenza);</li> <li>- stadio dell'intervento (preventivo, avanzato ecc.).</li> </ul>            |
| <b>Comparison</b>                                 | Rappresenta le alternative all'intervento/tecnologie studiate: <ul style="list-style-type: none"> <li>- standard di trattamento;</li> <li>- placebo;</li> <li>- un altro intervento.</li> </ul> <p>Non sempre è possibile individuare un confronto</p>   |
| <b>Outcome</b>                                    | Esito clinico atteso (minore invasività della procedura, riduzione del dolore, maggiore probabilità di evitare recidive e/o complicazioni).  |

Una volta definiti i criteri di selezione degli studi, è necessario valutare il livello di evidenza della letteratura selezionata attraverso un sistema di grading. I diversi schemi di grading proposti nel corso degli anni sono derivati per successive modificazioni e miglioramenti da quello messo a punto (sin dal 1979) dalla Canadian Task Force on the Periodic Health Examination e successivamente anche dalla United States Preventive Task Force.

Il GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Working Group è nato nel 2000 come una collaborazione informale di ricercatori con un interesse a migliorare i sistemi di grading applicati nell'assistenza sanitaria (GRADE Working Group, 2004).

Il metodo GRADE può essere utilizzato per produrre raccomandazioni clinico-organizzative (se si utilizzano i due step della valutazione della qualità delle prove e della forza delle raccomandazioni), ma può anche essere utile per la sola valutazione di qualità all'interno di revisioni sistematiche e di rapporti di HTA (Guyatt *et al.*, 2008a).

Il GRADE è un sistema strutturato e trasparente studiato per analizzare e presentare la sintesi della qualità delle prove proponendo una valutazione più ampia e articolata di quella offerta da tutti gli altri metodi oggi disponibili (Guyatt *et al.*, 2008b).

La principale e maggiore novità introdotta dal metodo consiste nel richiedere uno spostamento da una valutazione studio-specifica a un outcome-specifica. La motivazione di questo spostamento deriva dalla consapevolezza che non basta valutare l'appropriatezza del disegno di studio per determinare la qualità delle prove: infatti, deve essere presente anche

**Tabella 2.** Livelli di evidenza secondo il metodo GRADE

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Qualità alta</b>        | Ulteriori ricerche, molto probabilmente, non cambieranno la fiducia nella stima dell'effetto.  |
| <b>Qualità moderata</b>    | Ulteriori ricerche, probabilmente, avranno un impatto importante nella fiducia della stima dell'effetto e potranno modificare le stime.        |
| <b>Qualità bassa</b>       | Ulteriori ricerche, quasi certamente, avranno un impatto nella fiducia della stima dell'effetto e molto probabilmente modificheranno le stime. |
| <b>Qualità molto bassa</b> | Ogni stima dell'effetto è molto incerta.   |

un'appropriatezza del disegno di studio rispetto all'outcome valutato. In sintesi, il sistema GRADE classifica la qualità delle prove in quattro livelli: alto, moderato, basso e molto basso.

La “forza” di una raccomandazione (e ancor più specificamente la sua graduazione) deve servire a esprimere (e comunicare) quanto si sia convinti del fatto che “applicare la raccomandazione produrrà più beneficio che danno”.

Il GRADE propone di classificare le raccomandazioni in forti e deboli, a favore o contro l'uso di un determinato trattamento/intervento.

Una raccomandazione forte dovrebbe essere attribuita a quelle situazioni nelle quali si ritiene che la maggior parte dei pazienti – una volta adeguatamente informati – sceglierebbe di seguire la raccomandazione (Guyatt *et al.*, 2008c).

Una raccomandazione debole, invece, dovrebbe essere usata in tutte quelle situazioni nelle quali si ritiene che le scelte dei pazienti varieranno sulla base dei propri valori e preferenze e che i clinici debbano creare le migliori condizioni per garantire che i pazienti possano scegliere sulla base dei loro valori e preferenze.

### **Revisione della letteratura: i metodi**

La richiesta oggetto di questo documento fa riferimento al trattamento mediante microonde di pazienti affetti da lesioni tumorali solide.

Al fine di identificare studi sull'efficacia e sicurezza del sistema in esame sono stati interrogati i motori di ricerca PubMed e Scopus. In particolare, sono stati considerati i seguenti quesiti:

- la procedura di termoablazione a microonde mediante utilizzo del sistema XXX è sicura? La sicurezza della procedura è intesa come assenza di complicazioni intraprocedurali (ad esempio, sanguinamento) e postprocedurali.
- La procedura di termoablazione a microonde mediante utilizzo del sistema XXX è efficace? L'efficacia è misurata in termini di sopravvivenza libera da malattia.

Tabella A. Strategia di ricerca PubMed

| Search | Query  | Itemsfound |
|--------|--|------------|
| #7     | Search (((solid tumor) OR solid tumors)) AND microwave ablation Filters: Humans; English | 24         |
| #6     | Search (((solid tumor) OR solid tumors)) AND microwave ablation Filters: Humans          | 24         |
| #5     | Search (solid tumor) OR solid tumors   | 62896      |
| #4     | Search solid tumor   | 59954      |
| #3     | Search solid tumors  | 58926      |
| #2     | Search microwave ablation  | 24         |
| #1     | Search (((solid tumor) OR solid tumors)) AND microwave ablation Filters: Humans; English | 28         |

Tabella B. Strategia di ricerca Scopus

| Search | Query   | Itemsfound |
|--------|---|------------|
| #1     | (( ( TITLE-ABS-KEY ( microwave ablation) AND TITLE-ABS-KEY ( tumor ) ) ) AND (XXX microwave ) | 4          |

Inoltre, al fine di verificare se sono stati condotti o sono in corso studi clinici registrati è stato interrogato il motore di ricerca clinicaltrials.gov. I registri pubblici garantiscono che le informazioni derivanti dalla conduzione di un trial clinico siano trasparenti e accessibili. Infatti, può accadere che alcuni studi, una volta intrapresi, vengano sospesi, quelli con risultati negativi non vengano pubblicati o divulgati, altri rappresentino duplicati o ripetizioni di sperimentazioni già effettuate.

### Revisione della letteratura: i risultati

Utilizzando la strategia di ricerca descritta sono stati identificati 20 studi in PubMed, 18 su Scopus e 27 su clinicaltrials.gov, la maggior parte in fase di reclutamento dei partecipanti, nessuno dei quali si riferisce al dispositivo XXX.

Gli studi identificati sono stati selezionati per una successiva analisi approfondita attraverso la lettura dei titoli e degli abstract. Delle pubblicazioni ritenute pertinenti alla ricerca è stato valutato il testo integrale al fine di ultimarne la selezione che è stata effettuata applicando i criteri riportati nella tabella seguente.

Tabella C. Criteri di selezione

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Popolazione/<br/>Paziente</b> | Pazienti affetti da tumori solidi considerati non operabili a causa dell'età, presenza di comorbidità o cattive condizioni di salute generale. |
| <b>Intervento</b>                | Ablazione con microonde  |
| <b>Confronto</b>                 | Ablazione con radiofrequenza o trattamento chemioterapico a scopo palliativo   |
| <b>Outcome</b>                   | Assenza di complicazioni intraprocedurali (sanguinamento) e postprocedurali, sopravvivenza, recidive   |
| <b>Studio</b>                    | HTA, revisioni sistematiche metanalisi, RCT, studi osservazionali  |

Gli studi sono stati esclusi se non rispondenti ai criteri di inclusione:

- se non rispondenti ai quesiti di studio, ad esempio trattamento microonde in procedure open;
- se duplicati, identificati da più fonti diverse;
- se non in lingua inglese.

La tabella D mostra i risultati della selezione degli studi inclusi nel documento.

Tabella D. Ricerca della letteratura

|   |  |
|---|--|
| <b>Studi che soddisfano la strategia di ricerca</b> | 20   |
| <b>Studi effettivamente selezionati</b>             | 8  |
| <b>Tipo di studi</b>                                | - 4 studi osservazionali<br>- 3 linee guida del NICE |
| <b>Livello di evidenza (GRADE)</b>                  | <b>Molto basso</b>                                   |

La qualità degli studi selezionati è molto bassa (GRADE) poiché si tratta di studi osservazionali retrospettivi, in assenza di confronto. In tal caso, ogni stima dell'effetto è molto incerta.

La procedura di ablazione mediante microonde è sicura, le complicazioni intra- e postprocedura riportate negli studi selezionati sono moderate o lievi. Dal punto di vista dell'efficacia non vi sono prove sufficienti per determinare la maggiore efficacia della tecnica a microonde rispetto a

quella a radiofrequenza. Gli studi selezionati evidenziano che i sistemi a microonde dotati di antenne multiple riducono significativamente il tempo legato alla procedura e di conseguenza i costi di sala operatoria. Il NICE in tre linee guida, rispettivamente sul tumore primitivo al polmone (2013), sulle metastasi da colon retto al fegato (2011) e sul tumore epatico (2007), non raccomanda l'esecuzione della tecnica nella normale pratica assistenziale, ma in setting controllati, con la previsione di appositi registri. Di seguito una sintesi degli studi inclusi.

Moreland *et al.* (2014) hanno condotto uno studio con l'obiettivo di esaminare la fattibilità, la sicurezza, l'efficacia di un sistema microonde ad alta potenza per il trattamento del tumore renale (RCC, Renal Cell Carcinoma) per via percutanea. Sono stati analizzati i dati di 53 pazienti consecutivi affetti da RCC R4 cm (55 tumori) diagnosticati mediante biopsia e sottoposti a termoablazione con microonde. L'età media dei pazienti era di 66 anni. Il diametro medio del tumore era di 2,6 cm (range 0,8-4,0 cm). Sono state registrate 6 complicazioni lievi (11,3%), tra cui 5 ritenzioni urinarie, sovraccarico di liquidi e fibrillazione atriale e 1 emorragia che ha richiesto una trasfusione. Il follow-up è stato di 8 mesi e non sono state riscontrate recidive locali o metastasi attraverso imaging.

Lo studio di Poggi *et al.* (2013) riporta i risultati preliminari sulla fattibilità tecnica e sull'efficacia dell'ablazione con microonde, utilizzando un generatore di microonde 2.45 MHz (HS Amica), per pazienti affetti da carcinoma epatocellulare (HCC). Sono state trattate 194 lesioni HCC in 144 pazienti. Il diametro medio delle lesioni è stato di 2,7 cm (range = 2,0-11,0 cm); 68 lesioni avevano un diametro maggiore di 30 mm.

È stato utilizzato un generatore di microonde (XXXX) collegato a un'antenna coassiale con manicotto miniaturizzato per ridurre gli effetti di riscaldamento e aumentare la precisione della zona da trattare.

La durata del follow-up è stata di 19,5 mesi (mediana) e l'efficacia è stata misurata in termini di necrosi del tumore e progressione della malattia, valutata mediante una TC con mdc.

La completa ablazione è stata raggiunta nel 94,3% delle lesioni, dopo una media di 1,03 sessioni percutanee.

Nei HCC di ridotte dimensioni (diametro <3 cm) la necrosi completa è stata ottenuta nel 100% dei casi.

In 10 lesioni trattate (5,1%) è stata osservata una progressione della malattia a una mediana di 19,5 mesi dopo la procedura.

Complicanze minori si sono verificate nel 5,1% dei pazienti. Non si sono verificati decessi o altre complicazioni maggiori.

Liu *et al.* (2013) hanno condotto un'analisi retrospettiva su 15 pazienti affetti da tumore non operabile al polmone, sottoposti ad ablazione con microonde da novembre 2010 a giugno 2012. Il diametro medio del tumore è stato di 40 mm (mediana 24 mm). L'efficacia è stata misurata mediante l'esecuzione di una TC con mdc.

Sono stati eseguiti 33 cicli di ablazione di 15 tumori in 16 sessioni (2,1 cicli di ablazione per ciascuna sessione di trattamento), con una durata media di 2,5 minuti per ciascuna ablazione.

Il trattamento è stato completato in tutti i casi senza mortalità a 30 giorni. Nel periodo di follow-up (mediana 1 anno) è stata evidenziata una progressione locale nel 31% dei casi. Nel 69% dei soggetti si è verificata una risposta al trattamento, in 9/11 la risposta è stata completa e in 2/11 parziale. La progressione locale è stata osservata in tumori con diametro >30 mm. L'evento avverso più grave è stato uno pneumotorace, verificato in 10/16 (63%) procedure, solo 2/16 (13%) è stato necessario procedere a un drenaggio toracico.

La sopravvivenza mediana globale è stata di 29 mesi con un tasso di sopravvivenza a 3 anni del 40%.

## Alternative di mercato

Le ricerche sul web consentono di analizzare le eventuali alternative esistenti sul mercato al dispositivo richiesto. Naturalmente, queste informazioni vengono richieste direttamente anche ai clinici e agli operatori.

Attraverso la letteratura scientifica selezionata e l'approvazione dell'FDA sono stati identificati 5 sistemi alternativi al sistema XXX, utilizzati per il trattamento di tumori solidi non operabili.

## Sicurezza nella pratica clinica

Al fine di verificare l'esistenza e la tipologia di eventi avversi correlati al dispositivo oggetto di analisi nella pratica clinica vengono interrogati i principali database che riportano alert di sicurezza:

- Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) dell'FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>;
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) <http://www.mhra.gov.uk>;
- la sezione sugli avvisi di sicurezza del sito del Ministero della Salute [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_3\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&dataa=2013/12/31&datada=2013/01/01](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&dataa=2013/12/31&datada=2013/01/01).

L'analisi degli studi identificati sui sistemi richiesti ha evidenziato alcune complicazioni legate alla procedura. Per questo motivo, sono stati interrogati i seguenti principali database che riportano alert di sicurezza:

- MAUDE dell'FDA;
- MHRA;
- la sezione sugli avvisi di sicurezza del sito del Ministero della Salute.

I risultati della ricerca sono riportati nella tabella seguente.

Tabella E. Analisi segnalazioni di sicurezza per tipo di fonte

| Dispositivo | Produttore/distributore | Ministero della Salute | MAUDE | MHRA |
|-------------|-------------------------|------------------------|-------|------|
| XXXXX       | Produttore di sistema   | 0                      | 0     | 0    |

## Aspetti organizzativi e economici

Dal punto di vista organizzativo, è necessario analizzare gli eventuali cambiamenti che l'introduzione comporterebbe in termini di:

- personale da assumere e/o formare;

- nuovi modelli organizzativi;
- nuovi spazi dove erogare la prestazione e/o il trattamento.

Queste informazioni di solito vengono discusse direttamente con i clinici.

L'introduzione del sistema consentirebbe agli operatori di ampliare il numero di pazienti non operabili, candidabili a una procedura di ablazione percutanea. Infatti, secondo gli operatori vi sono alcuni pazienti che presentano delle lesioni tumorali solide voluminose che non potrebbero essere trattate con la radiofrequenza, ma potrebbero beneficiare del trattamento con microonde.

I pazienti candidabili al trattamento sono ricoverati, in genere, presso il dipartimento di scienze mediche (oncologia) e vengono sottoposti alla procedura in sala angiografica.

La degenza media dei pazienti da sottoporre a tale procedura è di 2 giorni. Il trattamento prevede un'anestesia generale e viene erogato in sala angiografica. La durata della procedura è, come evidenziato dalla letteratura selezionata, pari a 15 minuti nel caso di lesione singola.

Dal punto di vista economico è necessario analizzare sia i costi legati all'introduzione del dispositivo (costo di acquisto e altri costi indotti), sia i ricavi, con particolare riferimento al rimborso del DRG corrisposto, correlato all'intervento o al trattamento in cui viene usato il DM.

Il costo del sistema monouso è di € 1.600 (Iva 22% esclusa).

|                        | <b>Prezzo unitario Iva 22% esclusa</b> | <b>Prezzo unitario Iva 22% inclusa</b> |
|------------------------|--|--|
| Sistema monouso<br>XXX | € 1.600                                | € 1.952                                |

Per avere un dato di confronto, attraverso l'interrogazione dei sistemi di contabilità analitica, sono stati estratti i dati riguardanti gli ordini dei sistemi per radiofrequenza:

|                 | Quantità |      |      | Prezzo unitario medio |                   |
|-----------------|----------|------|------|-----------------------|-------------------|
|                 | 2012     | 2013 | 2014 | (Iva 22% esclusa)     | (Iva 22% inclusa) |
| Sistema<br>YYYY | 13       | 28   | 27   | € 1.500               | € 1.830           |

Si può notare che i costi dei dispositivi per radiofrequenza e per microonde sono sovrapponibili.

### **Analisi del rimborso**

*Codifica (come da Linee guida Regione Lazio 2006) e rimborso termoablazione tumore epatico*

Codice diagnosi:

- 1550 tumori maligni primitivi del fegato

Codici intervento:

- 50.29 Altra demolizione di tessuto nel fegato
- + 99.85 Ipertermia per il trattamento di tumore
- + in alternativa:
  - 8876 diagnostica ecografica addominale oppure
  - 8801 TAC addome
  - 8897 RMN sedi non specificate

DRG 192 “Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza cc” € 9.558

*Rimborso termoablazione tumore polmonare (come da Linee guida Regione Lazio 2006)*

Codice diagnosi:

- 1629 tumori maligni del bronco o polmone, non specificato

Codici intervento:

- 3229 Altra asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto del polmone
- + 99.85 Ipertermia per il trattamento di tumore
- + in alternativa:
  - 8876 diagnostica ecografica addominale oppure
  - 8801 TAC addome
  - 8897 RMN sedi non specificate

DRG 75 “Interventi maggiori sul torace” € 8.737

## Conclusioni/raccomandazioni

La sezione contiene le conclusioni a cui si giunge attraverso il processo di valutazione dei vari aspetti analizzati e le raccomandazioni legate all'introduzione del dispositivo in esame. Conclusioni e raccomandazioni sono a supporto degli organi decisionali.

I dati emersi dalla valutazione indicano:

- la tecnica di ablazione a microonde è associata a un buon profilo di sicurezza, le complicanze sono in genere moderate e fanno riferimento a febbre o dolore intra e post procedura;
- è una tecnica alternativa all'ablazione a radiofrequenza, rispetto a cui presenta in via teorica alcuni vantaggi: consente un maggior volume di necrosi cellulare, una riduzione del tempo di procedura, maggiori temperature alla lesione target, possibilità di utilizzare più antenne simultaneamente, maggior efficacia su lesioni con componente cistica e/o in prossimità delle strutture vascolari con diametro maggiore di 3 mm, riduzione dell'heat sink effect, minore dolore intraprocedurale;
- tali vantaggi non sono stati del tutto dimostrati nella letteratura selezionata;
- dal punto di vista organizzativo, non si determinano variazioni rispetto alle procedure attuali di ablazione a radiofrequenza;
- dal punto di vista economico, il dispositivo ha un costo equivalente al sistema a radiofrequenza.

Dalle considerazioni emerse, si suggerisce di introdurre il sistema per un anno in un numero di procedure pari a quelle richieste (20), con la raccomandazione di avviare un registro dei pazienti sottoposti a tale trattamento con indicazione degli outcome di efficacia, al fine di verificare la reale applicabilità della tecnica nelle pratiche assistenziali del Policlinico.

### Riferimenti

1. Liu H, Steinke K. *High-powered percutaneous microwave ablation of stage I medically inoperable non-small cell lung cancer: a preliminary study.* J Med Imaging Radiat Oncol 2013 Aug;57(4):466-74.
2. NICE. *Microwave ablation of hepatocellular carcinoma.* <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg214/resources>

- 
3. NICE. *Microwave ablation for the treatment of liver metastases*. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG406>
  4. NICE. *Microwave ablation for treating primary lung cancer and metastases in the lung*. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG469>
  5. Moreland AJ *et al.* *High-powered microwave ablation of t1a renal cell carcinoma: safety and initial clinical evaluation*. *J Endourol* 2014 Sep;28(9):1046-52.
  6. Poggi G *et al.* *Microwave ablation of hepatocellular carcinoma using a new percutaneous device: Preliminary results*. (Article) *Anticancer Res* arch. Vol. 33, Issue 3, March 2013:1221-8.

## Discussione

Nelle pagine precedenti abbiamo visto come le caratteristiche intrinseche dei DM rendono la valutazione di sicurezza, di efficacia ed economica diversa e per certi versi più complessa rispetto a quella dei farmaci. L'introduzione di un nuovo dispositivo, inoltre, impatta in modo maggiormente evidente sulla dimensione organizzativa rispetto a un nuovo farmaco e questo per le esigenze di formare il personale al suo utilizzo, per la definizione di nuovi percorsi del paziente e per i requisiti meramente strutturali che potrebbero presentarsi. Bisogna anche considerare che non sempre è possibile intraprendere un RCT in cieco quando l'alternativa a una procedura è effettuare una fittizia, così come gli stessi pazienti potrebbero essere riluttanti a far parte di uno studio in cui si confronta una procedura invasiva con una miniminvasiva. Inoltre, solo raramente è possibile condurre un RCT che abbia come obiettivo la valutazione dell'efficacia di un dispositivo rispetto a un altro che arruoli un numero congruo di pazienti. Alla luce di tutte queste considerazioni, si può osservare come l'approccio seguito nel processo di valutazione dei DM è un processo necessariamente iterativo in cui alle prove di efficacia derivanti dalla letteratura scientifica bisogna associare quelle provenienti dall'utilizzo nella pratica clinica. In altre parole, occorre considerare le caratteristiche che difficilmente sono oggetto di studio

quando si conduce un RCT, dalla curva di apprendimento degli operatori alla continua innovazione, al maggior peso della dimensione organizzativa.

## ▶▶▶ LA VALUTAZIONE DEI DISPOSITIVI MEDICO-DIAGNOSTICI IN VITRO

### Cosa sono e come sono regolati

Ai sensi del DLGS 332/2000, un dispositivo medico-diagnostico in vitro è:

- un reagente
- un prodotto reattivo
- un calibratore
- un materiale di controllo
- un kit
- uno strumento
- un apparecchio
- un'attrezzatura o sistema

destinato dal fabbricante a essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente allo scopo di fornire informazioni:

- su uno stato fisiologico o patologico;
- su un'anomalia congenita;
- che consentono la determinazione della sicurezza e della compatibilità con potenziali soggetti riceventi;
- che consentono il controllo delle misure terapeutiche.

I contenitori di campioni, destinati dal fabbricante a ricevere direttamente il campione proveniente dal corpo umano e a conservarlo ai fini di un esame diagnostico in vitro, sono considerati dispositivi medico-diagnostici in vitro.

Se gli accessori sono destinati in modo specifico dal fabbricante a essere utilizzati con un dispositivo, per consentirne l'utilizzazione conformemente alla sua destinazione, sono considerati a tutti gli effetti dispositivi medico-diagnostici in vitro.

I dispositivi destinati alla valutazione delle prestazioni sono dispositivi progettati e fabbricati per uso diagnostico. Tuttavia, per essere immessi sul mercato, necessitano di una fase ulteriore di controllo presso laboratori terzi diversi da quelli del produttore per:

- verificare le prestazioni già accertate dal fabbricante;
- ampliare il tipo di controllo (ad esempio, mediante l'esame di un maggior numero di campioni provenienti da soggetti normali e patologici), per verificare le specifiche dichiarate dal fabbricante in situazioni fisiologiche e patologiche diverse e migliorare i controlli statistici dei parametri di prestazione (sensibilità, specificità, esattezza, accuratezza). La valutazione delle prestazioni è eseguita su reagenti finiti, etichettati secondo le norme tecniche, con istruzioni per l'uso provvisorio, come previsto per un dispositivo in attesa di verifica.

L'etichetta non porterà ancora il simbolo IVD (In Vitro Diagnostics) che compete solo a un dispositivo "per uso diagnostico in vitro" né il marchio CE. L'etichetta porterà, invece, la dicitura "esclusivamente per valutazione delle prestazioni" o il simbolo internazionale corrispondente, riportato nella norma standard EN 980:2003.

I dispositivi per test autodiagnostici sono dispositivi medico-diagnostici in vitro destinati dal fabbricante a essere utilizzati a casa dalla popolazione generale, pertanto sprovvista di qualsiasi preparazione o educazione medica. La Direttiva europea sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDD 98/79/EC), divenuta operativa negli Stati membri dal dicembre 1998 e recepita in Italia nel settembre 2000, ha introdotto a livello europeo requisiti di norma comuni, per uniformare grado di sicurezza, qualità e prestazioni degli IVD.

Pertanto, dal 1998, è iniziata la commercializzazione in ambito comunitario, e quindi anche in Italia, di dispositivi conformi alla Direttiva, recanti la marcatura CE.

Il Decreto legislativo 8 settembre 2000, n. 332 "Attuazione della Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro" recepisce i concetti fondamentali alla base della Direttiva stessa:

- la necessità di adottare provvedimenti che consentano la libera circolazione in ambito comunitario di merci, persone, servizi e capitali;
- la necessità di prevedere procedure di certificazione e di controllo dei dispo-

sitivi medico-diagnostici in vitro a livello comunitario, al fine di garantire caratteristiche di sicurezza, di protezione della salute e di funzionamento dei dispositivi, tali da non ostacolare scambi all'interno della Comunità Europea;

- la necessità di armonizzare le disposizioni nazionali in materia di sicurezza e protezione della salute dei pazienti, degli utilizzatori ed eventualmente dei terzi nell'uso dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, in modo da garantire la libera circolazione dei dispositivi in ambito comunitario;
- la necessità che i dispositivi medico-diagnostici in vitro garantiscano a pazienti, utilizzatori e terzi, un elevato livello di protezione.

Tutto ciò ha comportato una profonda innovazione rispetto alla normativa che in precedenza vigeva in Italia: si è passati, infatti, da un sistema autorizzativo-registrativo, che prevedeva una regolamentazione solo per i kit per la diagnosi dell'epatite e dell'HIV, a un sistema di certificazione e garanzia di qualità basato su specifiche procedure. Tali procedure, legate alla diversa complessità e delicatezza dei prodotti, vedono coinvolti appositi organismi designati dall'autorità competente, che intervengono nella verifica della rispondenza dei diagnostici in vitro ai requisiti tecnici specificati nella Direttiva.

## **Le caratteristiche della valutazione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro: efficacia vs accuratezza diagnostica**

Il processo di valutazione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro non differisce da quello dei dispositivi medici in generale. Vi sono però delle peculiarità legate all'obiettivo per cui vengono utilizzati, ovvero la diagnosi delle malattie. Pertanto, ciò che si deve verificare, nel caso di una valutazione, è l'accuratezza diagnostica degli esami.

Il mondo degli esami diagnostici è in continua evoluzione. Nuovi esami sono sviluppati molto rapidamente e la tecnologia di quelli in uso è continuamente perfezionata. Una valutazione rigorosa degli esami diagnostici, prima della loro introduzione nella pratica clinica, si propone di ridurre le conseguenze cliniche dannose che potrebbero derivare da una diffusione di esami diagnostici non appropriati e, di conseguenza, ridurre anche i costi sanitari, evitando esami non necessari.

Per capire i risultati degli studi di accuratezza diagnostica, si deve comprendere come sono progettati, come sono condotti, come sono eseguite le analisi

e come sono prodotti i risultati. Gli studi per definire l'accuratezza diagnostica di un esame costituiscono una parte vitale di tale processo di valutazione. Negli studi di accuratezza diagnostica, i risultati dell'esame da valutare sono confrontati con quelli ottenuti con un metodo di riferimento (i due esami sono eseguiti in soggetti in cui esiste il sospetto che siano affetti dalla condizione di interesse). Il termine esame si riferisce a qualsiasi metodo per ottenere informazioni aggiuntive sullo stato di salute di un soggetto. Comprende cioè informazioni provenienti dall'anamnesi, dalla visita, da esami di laboratorio, di diagnostica per immagini, funzionali e anatomo-patologici. La condizione che interessa, la condizione bersaglio (target), può riferirsi a una malattia particolare o a una qualsiasi altra condizione identificabile che possa portare a un intervento clinico, all'esecuzione di un altro esame diagnostico o all'inizio, alla modifica o all'interruzione di una terapia.

In questo ambito, lo standard di riferimento è considerato il miglior metodo disponibile per stabilire la presenza o l'assenza della condizione d'interesse. La presenza della condizione target può essere stabilita da un singolo metodo o da una combinazione di metodi. Può comprendere esami di laboratorio, di diagnostica per immagini, anatomo-patologici, procedure di monitoraggio dei soggetti nel tempo (follow-up). Il termine accuratezza si riferisce al grado di concordanza (espressa quantitativamente) tra l'informazione ottenuta dall'esame in valutazione e lo standard di riferimento. L'accuratezza diagnostica può essere espressa in molti modi: sensibilità e specificità, quoziente di probabilità (likelihood ratio), odds ratio diagnostici area sottostante una curva ROC.

Nel caso della valutazione di studi di accuratezza diagnostica non è possibile considerare le stesse logiche del metodo GRADE per individuare i potenziali bias nello studio (validità interna) e valutare la possibilità di generalizzare e applicare i risultati (validità esterna).

A tal proposito, si ricorda l'iniziativa Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD), una check list per la valutazione degli studi di accuratezza diagnostica che ha il fine di migliorare la loro qualità.



# LA CODIFICA DEI FARMACI E DEI DISPOSITIVI MEDICI

Valeria Cacciato

## ▶▶▶ LA CLASSIFICAZIONE ATC

L'ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) è un sistema di classificazione dei farmaci curato dal Nordic Council on Medicine e dal WHO/OMS Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology di Uppsala (Svezia).

Nel sistema di classificazione ATC, i farmaci sono suddivisi in gruppi sulla base degli organi o apparati su cui agiscono e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche.

La classificazione è articolata in cinque livelli gerarchici.

Nel **I livello** (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto), i farmaci sono suddivisi in 14 gruppi anatomici principali e, all'interno di questi, in gruppi terapeutici principali, che costituiscono il **II livello**, contraddistinto da un numero di due cifre.

Il **III livello** rappresenta il sottogruppo terapeutico (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto) mentre il **IV livello** rappresenta il sottogruppo chimico/terapeutico (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto).

Nel **V livello**, l'ultimo (contraddistinto da un numero di due cifre specifico per ogni sostanza chimica), sono classificati i singoli principi attivi.

I 14 gruppi anatomici principali sono:

**A** Apparato gastrointestinale e metabolismo

**B** Sangue ed organi emopoietici

**C** Sistema cardiovascolare

**D** Dermatologici

**G** Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali

**H** Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

**J** Antimicrobici generali per uso sistemico  
**L** Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori  
**M** Sistema muscolo-scheletrico  
**N** Sistema nervoso centrale  
**P** Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti  
**R** Sistema respiratorio  
**S** Organi di senso  
**V** Vari

Per fare un esempio, nella classificazione ATC il diazepam è contraddistinto dal codice N05BA01; il lorazepam dal codice N05BA06:

- N → sistema nervoso - gruppo anatomico principale (I livello)
- N05 → psicolettici - gruppo terapeutico principale (II livello)
- N05B → ansiolitici - sottogruppo terapeutico farmacologico (III livello)
- N05BA → derivati benzodiazepinici - sottogruppo chimico/terapeutico farmacologico (IV livello)
- N05BA01 → diazepam - sottogruppo chimico (V livello)
- N05BA06 = lorazepam - sottogruppo chimico (V livello)

Due medicinali che hanno in comune i primi cinque elementi (cioè i primi 4 sottogruppi) appartengono allo stesso gruppo anatomico chimico/terapeutico, costituiscono una **categoria omogenea** e possono differire solamente per la struttura specifica del principio attivo che contengono.

Per individuare uno specifico principio attivo devono essere indicati tutti i sette elementi che costituiscono la classificazione ATC. Se due specialità medicinali hanno la stessa classificazione ATC appartengono al medesimo gruppo anatomico chimico/terapeutico e contengono lo stesso principio attivo.

I prodotti farmaceutici sono classificati sulla base dell'indicazione principale, pertanto possono avere un solo codice ATC. Ad esempio, la furosemide è una molecola appartenente alla categoria dei diuretici dell'ansa, che viene utilizzata come farmaco per il trattamento di edemi e ritenzione idrica, in particolare nello scompenso cardiaco. Viene commercializzata in compresse da 25 mg, e fiale di soluzione per infusione da 20 mg, 250 mg e 500 mg e da numerose società anche come farmaco equivalente. In ogni caso, il suo codice ATC è C03CA01 (apparato circolatorio-diuretici-diuretici della branca ascendente dell'ansa di Henle-sulfamidici semplici-furosemide).

Un farmaco, tuttavia, può essere impiegato per due o più indicazioni terapeutiche di uguale rilevanza e ciò porta a differenti alternative per la sua classificazione. Quindi, uno stesso principio attivo può ricevere più di un codice ATC nel caso siano presenti prodotti chiaramente diversi per indicazione terapeutica, dosaggio e via di somministrazione. Ad esempio, le preparazioni di etinilestradiolo a dosaggio più basso utilizzate nella terapia ormonale sostitutiva sono classificate nel gruppo G03 (apparato genito-urinario-ormoni sessuali), mentre le preparazioni a dosaggio più alto si trovano nel gruppo L02 (antineoplastici-terapia endocrina); diversi farmaci, come antibiotici, antistaminici o corticosteroidi, sono classificati in gruppi diversi a seconda che le preparazioni siano per uso sistemico, dermatologico, oftalmico ecc.

I preparati che non possono essere inequivocabilmente classificati in un determinato gruppo sono codificati al IV livello con la lettera X.

## ▶▶▶ LA CLASSIFICAZIONE CND

A differenza dei farmaci – dotati di AIC e ATC che consentono di riconoscere in modo inequivocabile ogni singola confezione e permettono di monitorare la spesa degli stessi suddivisi per prodotto commerciale, per principio attivo, per categoria terapeutica – i DM, purtroppo, non possiedono un sistema di codifica e classificazione in grado di consentire un riconoscimento univoco sul territorio nazionale. Infatti, non sono soggetti al rilascio di un'autorizzazione al commercio da parte del Ministero della Salute e, quindi, risultano privi di un codice identificativo del prodotto. È il fabbricante che attribuisce un proprio codice, ma, nel caso in cui il produttore non provveda direttamente alla distribuzione, il venditore può assegnare un nuovo codice al prodotto rendendone ancora più complessa l'identificazione. Di conseguenza, ogni struttura sanitaria è costretta a dare una codifica propria ai DM vanificando un'eventuale possibilità di flusso informativo tra nosocomi diversi. Da queste premesse è facile capire perché sia difficile monitorare la spesa dei DM a livello nazionale.

L'esigenza di avere a disposizione una classificazione che raggruppassse in modo omogeneo i prodotti esistenti sul mercato, secondo criteri che con-

**Tabella 1.** Classificazione CND

| Codice ramo CND | Descrizione ramo CND                                 |
|-----------------|--|
| A               | Dispositivi da somministrazione, prelievo e raccolta |
| A01             | Aghi   |
| A010            | Aghi e kit per infusione e prelievo                  |
| A010101         | Aghi ipodermici                                      |
| A01010101       | Aghi ipodermici per siringa                          |
| A01010102       | Aghi ipodermici per penna                            |
| A01010199       | Aghi ipodermici - altri                              |

Diagramma di classificazione gerarchica:

- Categoria: A
- Gruppo: A01
- Tipologia: A010

sentissero un confronto tra prodotti appartenenti allo stesso segmento di classificazione, portò la Commissione Unica sui Dispositivi Medici (CUD), istituita con l'art. 57 della Legge del 27 dicembre 2003, n. 289 e con il DM del 1° ottobre 2003 come “organo consultivo tecnico del Ministero della Salute”, in attuazione della Legge finanziaria del 2003 (Legge 289/2002), a “classificare tutti i prodotti in classi e sottoclassi specifiche con l’indicazione del prezzo di riferimento”.

Questa classificazione ha offerto notevoli vantaggi:

- avere un livello di dettaglio tale da permettere confronti tra beni omogenei per caratteristiche tecniche;
- avere una struttura gerarchica anatomico-funzionale tale da poter elaborare analisi anche tra gruppi di DM comparabili/sovrapponibili per uso;
- avere una struttura aperta, facilmente aggiornabile;
- costituire la base per un Repertorio Unico Nazionale;
- rappresentare un riferimento pratico della situazione reale del mercato e delle caratteristiche tecniche dei singoli prodotti;
- fornire un linguaggio comune agli operatori del settore anche nel contesto della vigilanza dei DM.

Sul piano terminologico, per evitare di fare confusione con le “classi” di ri-

schio previste dalla Direttiva sui dispositivi medici (art. 8 del DLGS 46/97), la CUD ha preferito utilizzare una terminologia diversa. La classificazione presenta una struttura alfanumerica e, seguendo il criterio della differenziazione dei prodotti per destinazione d'uso e/o per collocazione anatomico-funzionale, si sviluppa ad albero gerarchico multilivello, aggregando i dispositivi medici in categorie, gruppi e tipologie.

Le tipologie raggiungono diversi livelli di dettaglio; all'interno dell'ultimo livello sono raggruppati dispositivi medici omogenei. È possibile che, sulla base di nuove conoscenze, si renda necessario approfondire ulteriormente il livello di dettaglio.

## La categoria

Costituisce la prima stratificazione gerarchica. Sono presenti 22 categorie anatomico-funzionali contraddistinte da una lettera dell'alfabeto. Ogni categoria ha, come criterio di classificazione, quello di contenere:

- dispositivi utilizzati su uno stesso specifico apparato, distretto o organo anatomico o in sostituzione di essi;
- oppure dispositivi caratterizzati da un'affinità di utilizzo, destinazione d'uso o di metodica clinica;
- oppure dispositivi che sono regolamentati da una specifica Direttiva europea diversa dalla 93/42/CE o che sono gestiti in modo particolare dalle ASL/Aziende ospedaliere o che seguono delle regole specifiche per la prescrizione o il rimborso.

Si distinguono:

- **8 categorie anatomiche** per distretto anatomico di utilizzo

**B** Dispositivi emotrasfusione ed ematologia

**C** Dispositivi per apparato cardiocircolatorio

**F** Dispositivi per dialisi, emo ed emodiafiltrazione

**G** Dispositivi per apparato gastrointestinale

**N** Dispositivi per il sistema nervoso e midollare

**Q** Dispositivi per odontoiatria, oftalmologia e otorinolaringoiatria

**R** Dispositivi per apparato respiratorio e anestesia

**U** Dispositivi per apparato urogenitale

■ **9 categorie funzionali** per metodica clinica di utilizzo

**A** Dispositivi da somministrazione, prelievo e raccolta

**D** Disinfettanti, antisettici e proteolitici (DLGS 46/97)

**H** Dispositivi da sutura

**K** Dispositivi per chirurgia mininvasiva ed elettrochirurgia

**L** Strumentario chirurgico pluriuso o riusabile

**M** Dispositivi per medicazioni generali e specialistiche

**S** Prodotti per sterilizzazione

**T** Dispositivi di protezione e ausili per incontinenza (DLGS 46/97)

**V** Dispositivi vari

■ **5 categorie speciali** per criteri specifici

**J** Dispositivi impiantabili attivi

**P** Dispositivi protesici impiantabili e prodotti per osteosintesi

**W** Dispositivi medico-diagnostici in vitro (DLGS 332/2000)

**Y** Supporti o ausili tecnici per persone disabili

**Z** Apparecchiature sanitarie e relativi componenti accessori e materiali

Le categorie appartenenti a quest'ultimo raggruppamento seguono, oltre i criteri sopra esposti, le specifiche seguenti.

**Categoria J:** raccoglie tutti i **DM impiantabili attivi e i relativi accessori**, regolamentati dalla Direttiva 90/385/CEE e dal DLGS 507/92;

**Categoria P:** raccoglie i **DM impiantabili non attivi** e la sua specificità è motivata da esigenze gestionali e di vigilanza delle aziende sanitarie;

**Categoria Y:** raccoglie i **DM contenuti nel nomenclatore tariffario delle protesi**, mantenendo la loro codifica internazionale, codice ISO. Questa scelta è stata condivisa con i rappresentanti istituzionali che gestiscono il nomenclatore tariffario;

**Categoria Z:** raccoglie le **apparecchiature sanitarie** e i principali componenti delle stesse e riporta anche il loro codice CIVAB. Per apparecchiatura sanitaria si intende un dispositivo medico attivo utilizzato, da solo o in combinazione con altri dispositivi, nei processi terapeutici, diagnostici, riabilitativi, avente caratteristiche di bene durevole. Tale caratteristica, non presa in considerazione nella Direttiva europea, individua i dispositivi che rientrano tra i beni inventariabili (art. 2424-bis c.c.).

## Il gruppo

Costituisce la seconda stratificazione gerarchica. Sono presenti 123 gruppi anatomico-funzionali di dispositivi medici che rappresentano le varie differenziazioni in cui si distinguono i dispositivi contenuti nelle categorie. Vengono contraddistinti da un numero a due cifre da 01 a 99 per ognuna delle categorie.

Il numero **90** individua i gruppi contenenti dispositivi con **caratteristiche varie**, non riconducibili ai gruppi già esistenti. Il numero **99 “Altri”**, viene riservato a dispositivi non compresi nei gruppi già esistenti, da classificare nei successivi aggiornamenti.

Il codice riservato al termine generico Altri deve essere utilizzato dagli utenti esclusivamente nei casi in cui il dispositivo medico non sia collocabile nei gruppi già esistenti e sarà oggetto di classificazione nei successivi aggiornamenti.

## La tipologia

Rappresenta la terza stratificazione gerarchica. Si può espandere in più livelli di dettaglio (1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6° e 7°) caratterizzando, nell'ambito del gruppo di appartenenza, i dispositivi con una ancor maggiore affinità di utilizzo, destinazione d'uso o di metodica clinica.

In caso di dubbio, per una corretta collocazione o ricerca, si dovranno considerare sempre le caratteristiche peculiari del dispositivo medico preso in esame (cioè le caratteristiche anatomico-funzionali e di destinazione d'uso attribuite dal fabbricante).

Come per il gruppo, la suddivisione Altri, con il numero 99 nel I livello di dettaglio, viene riservata a dispositivi non compresi nelle tipologie già esistenti, da classificare nei successivi aggiornamenti.

Il codice riservato al termine generico Altri deve essere utilizzato dagli utenti esclusivamente nei casi in cui il dispositivo medico non sia collocabile nelle suddivisioni già esistenti e tale tipologia sarà oggetto di continua e successiva verifica.

Ogni accessorio segue la codifica di classificazione CND del dispositivo con il quale è collegato, secondo la destinazione data dal fabbricante. Nel caso in cui un accessorio possa essere utilizzato con DM appartenenti a più rag-

gruppamenti, dovrà essere collocato nella tipologia prevalente. Nella scelta del livello di dettaglio è stato seguito il principio di definire quanto più possibile classi di prodotti omogenei, senza peraltro arrivare all'estremo della specificazione che avrebbe portato a classi con un unico prodotto.

La CND viene revisionata con cadenza almeno annuale previa consultazione, a livello tecnico, delle Regioni e delle Associazioni industriali.

## ▶▶▶ LA BANCA DATI DEI DISPOSITIVI MEDICI

La banca dati (BD) raccoglie le informazioni relative ai DM in Italia. I fabbricanti di dispositivi medici, a far data dal 1° maggio 2007, possono fornire le informazioni previste dall'art. 13 del DLGS 46/97 unicamente attraverso la compilazione di un modulo elettronico direttamente sul web, previo ottenimento di una password; prima del 2007 si poteva anche optare per la compilazione di moduli cartacei da inviare al Ministero della Salute.

La banca dati, quindi, costituisce una raccolta di informazioni fornite dai dichiaranti e in nessun caso la registrazione dei dati configura alcuna forma di autorizzazione da parte del Ministero della salute.

Il sistema di registrazione così implementato prevede che ciascun fabbricante (o suo delegato) assuma la piena responsabilità riguardo le informazioni fornite, sia in merito ai dati generali che a quelli relativi ai singoli dispositivi medici.

Al fine della registrazione, per ciascun dispositivo vengono richieste alcune informazioni riguardanti le caratteristiche tecniche generali, i dati sui materiali costituenti il dispositivo, i materiali che vengono a diretto contatto con il paziente e le eventuali modalità di sterilizzazione. Inoltre, si chiede di precisare se i dispositivi contengano tessuti o sostanze di origine animale, o prodotti combinati contenenti sostanze medicinali o derivati del sangue. È anche previsto l'invio in formato elettronico dell'etichetta e delle istruzioni per l'uso. Le informazioni sul dispositivo, dopo esser state inserite nel sistema, devono essere validate mediante apposizione della firma digitale. Tale "validazione" rappresenta il completamento della procedura di notifica di un dispositivo da parte dei fabbricanti, prevista dall'art. 13 del DLGS 46/97.

Successivamente, l'ufficio preposto della Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici può effettuare, a campione, un controllo di merito su quanto inserito.

La struttura della BD, in base alle competenze degli utenti, presenta i seguenti ruoli:

1. **fabbricante**: dispone delle funzionalità che consentono la registrazione dei dati dei dispositivi medici e l'attivazione del processo relativo all'iscrizione degli stessi al Repertorio;
2. **Ministero della Salute**: dispone delle funzionalità di consultazione dei dati dei dispositivi e di rettifica degli stessi, necessarie all'attività di sorveglianza e di monitoraggio del settore;
3. **USMAF** (Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera): dispone delle funzionalità di consultazione delle informazioni presenti nella banca dati;
4. **OONN** (organismi notificati): dispone delle funzionalità che consentono l'inserimento dei certificati da parte degli OONN italiani, permettendo loro di assolvere a tutti gli obblighi previsti dalla normativa vigente relativamente ai dispositivi dagli stessi certificati;
5. **Regione, strutture SSN**: dispone delle funzionalità di consultazione dei dati dei dispositivi iscritti nel Repertorio dei dispositivi medici.

## ▶▶▶ IL REPERTORIO DEI DISPOSITIVI MEDICI

Il DM 20 febbraio 2007 ha previsto anche la realizzazione del Repertorio generale dei dispositivi medici commercializzati in Italia (RDM). Pertanto il registrante (fabbricante o suo delegato) ha la facoltà di iscrivere i dispositivi medici nel Repertorio dichiarando la disponibilità alla vendita degli stessi al Servizio Sanitario Nazionale.

Per il Repertorio, la registrazione avviene contestualmente a quella per la banca dati.

Il sistema BD/RDM attribuisce autonomamente a ciascun dispositivo oggetto di registrazione un numero di iscrizione in BD, progressivo e univoco. Qualora il fabbricante richieda anche l'iscrizione nel Repertorio il numero di iscrizione nella banca dati viene associato al suffisso -R.

Il numero di Repertorio, così costituito, identificherà il dispositivo, in modo univoco, in tutte le attività commerciali con il SSN.

**Figura 1.** Il sistema BD/RDM



Il Repertorio rappresenta, inoltre, lo strumento indispensabile per l'attuazione del monitoraggio dei consumi di dispositivi medici del SSN, in modo omogeneo sul territorio nazionale.

Attraverso il numero di Repertorio è possibile, infatti, identificare i dispositivi medici acquistati, dispensati e utilizzati nell'ambito del SSN in maniera univoca, in quanto parte di un'anagrafe di riferimento unica a valenza nazionale.

È importante sottolineare, però, che il codice attribuito è univoco per tipologia di dispositivo ma non permette di differenziare un dispositivo rispetto a un altro identico. Ciò rappresenta una grande criticità nell'identificazione dei singoli dispositivi soprattutto ai fini della tracciabilità.

La Commissione Unica sui Dispositivi medici ha il compito specifico di definire e aggiornare il Repertorio dei dispositivi medici e di classificare tutti i prodotti in classi e sottoclassi specifiche, con l'indicazione del prezzo di riferimento.

I fabbricanti o mandatari di dispositivi medici di classe I non aventi sede in Italia sono esentati dall'obbligo di comunicazione, pur potendovi provvedere a titolo volontario.

È bene chiarire che i vari strumenti, classificazione e repertorio, non si sovrappongono: mentre una classificazione è un metodo di aggregazione di tipologie di dispositivi, sulla base di caratteristiche che li accomunano, un repertorio non è altro che un elenco di tutti i dispositivi che circolano in un dato paese.

# OPPORTUNITÀ E CRITICITÀ DI ALCUNI MODELLI DI ACQUISIZIONE DI BENI E/O SERVIZI

Marco Oradei, Alexandra Berrino

In queste pagine vengono illustrate le dinamiche relative agli acquisti di nuove tecnologie, con particolare riferimento ai dispositivi medici e alle apparecchiature biomedicali di laboratorio e relativi reagenti. Non si tratta di un riferimento normativo, per il quale si rimanda al codice civile, al codice dei contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture (Decreto Legislativo del 12 aprile 2006, n. 163) e alle altre leggi che regolano l'argomento, ma di una sorta di promemoria sui motivi per cui si ricorre a specifiche modalità di acquisto e sulle conseguenze di queste scelte.

## ▶▶▶ TIPOLOGIA DI PROCEDURA PER L'ACQUISIZIONE DI NUOVE TECNOLOGIE SANITARIE

L'acquisto di nuove tecnologie sanitarie da parte delle aziende sanitarie avviene sostanzialmente secondo due possibili modelli di riferimento:

- l'acquisto di forniture "sotto soglia";
- le gare pubbliche.

Una delle differenze più rilevanti tra i due modelli è relativa ai livelli di autonomia delle aziende che vogliono acquistare beni o servizi.

In particolare, nel primo caso è possibile che, dopo aver ricevuto le offerte presentate dai fornitori invitati alla negoziazione, il responsabile dell'ufficio acquisti o il responsabile del procedimento, previa valutazione delle componenti tecniche, proceda alla contrattazione con le aziende ritenute idonee ed eventualmente alla rinegoziazione dell'offerta. A questo punto

si potrà trattare con la ditta la cui offerta viene ritenuta più conveniente, motivando la scelta nella relazione di negoziazione.

In questa fase, è possibile ottenere i migliori vantaggi del sistema di contrattazione privatistica, con la negoziazione di ogni elemento: oggetto, quantità, termini di pagamento, modalità di consegna ecc.

Nel secondo caso, invece, le procedure di gara sono più vincolanti e frequentemente sono gestite dalla Consip.

Da notare che la discriminante tra le due fattispecie è legata al valore dei beni/servizi oggetto di trattativa: l'acquisto sotto soglia (art. 125 DLGS 163/2006) fa riferimento a prodotti il cui valore non superi una certa soglia (per dare un'idea prendiamo come riferimento 200.000 euro, anche se la normativa prevede specifiche soglie a seconda della fattispecie).

## ►►► MODALITÀ DI ACQUISIZIONE DI BENI E SERVIZI

Vengono di seguito presentate alcune modalità di acquisizione/fornitura di beni o servizi con lo scopo di fornire una panoramica su opportunità e criticità delle diverse tipologie.

### **Prodotti a scorta**

I prodotti vengono acquisiti e una volta all'interno dell'azienda questa diventa responsabile unica della gestione e della sicurezza dei prodotti stessi. Solitamente ne è responsabile la Farmacia che conserva i prodotti acquistati in un magazzino centralizzato. Una criticità di tale modalità di acquisizione è legata alla creazione di magazzini sovradimensionati rispetto alle esigenze della struttura, con un'immobilizzazione di risorse economiche e il rischio di scadenza dei prodotti.

### **Transito**

I prodotti "in transito" sono farmaci, presidi medico-chirurgici, protesi e prodotti diagnostici le cui scorte sono gestite direttamente dalle Unità Operative. Tali prodotti devono essere richiesti alla Farmacia mediante richiesta firmata dal responsabile della Unità Operativa o da un suo delegato.

Con il transito il bene “transita” attraverso il magazzino di ricevimento e viene collocato nei magazzini di Reparto/Laboratorio. Questa modalità di approvvigionamento viene preferita quando è necessario garantire al reparto un’adeguata scorta di materiale a **uso specialistico, uso sporadico** e/o ad **alto costo**. In particolare, le categorie di prodotti gestiti a transito sono:

- dispositivi medici specialistici ad alto costo e limitato numero di centri utilizzatori, set teli chirurgici (ingombranti);
- reagenti e dispositivi diagnostici in vitro destinati ai magazzini dei laboratori;
- farmaci per unico centro utilizzatore (transito controllato);
- prodotti a gestione particolare: DM e farmaci per sperimentazioni cliniche e farmaci esteri (transito controllato);
- dispositivi di protezione individuale per unico centro utilizzatore.

In questa tipologia di acquisizione, le criticità sono relative alla capacità dell’Unità Operativa di gestire autonomamente le proprie scorte, garantendo di non rimanere mai sprovvisti del bene necessario, tenuto anche conto di un possibile ritardo nelle ordinazioni a causa dei tanti passaggi amministrativi (Unità Operativa → Farmacia → Fornitore). Inoltre, risulta più difficile ottenere prezzi vantaggiosi per la fornitura di volumi limitati.

## Conto deposito

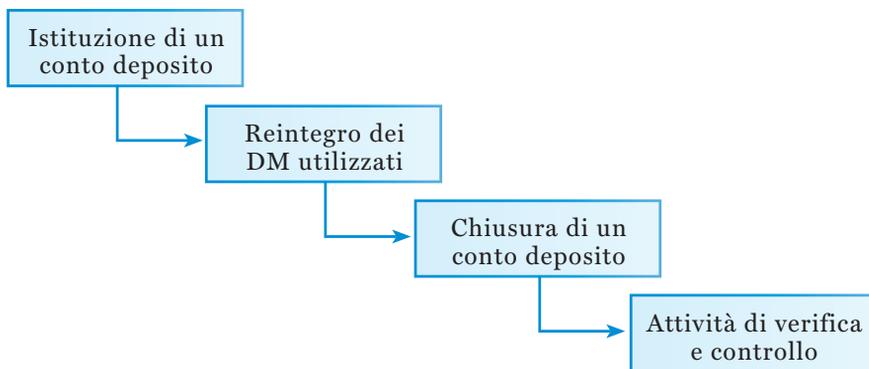
Il conto deposito non identifica alcuna fattispecie giuridica tipica, ma trova la sua fonte giuridica nelle casistiche contemplate nell’articolo 1556 c.c. e ss. che fanno riferimento al contratto estimatorio.

Con il conto deposito il prodotto rimane di proprietà dell’azienda produttrice, ma una certa quantità viene fisicamente consegnata all’azienda sanitaria, che è libera di utilizzarla in tutto o in parte. Periodicamente, previa verifica del consumato, l’azienda sanitaria salda le fatture relative ai prodotti utilizzati.

Tale modello di approvvigionamento è particolarmente utilizzato per i prodotti impiantabili (ad esempio, lentine intraoculari, protesi ortopediche, impiantabili cardiovascolari).

In alcuni casi, il fornitore pone comunque dei vincoli di consumo minimo

**Figura 1.** Gestione dei conti deposito dell'AOUP (Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico)



garantito per aprire un conto deposito. Una tale eventualità può condizionare l'azienda sanitaria che potrebbe trovarsi di fatto a garantire una sorta di monopolio al venditore.

## Vendita e somministrazione

La vendita (art. 1470 c.c. e ss.) è un contratto che ha per oggetto il trasferimento della proprietà di una cosa o il trasferimento di un altro diritto verso il corrispettivo di un prezzo.

La somministrazione (art. 1559 c.c. e ss.) è il contratto con il quale una parte si obbliga, verso il corrispettivo di un prezzo, a eseguire, a favore dell'altra, prestazioni periodiche o continuative di cose.

Entrambe le modalità rappresentano modelli classici di acquisizione di beni. Tipicamente il prezzo pagato è inversamente proporzionale alle quantità acquistate (comprare "all'ingrosso"). Il rischio per l'azienda sanitaria è quello di comprare "troppo" e quindi di creare depositi costosi da gestire e rischiare il deperimento dei beni non utilizzati nei tempi previsti.

## Noleggio

Il contratto di noleggio identifica una situazione in cui un soggetto, a fronte dell'utilizzo di un bene mobile, di proprietà di un'altra parte, si impegna

al pagamento di una somma di denaro detta pigione o canone. Trae la sua ratio giuridica dall'istituto della locazione (art. 1571 c.c. e ss.).

Il servizio di noleggio risponde a esigenze "imprevedibili" e dà modo alle aziende sanitarie di disporre temporaneamente di un bene e di usufruire di una serie di servizi di manutenzione e assistenza tecnica semplicemente versando un canone periodico.

Il noleggio viene frequentemente utilizzato per provare un prodotto prima di acquistarlo, definendo un prezzo per l'acquisto finale vantaggioso per l'acquirente (ad esempio, leasing con riscatto finale).

Il servizio di noleggio offre i seguenti vantaggi:

- mantenimento della liquidità aziendale;
- durata del noleggio personalizzabile (minimo 3 giorni-massimo 60 mesi);
- beni fuori bilancio;
- possibilità di rinunciare al bene se ritenuto non adeguato per le esigenze aziendali;
- possibilità di ottenere manutenzione e aggiornamenti, senza essere vincolati a uno strumento acquistato.

Tuttavia, normalmente il corrispettivo per il noleggio è superiore alla cifra che si pagherebbe in caso di acquisto e gli standard di assistenza (tempi di intervento) spesso non sono adeguati a quanto desiderato. Inoltre, in alcuni casi potrebbero esserci dei costi aggiuntivi, difficilmente giustificabili in caso di successiva rinuncia al noleggio come, ad esempio, un'integrazione software che allacci l'apparecchiatura noleggiata al sistema informativo aziendale.

## **Comodato d'uso**

Il comodato d'uso è uno strumento molto diffuso specialmente per le apparecchiature di laboratorio. In questo caso, le apparecchiature rimangono di proprietà dell'azienda produttrice, che ha l'obbligo di mantenerle e aggiornarle, ma non viene pagato nessun corrispettivo.

Il comodato consente un'ottima flessibilità all'azienda sanitaria, che in qualsiasi momento può rinunciare al contratto e servirsi di apparecchiature diverse. Tuttavia, di fatto, una volta creato il rapporto con un fornitore si tende ad avere una preferenza per i prodotti di tale azienda, che in prati-

ca costituisce una sorta di esclusiva, seppur non vincolante. Inoltre, le apparecchiature in comodato quasi sempre necessitano di reagenti prodotti dalla stessa azienda che concede il comodato, e il prezzo di questi reagenti risulta ampiamente più alto di quelli acquistati per l'utilizzo su macchine di proprietà.

## **Global service**

Il global service è un contratto in cui un fornitore si impegna a erogare una serie di servizi e a fornire una serie di beni a fronte di un corrispettivo economico.

Questo genere di contratto, da semplice operazione di esternalizzazione, è divenuto nel tempo una partnership pubblico-privato (cambiamento radicale della logica di fondo del rapporto tra amministrazione pubblica e impresa privata). Infatti, comprende una pluralità di servizi sostitutivi delle ordinarie attività di gestione e manutenzione, con piena e diretta responsabilità dei risultati da parte dell'assuntore. Con il global service, la specifica, puntuale, dettagliata descrizione dell'attività, tipica delle tradizionali operazioni di appalto ed esternalizzazione, lascia il posto alla definizione di obiettivi da parte del committente e dei relativi livelli di qualità. È quindi l'assuntore a pianificare l'attività in modo da raggiungere i risultati espressi dal committente.

Il corrispettivo, in genere, varia in funzione dei volumi di attività compresi nel global service e in base alla durata del rapporto contrattuale: più è lungo il contratto più basso è il canone periodico.

Tale forma di acquisizione presenta comunque una serie di rischi per l'azienda sanitaria in quanto potrebbe non garantire il pieno controllo sull'erogazione dei servizi collegati al contratto, o indebolire la potestà di scelta aziendale in relazione all'aggiornamento delle tecnologie coinvolte. Occorre considerare anche il rischio, da parte dell'azienda, di perdita delle competenze necessarie per gestire in proprio il processo in caso di futura re-internalizzazione del servizio.

Inoltre, la durata del contratto, anche se garantisce migliori canoni, diventa un vincolo per eventuali futuri cambiamenti, non solo per la tecnologia in senso stretto, ma anche in relazione a mutate strategie aziendali. Si pensi, ad esempio, all'attivazione di un Centro PET in global service in un ospeda-

le a forte vocazione oncologica, cui nel tempo venga meno tale vocazione, o alla possibile disponibilità di nuove tecnologie alternative che rendano meno attrattivo l'utilizzo della PET.

## **Donazioni e liberalità**

In questo caso i prodotti vengono ceduti a titolo definitivo e gratuito. Tali istituti si configurano come estremamente vantaggiosi per l'azienda sanitaria ricevente, anche se presentano dei rischi in quanto vincolano l'azienda all'utilizzo dei prodotti donati e dei prodotti eventualmente necessari al completamento delle loro funzioni (ad esempio, viene donata una apparecchiatura, ma senza che sia fornito il materiale di consumo necessario per il suo funzionamento). Inoltre, va verificata a priori la corrispondenza del prodotto donato con i bisogni tecnologici aziendali.



# L'HB-HTA: ESPERIENZE, BUONE PRATICHE E STRUMENTI DEL PROGETTO EUROPEO ADHOPHTA

Americo Cicchetti, Valentina Iacopino

## ▶▶▶ PERCHÉ L'HB-HTA

L'espansione delle conoscenze scientifiche e tecniche, che ha prodotto come effetto la disponibilità di tecnologie innovative e strategicamente rilevanti, è una delle sfide presenti e future che gli ospedali, principale punto di accesso per le innovazioni, si trovano a fronteggiare. La scelta di tecnologie di valore - in grado di produrre, cioè, significativi vantaggi per la salute, l'aspettativa e la qualità della vita delle popolazioni - sottolinea l'importanza di processi e strumenti di Health Technology Assessment nel supportare le decisioni all'interno dell'ospedale.

Per Hospital-Based Health Technology Assessment (HB-HTA) deve intendersi quell'attività di HTA adeguata agli specifici contesti ospedalieri, al fine di informare le decisioni di clinici e manager in merito all'adozione delle tecnologie sanitarie e al disinvestimento.

L'HB-HTA comprende, quindi, i processi e i metodi utilizzati per la produzione di report di HTA *dentro* gli ospedali e *per* gli ospedali (Sampietro-Colom *et al.*, 2015). I processi di HTA in ospedale possono realizzarsi con modalità organizzative più o meno complesse (Cicchetti *et al.*, 2008).

Ad esempio, può essere istituita all'interno di un'unità con professionisti impiegati a tempo pieno nelle attività di valutazione, o può assumere configurazioni meno formalizzate. Indipendentemente dalle scelte di progettazione organizzativa da compiere, il principio generale dell'HB-HTA è quello di fornire, ai decisori in ospedale, informazioni complete, oggettive e

affidabili sugli effetti e le implicazioni legati all'introduzione di una nuova tecnologia. Le ragioni a supporto del suo impiego sono chiarite nella **Tabella 1**.

**Tabella 1.** Sei ragioni per adottare l'HB-HTA

|          |  |
|----------|--|
| <b>1</b> | I budget limitati degli ospedali, insieme alla maggiore disponibilità di nuove tecnologie, rendono necessaria la prioritizzazione del fabbisogno tecnologico. L'HB-HTA è uno strumento per condurre tale attività di prioritizzazione  |
| <b>2</b> | L'HB-HTA fornisce ai decisori ospedalieri (dirigenti e medici) informazioni multidimensionali ed evidence based, sulla base delle quali fondare le decisioni di investimento   |
| <b>3</b> | Le informazioni derivate da un processo di HB-HTA sono più adatte di quelle fornite dalle agenzie HTA nazionali o regionali perché l'HB-HTA:<br>- è più rapido e tempestivo<br>- è realizzato su misura per l'ospedale<br>- è condotto per le specifiche esigenze informative del management ospedaliero |
| <b>4</b> | L'HB-HTA concorre a incrementare l'efficacia delle tecnologie utilizzate in ospedale   |
| <b>5</b> | L'HB-HTA concorre al miglioramento dell'efficienza nella gestione del bilancio dell'ospedale   |
| <b>6</b> | L'HB-HTA può portare a una migliore sicurezza del paziente   |

Fonte: Sampietro-Colom *et al.*, 2015.

## ▶▶▶ IL CONTRIBUTO DEL PROGETTO EUROPEO ADHOPHTA

Recentemente, un consorzio formato da 10 istituzioni si è aggiudicato un finanziamento triennale dalla Commissione Europea nell'ambito del 7° Programma Quadro per il progetto AdHopHTA (Adopting Hospital Based Health Technology Assessment; Grant agreement number: 305.018). Obiettivo del Progetto AdHopHTA è stato quello di rafforzare l'utilizzo e l'impatto dell'Health Technology Assessment nei contesti ospedalieri locali, che rappresentano un ambito importante nel processo decisionale e di allocazione delle risorse. AdHopHTA ha integrato il know-how di professio-

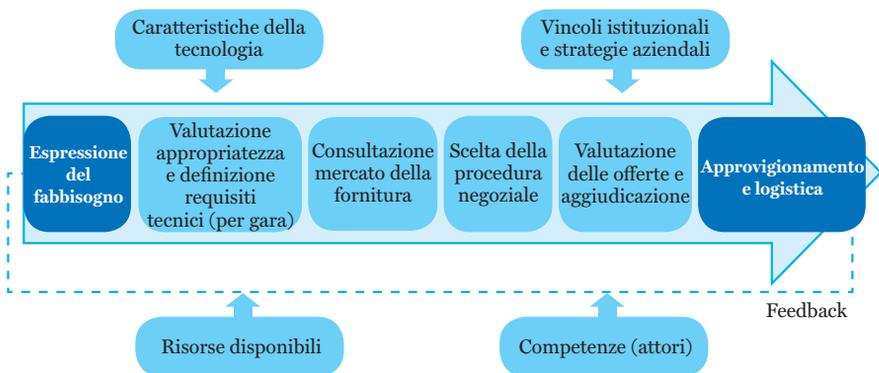
nisti provenienti dalla governance, dall'assistenza ospedaliera e dalla ricerca nel perseguimento di tali obiettivi. In particolare, aderiscono al consorzio: Hospital Clinic di Barcellona/FCRB, Spagna; Business School, Università di Navarra (IESE), Spagna; Odense University Hospital (OUH), Danimarca; University Hospital Center Canton Vaud (CHUV), Svizzera; Hospital District di Helsinki and Uusimaa (HUS), Finlandia; Tartu University Hospital (TUH), Estonia; Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC), Italia; Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA), Austria; Ankara Numune Training and Research Hospital (ANH), Turchia; Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKK), Norvegia. Le attività di ricerca, giunte a conclusione a novembre 2015, hanno coinvolto oltre 385 persone provenienti da 20 paesi diversi, che hanno collaborato a vario titolo nell'ambito della ricerca. Le evidenze prodotte nell'ambito del progetto sono state orientate allo sviluppo di evidenze, principi e buone pratiche dell'HTA in ospedale. In particolare, sono stati mappati i processi di adozione delle tecnologie negli ospedali europei e analizzati i modelli organizzativi di HB-HTA esistenti. Inoltre, è stata condotta un'analisi dei trend di coordinamento tra le Unità di HTA presenti a livello nazionale/regionale e le Unità di HB-HTA. Le evidenze prodotte hanno documentato il ruolo strategico che l'HTA ricopre nell'ambito del più ampio processo di adozione dell'innovazione in ospedale. Tale processo si compone generalmente delle seguenti fasi (cfr. **Figura 1**):

- analisi preliminare dei bisogni clinici (rilevanza della malattia, numero dei pazienti che richiedono un dato trattamento, alternative terapeutiche disponibili);
- valutazione di appropriatezza della tecnologia in base al setting dove la stessa verrà utilizzata, dell'impatto economico e organizzativo associati alla sua adozione e alla definizione dei requisiti di gara;
- consultazione del mercato della fornitura;
- scelta della procedura negoziale;
- valutazione delle offerte e aggiudicazione;
- attività di approvvigionamento e di logistica associate all'introduzione della tecnologia.

Ciascuna di queste fasi è influenzata, in misura variabile, dalla tipologia e dalle caratteristiche specifiche delle tecnologie oggetto del processo. Infine,

influenzano tali dinamiche anche le caratteristiche strutturali, organizzative e procedurali dell'ospedale, le risorse e gli attori coinvolti (Cicchetti, 2013).

**Figura 1.** Il processo di adozione delle tecnologie in ospedale



Fonte: Cicchetti, 2013.

## LE EVIDENZE PRODOTTE NELL'AMBITO DI ADHOPHTA

L'attività condotta nell'ambito del progetto AdHopHTA si è basata sulla:

- raccolta, analisi e comprensione delle informazioni e dei dati raccolti nell'ambito della ricerca;
- valorizzazione dell'esperienza degli stessi partner del Consorzio;
- valorizzazione delle esperienze di altri professionisti operanti come HTA expert o HTA doer all'interno degli ospedali europei.

Nell'attività di ricerca, sono stati impiegati sia metodi quantitativi (survey) che qualitativi (interviste semi-strutturate e casi studio) per la raccolta e l'analisi delle evidenze prodotte. Al fine di comprendere il ruolo dell'HB-HTA nei contesti organizzativi odierni, AdHopHTA ha innanzitutto condotto un'attività di mappatura dei processi di adozione delle tecnologie in ospedale. In particolare, la rilevazione ha permesso di conoscere, tra gli altri:

- gli attori che intervengono nel processo, con particolare riferimento agli iniziatori del processo, i decisori finali e i soggetti coinvolti;
- la rilevanza che i professionisti e i decision maker assegnano alle diverse competenze nel processo di adozione e nella scelta finale in merito alla tecnologia;
- la durata e il livello di formalizzazione del processo;
- i modelli organizzativi di decision making implementati;
- le caratteristiche, la funzione e il ruolo delle iniziative e delle Unità di HB-HTA.

## **Il processo di adozione delle tecnologie in ospedale: caratteristiche, attori e approcci al decision making**

Il processo di adozione delle tecnologie in ospedale vanta elementi di grande complessità e varietà, legati essenzialmente alla numerosità degli attori in campo e all'eterogeneità delle tecnologie oggetto di analisi. In generale, è possibile affermare che sono i medici i principali promotori dell'adozione delle tecnologie sanitarie. Tale tendenza è stata riscontrata in tutti gli ospedali e indipendentemente dalla presenza o meno di funzioni di HTA. La fase iniziale del processo di adozione si configura pertanto come un processo di tipo "bottom up", innescato da quei clinici che si fanno promotori, all'interno dell'ospedale, di tecnologie delle quali discutono nelle comunità professionali di riferimento. Il coinvolgimento del middle e del top management, come i direttori di dipartimento o la direzione generale, invece, è più forte laddove le innovazioni da introdurre siano di natura organizzativa. Meno frequente è il ruolo di promotore assunto da altre figure professionali, come gli infermieri, i biologi o gli ingegneri clinici. Raramente, infine, tale ruolo è ricoperto dai dipartimenti amministrativi e/o finanziari (direzione amministrativa, ufficio acquisti ecc.). La decisione finale in merito all'adozione, invece, è quasi sempre assunta dal top management (cfr. **Tabella 2**). Le evidenze prodotte nell'ambito di AdHopHTA hanno mostrato come il processo di adozione delle tecnologie sanitarie in ospedale vari comunque sensibilmente in presenza di un'Unità di HB-HTA. La stessa, si è dimostrato, tende a favorire la formalizzazione del processo di adozione delle tecnologie sanitarie, rendendolo, di conseguenza, più strutturato. Al contrario,

**Tabella 2.** Durata e attori del processo di adozione delle tecnologie in ospedale

| <b>Tecnologia</b>             | <b>Ospedali con HB-HTA</b>  | <b>Ospedali senza HB-HTA</b>   |
|-------------------------------|---|--|
| <b>Grandi apparecchiature</b> | <p><b>6-36 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: clinico</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: clinico, Unità di HTA, management board</li> <li>▪ Decisore finale: direttore generale, direttore sanitario, management board</li> </ul>                                      | <p><b>2-48 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: clinico</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: clinico, management board, coordinatore infermieristico, direttore sanitario</li> <li>▪ Decisore finale: direttore generale, direttore sanitario, management board, dipartimento/direzione amministrativa</li> </ul> |
| <b>Dispositivi medici</b>     | <p><b>5-12 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: clinico</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: clinico, Unità di HTA, dipartimento/direzione amministrativa</li> <li>▪ Decisore finale: direttore generale</li> </ul>  | <p><b>1-60 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: clinico</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: clinico, direttore sanitario</li> <li>▪ Decisore finale: direttore generale, direttore sanitario, management board, dipartimento/direzione amministrativa</li> </ul>   |
| <b>Farmaci</b>                | <p><b>3 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: commissione farmaceutica ospedaliera</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: coordinatore infermieristico, direttore sanitario, direttore di Unità Operativa</li> <li>▪ Decisore finale: direttore di Unità Operativa</li> </ul> | <p><b>12-24 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: clinico</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: clinico</li> <li>▪ Decisore finale: direttore di Unità Operativa</li> </ul>   |
| <b>Procedure cliniche</b>     | <p><b>6 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: clinico</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: clinico, Unità di HTA, dipartimento/direzione amministrativa</li> <li>▪ Decisore finale: direttore di Unità Operativa</li> </ul>   | <p><b>24 mesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniziatore del processo: clinico</li> <li>▪ Principali attori coinvolti: clinico, coordinatore infermieristico, direttore sanitario, dipartimento/direzione amministrativa</li> <li>▪ Decisore finale: dipartimento/direzione amministrativa</li> </ul>   |

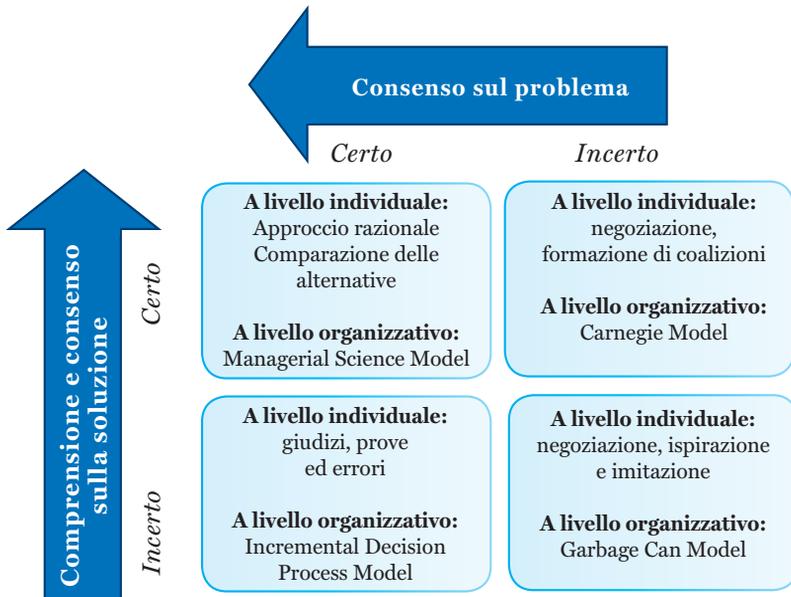
Fonte: Sampietro-Colom *et al.*, 2015, modificata.

ospedali che non vantano la presenza di un'Unità di HB-HTA sembrano mostrare livelli inferiori di formalizzazione. In questi ultimi casi, inoltre, è osservabile una maggiore variabilità nel numero e nel tipo di attori che partecipano al processo decisionale. Con riferimento alla durata temporale del processo, è emersa una maggiore variabilità nella durata del processo in ospedali senza HB-HTA. Tale aspetto è spiegato dal fatto che gli ospedali che adottano modelli organizzativi di HTA sembrano avere un migliore controllo su quelle circostanze (e quelle eccezioni) che inevitabilmente concorrono ad allungare il processo (cfr. **Tabella 2**).

Idealmente, l'HTA richiede un team multidisciplinare composto da una larga varietà di profili professionali (medico/clinico, infermieristico, economico, tecnico, organizzativo, giuridico, etico, politico). Tuttavia, alcune di queste competenze sono percepite dai manager ospedalieri e dai decisori clinici come più rilevanti di altre per il processo di valutazione. La percezione della rilevanza dei profili professionali differisce tra l'altro se ad esprimerla sono manager ospedalieri o medici. Da una survey condotta su 163 professionisti rispondenti e provenienti da alcuni paesi europei, è emerso come i dirigenti ospedalieri considerino gli aspetti economici, tecnici ed etici profili di assoluta rilevanza, rispetto agli altri, nella decisione finale di adozione. Alcune differenze sono state osservate anche tra gli ospedali aventi iniziative o programmi HTA. Questi ultimi, difatti, assegnano maggiore rilevanza alle competenze organizzative, mediche/cliniche.

Con riferimento ai modelli organizzativi di decision making adottati dagli ospedali europei, è emerso come il tipo di tecnologia – e l'esistenza di un'Unità di HB-HTA – influenzino peraltro anche i modelli organizzativi messi in atto dagli ospedali per adottare decisioni in merito alle tecnologie. Questi possono essere ben rappresentati dal Contingency Decision Making Framework (cfr. **Figura 2**; Daft, 2007), che li classifica in base ai livelli di consenso conseguiti sul problema e sulla soluzione (certi *vs* incerti). Nel caso oggetto di studio, il problema è rappresentato dal bisogno clinico, strategico e organizzativo che la tecnologia dovrebbe soddisfare, mentre la soluzione è data dalla tecnologia che meglio soddisfa tali esigenze. Sulla base di questa articolazione, possono configurarsi quattro differenti modelli di decision making, come chiarito nella **Figura 2**: il Managerial Science Model, il Carnegie Model, l'Incremental Decision Process Model e il Garbage Can Model.

**Figura 2.** Il Contingency Decision Making Framework



Fonte: Daft, 2007, modificata.

L'ipotesi alla base di questo modello è che l'HTA trovi la sua naturale collocazione nell'ambito del Managerial Science Model, poiché l'analisi sistematica di informazioni e la valutazione delle possibili alternative tecnologiche sono parte del processo di HTA. Di contro, il modello Carnegie si registra in quelle situazioni caratterizzate da elevata incertezza sui problemi e sulle priorità. La negoziazione e l'utilizzo del compromesso sono quindi utilizzati al fine di raggiungere consenso sulla soluzione. In tale modello decisionale, le discussioni, i dibattiti e l'uso delle coalizioni nel contesto organizzativo sono implementati per conseguire un consenso. Il modello Incremental è invece applicato in quelle situazioni in cui i problemi sono certi, ma non le soluzioni tecniche a questi. Trattasi di quel modello decisionale in cui la soluzione perviene per mezzo di tentativi ed errori, in forma incrementale. Infine, il Garbage Can Model è caratterizzato da un'elevata incertezza sia sui problemi che sulle soluzioni. In questa situazione, particolarmente cri-

tica, i manager possono utilizzare l'ispirazione o mettere in atto comportamenti imitativi per conseguire la soluzione al problema organizzativo. Nell'ambito di questo framework teorico, sono stati analizzati 38 casi studio aventi ad oggetto i processi di adozione delle tecnologie in ospedali di 9 diversi paesi europei. Il fine ultimo dell'analisi era quello di comprendere i modelli decisionali che sottendono alle diverse tecnologie sanitarie (grandi apparecchiature, dispositivi medici, farmaci e procedure organizzative). I casi studio, oltre a mappare il processo, hanno identificato le caratteristiche organizzative dell'ospedale, in termini di dimensioni, profilo istituzionale, presenza o assenza di un'Unità di HB-HTA. La **Tabella 3** mostra i modelli decisionali identificati - e il grado di intensità con cui gli stessi sono stati riscontrati - a seconda delle tecnologie e delle caratteristiche organizzative oggetto di analisi. Con riferimento alle grandi apparecchiature, nella metà dei casi di studio il processo decisionale è stato ispirato soprattutto da un

**Tabella 3.** Modelli di decision making organizzativo nel processo di adozione delle tecnologie

|            |                               | CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE |                   |                       |         |                 |     |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------------|---------|-----------------|-----|
|            |                               | DIMENSIONE OSPEDALE           |                   | PROFILO ISTITUZIONALE |         | UNITÀ DI HB-HTA |     |
|            |                               | GRANDE                        | MEDIO/<br>PICCOLO | PUBBLICO              | PRIVATO | SÌ              | NO  |
| TECNOLOGIA | GRANDI APPARECCHIATURE (N=22) | M                             | M                 | M                     | M       | M               | M   |
|            | DISPOSITIVI MEDICI (N=10)     | M                             | M                 | M                     | M       | M               | M/C |
|            | PROCEDURE ORGANIZZATIVE (N=2) | M                             | M                 | M                     | M       | M               | M   |
|            | FARMACI (N=4)                 | C                             | C                 | C                     | (I)     | C               | C/I |

M: Managerial Science Model; C: Carnegie Model; M/C: situazione borderline tra Managerial Science Model e Carnegie Model; C/I: situazione borderline tra Carnegie Model e Incremental Process Model.

Fonte: Sampietro-Colom *et al.*, 2015, modificata.

approccio razionale e lo stesso vale per i dispositivi medici. Il caso più peculiare è qui rappresentato dal processo decisionale di introduzione dei farmaci, che risulta essere più eterogeneo e meno razionale, in conformità con il Carnegie Model. In generale, i risultati presentati suggeriscono che più complessa e costosa è la tecnologia, più razionale sarà il processo decisionale in merito alla sua adozione. Tale tendenza è osservabile nel caso della maggior parte delle grandi apparecchiature, caratterizzate da un elevato livello di complessità, e per quei dispositivi medici la cui adozione richiede grande impegno e risorse. Anche il livello di innovatività delle tecnologie sembra influenzare la natura del processo decisionale. In particolare, l'adozione di una tecnologia molto innovativa è interessata da un livello maggiore di incertezza e ciò diminuisce il grado di razionalità assunta nella decisione. Infine, è possibile affermare che alcuni attributi organizzativi giochino un ruolo preminente nella definizione del modello decisionale. In particolare, la presenza di un'Unità di HB-HTA sembra aumentare la razionalità nel processo decisionale.

## **Modelli organizzativi per l'HB-HTA**

Nonostante gli aspetti sopra elencati, le evidenze valutate nell'ambito del progetto AdHopHTA hanno rivelato come non esista – né sia consigliabile – un modello univoco per l'organizzazione delle attività e del lavoro nelle Unità di HB-HTA. Infatti, le scelte di progettazione organizzativa da implementare sono fortemente influenzate sia dal contesto e dai valori dell'ospedale, sia dalla cultura dei professionisti che lavorano nel sistema sanitario specifico. La **Tabella 4** fornisce una rappresentazione degli attuali modelli organizzativi implementati dalle Unità di HB-HTA. La definizione di tali modelli organizzativi è stata effettuata grazie alla mappatura e all'analisi di sette diverse esperienze di Unità di HB-HTA presenti in ospedali europei ed extraeuropei.

I risultati della ricerca hanno mostrato che le configurazioni organizzative delle Unità di HB-HTA variano sensibilmente in base al grado di formalizzazione e specializzazione delle attività e al livello di integrazione con lo stesso ospedale o altre Unità di HTA nel contesto di riferimento. Quindi, sulla base di tali criteri, sono stati individuati i seguenti quattro modelli organizzativi “dominanti” (cfr. **Tabella 4**):

- il Gruppo indipendente, che fornisce il supporto alle decisioni in maniera abbastanza formale;
- l'Unità di HB-HTA integrata-essenziale, di solito di piccole dimensioni e con un numero limitato di risorse, ma in grado di coinvolgere molti attori e "alleati chiave" nelle proprie attività;
- l'Unità di HB-HTA "stand alone", che è generalmente molto formalizzata e specializzata, scarsamente influenzata dalle altre organizzazioni di HTA nel contesto regionale e nazionale di riferimento. Attualmente, rappresenta il modello prevalente in Europa;
- l'Unità di HB-HTA integrata-specializzata, le cui funzioni sono fortemente influenzate dalla collaborazione formale con le organizzazioni di HTA nel contesto regionale e nazionale di riferimento.

**Tabella 4.** Modelli organizzativi di HB-HTA

| LIVELLO DI FORMALIZZAZIONE<br>E SPECIALIZZAZIONE | LIVELLO DI INTEGRAZIONE         | LIVELLO DI INTEGRAZIONE       |  |
|--|---------------------------------|-------------------------------|--|
|  |                                 | MEDIO-BASSO                   | MEDIO-ALTO                                 |
| LIVELLO DI FORMALIZZAZIONE<br>E SPECIALIZZAZIONE | INFORMALE<br>ED ESSENZIALE      | Gruppo indipendente           | Unità di HB-HTA<br>integrata-essenziale    |
|  | FORMALIZZATO<br>E SPECIALIZZATO | Unità di HB-HTA "stand alone" | Unità di HB-HTA<br>integrata-specializzata |

Fonte: Sampietro-Colom et al., 2015, modificata.

## Il nuovo Core Model per gli ospedali

A seguito di una valutazione dei fabbisogni informativi dei decisori a livello ospedaliero e delle competenze che sono ritenute essenziali nel processo

di realizzazione dei prodotti dell'HB-HTA e, *in primis*, dei report di valutazione, AdHopHTA ha riconosciuto negli aspetti strategici e politici associati all'introduzione e all'uso di una data tecnologia una dimensione di particolare interesse per i manager ospedalieri.

Aspetti politici e strategici, del tutto assenti nel Core Model di EUnetHTA (European Network of Health Technology Assessment; [www.eunethta.eu](http://www.eunethta.eu)), sono stati inglobati all'interno di un nuovo format di mini HTA interamente dedicato alla valutazione in ospedale (cfr. **Tabella 5**). Obiettivo dello strumento è quello di fornire uno standard europeo per la valutazione delle tecnologie in ospedale, che risponda a esigenze informative peculiari rispetto ad altri livelli decisionali. Lo strumento è consultabile all'interno dell'Handbook del progetto (Sampietro-Colom *et al.*, 2015) e rappresenta senz'altro uno dei contributi più originali dell'intero progetto.

**Tabella 5.** Il nuovo Core Model per l'HB-HTA

|   | <b>HTA<br/>Core Model</b> | <b>HB-HTA<br/>Core Model</b> |
|---|---------------------------|------------------------------|
| Domini HTA                                    | <b>EUnetHTA</b>           | <b>AdHopHTA</b>              |
| D1. Health problem and current use            | Rilevante                 | Molto rilevante              |
| D2. Description and technical characteristics | Rilevante                 | Rilevante                    |
| D3. Clinical effectiveness                    | Rilevante                 | Molto rilevante              |
| D4. Safety aspects                            | Rilevante                 | Molto rilevante              |
| D5. Costs and economic evaluation             | Rilevante                 |                              |
| D5.1 Societal point of view                   |                           | Rilevante                    |
| D5.2. Hospital point of view                  |                           | Molto rilevante              |
| D6. Ethical aspects                           | Rilevante                 | Rilevante                    |
| D7. Organizational aspects                    | Rilevante                 | Molto rilevante              |
| D8. Social aspects                            | Rilevante                 | Rilevante                    |
| D9. Legal aspects                             | Rilevante                 | Rilevante                    |
| D10. Political and strategic aspects          |                           |                              |
| D10.1. Political aspects                      |                           | Rilevante                    |
| D10.2. Strategic aspects                      |                           | Molto rilevante              |

Fonte: Sampietro-Colom *et al.*, 2015, modificata.

## Principi guida per le buone pratiche in HB-HTA

Le evidenze di AdHopHTA hanno concorso, in definitiva, alla realizzazione di principi guida per implementare le iniziative di HTA ospedaliero e senz'altro forniscono un'occasione per riflettere sulle attuali politiche di Health Technology Assessment nell'ambito dell'Unione Europea. In particolare, sono stati prodotti 15 principi guida per le buone pratiche in HB-HTA, raggruppati, a loro volta, in quattro dimensioni:

- il processo di assessment;
- la leadership, la strategia e le partnership;
- le risorse;
- l'impatto dell'HB-HTA.

I principi guida per le buone pratiche identificati dal consorzio di AdHopHTA sono elencati ed esplicitati nella **Tabella 6**.

## LE RICADUTE DI ADHOPHTA: STRUMENTI E METODI PER LA CREAZIONE DI UN ECOSISTEMA DELL'HTA PER GLI OSPEDALI

Gli esiti del progetto si sono tradotti in prodotti direttamente applicabili dagli ospedali interessati dall'implementazione dell'HTA, nonché dagli stakeholder coinvolti nei processi di innovazione tecnologica a diversi livelli decisionali.

Unitamente all'Handbook, già citato (Sampietro-Colom *et al.*, 2015), che si pone quale strumento informativo utile a comprendere i trend esistenti negli ospedali europei e le buone pratiche a sostegno delle decisioni nelle Unità di HB-HTA, è disponibile, in un formato web-based, un Toolkit, ovvero un set di strumenti pratici e liberamente utilizzabili dagli utenti per lo sviluppo di iniziative di HTA negli ospedali (<http://www.adhophta.eu/toolkit>). Infine, il terzo prodotto realizzato consiste nell'AdHopHTA database, che ospita i report di HB-HTA realizzati nell'ambito delle unità di ricerca coinvolte nel progetto. Infine, iniziative formative sul tema dell'HTA negli ospedali sono in fase di realizzazione.

**Tabella 6.** Principi guida per le buone pratiche di HB-HTA

### **Dimensione 1. Il processo di assessment**

1. **Il report di HB-HTA: obiettivo, contesto ospedaliero ed esigenze informative.** Il report di HB-HTA afferma chiaramente il suo obiettivo, riflette il contesto ospedaliero e tiene conto delle esigenze informative dei decision maker dell'ospedale.
2. **Report di HB-HTA: metodi, strumenti e trasferibilità.** Il report di HB-HTA viene eseguito utilizzando sistematicamente buone pratiche, metodi e strumenti adeguati. Lo stesso dovrebbe poter essere adattato ad altri contesti ospedalieri (trasferibilità).
3. **Processo di HB-HTA: indipendente, imparziale e trasparente, con coinvolgimento delle parti interessate e comunicazione.** Il processo di HB-HTA coinvolge tutte le parti interessate. Esso è condotto in modo imparziale e trasparente, assicurando l'indipendenza ed è debitamente comunicato alle parti interessate in ospedale.

### **Dimensione 2. Leadership, strategia e partnership**

4. **Missione, visione, valori e governance.** La missione, la visione e i valori dell'Unità HB-HTA sono chiaramente definiti e coerenti con la missione e la strategia complessiva dell'ospedale e consentono la governance chiara dell'Unità di HB-HTA.
5. **Leadership e politica di comunicazione/strategia.** Una leadership chiara nell'Unità di HB-HTA agisce come modello di riferimento nella ricerca dell'eccellenza e nella definizione e promozione di buone policy e strategie di comunicazione.
6. **Criteri di selezione e di prioritizzazione.** I criteri per la scelta delle tecnologie da valutare sono chiaramente indicati.
7. **Processo di disinvestimento.** Il processo di identificazione e valutazione delle tecnologie per il potenziale disinvestimento è definita e stabilita.
8. **Migliorare attraverso l'innovazione.** Esiste un chiaro orientamento al miglioramento continuo, alla luce delle esperienze e capacità acquisite per imparare e innovare.
9. **La conoscenza e la condivisione delle risorse.** Ci sono politiche e meccanismi chiari per la condivisione delle conoscenze, delle informazioni e delle risorse.
10. **La collaborazione con altre organizzazioni di HTA.** L'Unità di HB-HTA collabora con altre organizzazioni a livello regionale, nazionale ed europeo.
11. **Relazioni con alleati e partner.** Vengono identificati gli alleati chiave e i partner in modo proattivo ed è promossa la corretta interazione tra questi, il personale dell'Unità di HB-HTA, i clienti e tutte le parti interessate.

### **Dimensione 3. Risorse**

12. **Risorse umane qualificate e sviluppo di carriera.** I profili e le competenze delle risorse umane sono ben definite, così come le politiche di reclutamento e i piani di sviluppo di carriera.
13. **Risorse sufficienti.** Le risorse finanziarie sono sufficienti a coprire i costi operativi e garantire un luogo appropriato di lavoro.

### **Dimensione 4. Impatto**

14. **Valutazione dell'impatto a breve e a medio termine.** L'impatto a breve e medio termine viene misurato in maniera continuativa.
15. **Valutazione dell'impatto a lungo termine.** Impatto a lungo termine viene misurato in maniera continuativa.

*Fonte: Sampietro-Colom et al., 2015, modificata.*

# APPENDICE

## MODULISTICA E NORMATIVA

### MODULO DI RICHIESTA DI INSERIMENTO DI UN NUOVO FARMACO NEL PRONTUARIO OSPEDALIERO

#### Richiesta clinici

Il Prof./Dott. \_\_\_\_\_  
Dipartimento di \_\_\_\_\_  
U.O. di \_\_\_\_\_  
richiede l'inserimento di \_\_\_\_\_ in PTO.

Si tratta di (barrare una delle opzioni):

- Nuovo principio attivo
- Nuova indicazione terapeutica
- Nuova associazione di principi attivi
- Nuova via di somministrazione

Si richiede l'inserimento in PTO per le seguenti motivazioni

---

---

---

#### Dettagli della richiesta

Nome commerciale del farmaco \_\_\_\_\_

Principio attivo \_\_\_\_\_

ATC \_\_\_\_\_

Indicazione clinica approvata \_\_\_\_\_

Determina AIFA n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

Ulteriori dettagli per il farmaco di cui si richiede l'inserimento in PTO:

| Formulazione | Posologia | Regime di fornitura | Classe di rimborsabilità |
|--------------|-----------|---------------------|--------------------------|
|              |           |                     |                          |
|              |           |                     |                          |
|              |           |                     |                          |
|              |           |                     |                          |

Durata del trattamento \_\_\_\_\_

**Inquadramento terapeutico**

Esistono altri medicinali simili o equivalenti dal punto di vista clinico/ terapeutico in commercio?

Se sì, specificare quali sono

---

---

---

Esistono altri medicinali simili o equivalenti dal punto di vista clinico/ terapeutico già inseriti nel PTO?

Se sì, specificare quali sono

---

---

---

Il farmaco per cui si richiede l'inserimento in PTO si va a:

affiancare

sostituire

alle alternative indicate sopra.

Specificare i limiti delle attuali terapie disponibili

---

---

---

Specificare il profilo rischio/beneficio del farmaco di cui si richiede l'inserimento in PTO rispetto al gold standard e/o ai farmaci simili o equivalenti  
**\*\* Riportare le fonti bibliografiche utilizzate per specificare il profilo beneficio/rischio**

---

---

---

Quali sono le linee guida di riferimento nazionali/internazionali che considerano il nuovo farmaco e/o i farmaci simili o equivalenti

---

---

---

Quali sono i vantaggi attesi per i pazienti derivanti dall'inserimento del farmaco in PTO?

---

---

---

**Stima di impatto**

Fornire una stima realistica del numero di pazienti che ci si attende di trattare in un anno col farmaco per il quale si richiede l'inserimento in PTO

**\*\*Specificare i criteri seguiti per tale stima**

---

---

---

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci**

**(pubblicata nella G.U. Serie Generale n. 73 del 28 marzo 2001)**

Il Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica

Visto l'art. 1, comma 41, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, che demanda al CIPE la fissazione dei criteri per la determinazione del prezzo dei farmaci di cui al regolamento CEE n. 2309/1993;

Visto l'art. 85, comma 19, della legge 23 dicembre 2000, n. 388, che stabilisce che le disposizioni sulla contrattazione dei prezzi previste dall'art. 1, comma 41, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, si applicano sino al 31 dicembre 2001 anche ai medicinali autorizzati in Italia secondo la procedura di mutua riconoscimento;

Vista la propria delibera n. 5 del 30 gennaio 1997, che fissa i criteri e le procedure per la negoziazione del prezzo dei farmaci tra pubblica amministrazione ed aziende produttrici;

Vista la propria delibera n. 70 del 21 aprile 1999, che istituisce un comitato per la valutazione degli effetti derivanti dall'applicazione del sistema della negoziazione dei prezzi dei farmaci;

Considerato che un'approfondita analisi dei risultati finora ottenuti e dei problemi insorti nella fase di negoziazione già sperimentata permette la definizione più puntuale dei criteri del processo negoziale rispetto a quanto disposto dalla delibera CIPE 30 gennaio 1997;

Considerato altresì che l'estensione della procedura di negoziazione anche ai prodotti di mutuo riconoscimento nonché il progressivo aumento delle specialità autorizzate secondo le procedure non nazionali rende necessario meglio precisare l'ambito di applicazione ed introdurre specifici criteri di contrattazione;

Ritenuta necessaria una maggiore standardizzazione della documentazione fornita dalle imprese a sostegno della valutazione sui prezzi nonché sui tempi e modi delle procedure negoziali;

Ritenuto indispensabile monitorare l'attuazione delle clausole contrattuali, disciplinandone i casi di inottemperanza;

Ritenuto opportuno per una più chiara lettura, procedere all'integrale sostituzione della precedente delibera n. 5/1997;

Delibera:

**1.** La presente deliberazione sostituisce integralmente la delibera n. 5 del 30 gennaio 1997.

## **2. Ambito di applicazione.**

Le disposizioni contenute nella presente delibera si applicano ai medicinali autorizzati all'immissione in commercio secondo le procedure centralizzate e di mutuo riconoscimento.

Esse riguardano la contrattazione del prezzo di medicinali idonei all'inclusione nella lista dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale.

## **3. Criteri per la richiesta di contrattazione.**

L'Azienda dovrà supportare la propria richiesta di prezzo con una documentazione dalla quale si evinca:

3.1. Un rapporto costo-efficacia favorevole in una delle seguenti situazioni:

3.1.1 il nuovo medicinale si dimostra utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali non esiste alcuna terapia efficace;

3.1.2 il nuovo medicinale si dimostra utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali i medicinali già disponibili forniscono una risposta inadeguata;

3.1.3 il nuovo medicinale ha un rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a medicinali già disponibili in Prontuario per la stessa indicazione.

3.2. Ovvero altri elementi di interesse per il Servizio sanitario nazionale opportunamente quantificati qualora:

3.2.1 il nuovo medicinale non presenti una superiorità clinica significativa rispetto a prodotti già disponibili;

3.2.2 sia quantomeno ugualmente efficace e sicuro di altri prodotti già disponibili.

3.3. In ogni caso dovranno essere forniti altri elementi relativi:

3.3.1 al prodotto oggetto della contrattazione se già commercializzato in altri paesi (prezzi, consumi, condizioni di rimborsabilità, ecc.);

- 3.3.2 alla classe terapeutica di appartenenza;
- 3.3.3 alle quote di mercato acquisibili nei successivi ventiquattro mesi nello specifico segmento di mercato;
- 3.3.4 alle variazioni di spesa prevedibili per il Servizio sanitario nazionale nelle distinte componenti;
- 3.3.5 ad ogni altra informazione che possa risultare utile alle parti.

#### **4. Obblighi e prerogative dell'amministrazione.**

Nel caso in cui il farmaco dimostri una superiore efficacia rispetto a prodotti che si collocano nella medesima area terapeutica, l'amministrazione, in fase di contrattazione del prezzo, dovrà tenere conto, sulla base dei presumibili dati di consumo, anche della spesa per l'assistenza farmaceutica riconosciuta in fase di riparto dei fondi destinati al finanziamento del Servizio sanitario nazionale.

Per i prodotti di efficacia equivalente a quella dei prodotti già presenti sul mercato, la previsione di spesa per il Servizio sanitario nazionale derivante dai prezzi contrattati ponderati con i presumibili dati di consumo, dovrà essere compatibile, tenuto conto dell'effetto di sostituzione sul mercato, con il trend storico della classe terapeutica di appartenenza integrato dagli effetti di stime e/o previsioni epidemiologiche.

Per i prodotti utilizzati nel trattamento di una patologia per la quale non esiste ancora una risposta terapeutica, sarà cura dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali informare trimestralmente la CUF dell'andamento della spesa per tale categoria di farmaci al fine di predisporre opportune misure di compensazione della nuova spesa nell'ambito del Fondo sanitario nazionale. Nel caso in cui sia già disponibile un prezzo medio europeo, l'amministrazione può tendenzialmente tenerne conto.

L'Amministrazione può proporre, ai fini del contenimento della spesa e nel rispetto delle regole di una corretta concorrenza, riduzioni dei prezzi di altri prodotti del listino dell'azienda ammessi a rimborso ed il cui prezzo non sia stato oggetto di contrattazione.

#### **5. Iter procedurale.**

Per accedere alla contrattazione l'azienda interessata presenta apposita domanda al Ministero della sanità corredata dal dossier di cui all'allegato 1.

La CUF dichiara aperta la procedura negoziale e dà mandato al gruppo di lavoro di cui al successivo punto 8. di procedere alla contrattazione del prezzo con l'azienda interessata.

La procedura si conclude di norma nei successivi novanta giorni; essa può essere interrotta una sola volta in caso di richiesta di ulteriori elementi istruttori e può essere sospesa su richiesta dell'azienda, la quale è informata dell'avvio della procedura, dei tempi e modi del contraddittorio nonché delle condizioni sulla rimborsabilità e dispensazione del prodotto.

## **6. Definizione del prezzo contrattato.**

Nel processo negoziale le parti rappresentate dall'azienda e dalla amministrazione dovranno, ai fini della definizione del prezzo, corredare le proprie proposte con adeguate valutazioni economiche del prodotto e del contesto industriale (con riferimento agli investimenti in produzione, ricerca e sviluppo e alle esportazioni), di mercato e di concorrenza nel quale il medesimo prodotto si colloca.

La procedura negoziale si conclude in caso di accordo tra le parti con la fissazione di un prezzo sulla base degli elementi indicati ai punti 3. e 4., nonché a quelli del presente punto ed in particolare a una o più delle seguenti condizioni legate:

ai volumi di vendita;

alla disponibilità del prodotto per il Servizio sanitario nazionale;

agli sconti per le forniture agli ospedali e alle strutture sanitarie pubbliche;

ai volumi e ai prezzi di altri medicinali della stessa impresa.

In sede di definizione contrattuale:

a) potrà essere definita una relazione funzionale tra prezzo e intervalli di variazione dei volumi di vendita;

b) dovrà essere previsto l'obbligo di monitorare annualmente le vendite e il fatturato e segnalare eventuali difformità rispetto a quanto precedentemente definito;

c) dovranno essere espressamente disciplinati i casi in cui il verificarsi di scostamenti negli elementi presi a riferimento nel processo negoziale comporta la riapertura, anche prima della prevista scadenza, della contrattazione, che in tale ipotesi potrà concludersi in uno o più dei seguenti modi:

- ridefinizione del prezzo e degli elementi negoziali del prodotto;

- compensazione dell'eccedenza qualora espressamente prevista;
- esclusione dalla rimborsabilità.

Nel caso in cui non si raggiunga un accordo sul prezzo, il prodotto verrà classificato nella fascia C di cui al comma 10, dell'art. 8, della legge del 24 dicembre 1993, n. 537.

La CUF attraverso il Bollettino del Ministero della sanità o con altre idonee modalità, comunica alle ASL alle associazioni di categoria ed agli ospedali pubblici, le motivazioni del mancato accordo includendo eventuali dichiarazioni formali da parte dell'azienda interessata.

Il prezzo contrattato rappresenta per gli ospedali e le ASL il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale. Su tale prezzo essi devono, in applicazione di proprie procedure, contrattare gli sconti commerciali.

Relativamente al segmento di mercato che transita attraverso il canale della distribuzione intermedia e finale, al prezzo ex-fabrica contrattato vanno aggiunte, per la definizione del prezzo al pubblico, l'IVA e le quote di spettanza per la distribuzione, come da schema allegato (2) che fa parte integrante della presente deliberazione. Il Servizio sanitario nazionale nel procedere alla corresponsione alle farmacie di quanto dovuto, trattiene a titolo di sconto la quota già definita dalla normativa vigente.

## **7. Durata del contratto e rinnovazione.**

Il prezzo definito al termine della procedura negoziale come prezzo ex fabrica, è valido per un periodo di ventiquattro mesi fatte salve le diverse clausole contrattuali.

Qualora sopravvengano modifiche delle indicazioni terapeutiche e/o della posologia, tali da far prevedere un incremento del livello di utilizzazione del farmaco, ciascuna delle parti può riaprire la procedura negoziale anche prima della scadenza del periodo previsto.

Il contratto si rinnova per ulteriori ventiquattro mesi alle medesime condizioni qualora una delle parti non faccia pervenire all'altra almeno novanta giorni prima della scadenza naturale del contratto, una proposta di modifica delle condizioni.

L'Amministrazione apre il processo negoziale secondo le modalità già previste al punto 5. della presente delibera e fino alla conclusione del procedimento resta operativo l'accordo precedente.

## **8. Gruppo di lavoro istruttorio.**

Con decreto del Ministro della sanità è istituito un apposito gruppo di lavoro a supporto della commissione unica del farmaco, presieduto dal direttore del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità, o da un suo supplente, e composto da funzionari ed esperti designati dai Ministeri del tesoro, bilancio e programmazione economica,

dell'industria, del commercio e dell'artigianato, della sanità e della Conferenza Stato-regioni; l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali e l'Ufficio sorveglianza farmaci del CIPE assicurano adeguata assistenza tecnica al gruppo, fornendo le necessarie informazioni sul mercato interno, sui prezzi esteri, sui dati macroeconomici di settore ed operando il monitoraggio sull'attività negoziale.

Un membro della commissione unica del farmaco, designato dalla stessa, partecipa alle riunioni del gruppo di lavoro con il compito di raccordare la attività istruttorio del gruppo a quella decisionale della commissione.

Nella prima riunione il gruppo di lavoro approva il proprio regolamento interno, nonché predispone le modalità per l'informatizzazione del dossier tecnico compilato dalle aziende.

Il gruppo di lavoro può disporre l'audizione di aziende controinteressate.

Al termine della istruttorio il gruppo di lavoro invia alla CUF le proprie considerazioni sulla negoziazione e sulla eventuale proposta di prezzo concordata con l'azienda.

La CUF può avanzare al gruppo di lavoro una motivata richiesta di riesame dell'accordo.

Roma, 1° febbraio 2001

Il Presidente delegato: Visco

Registrata alla Corte dei conti il 14 marzo 2001

Ministeri economico-finanziari, registro n. 2 Tesoro, bilancio e programmazione economica, foglio n. 147

# ALLEGATO 1

Schema del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo

Domanda presentata al Ministero della Sanità in data .....

## 1. Elementi riassuntivi della specialità medicinale (frontespizio)

- 1.1. Ditta titolare dell'A.I.C.
- 1.2. Denominazione della specialità medicinale
- 1.3. Denominazione del principio attivo
- 1.4. Forma farmaceutica
- 1.4. A .....
- 1.4. B .....
- 1.5. Dose unitaria
- 1.5. A .....
- 1.5. B .....
- 1.6. Numero di unità posologiche presenti nella confezione
- 1.6. A .....
- 1.6. B .....
- 1.7. Co-marketing (indicare le ditte che presentano analoga domanda)
- 1.8. Modalità di registrazione ( ) Centralizzate  
Final opinion CPMP in data .....
- Decision European Commission in data .....
- Oppure ( ) Mutuo riconoscimento  
Reference.....Member.....State .....
- Procedura conclusa in data .....

## 2. Caratterizzazione ed inquadramento terapeutico della specialità

- 2.1. Classe chimica di appartenenze del principio attivo
- 2.2. Categoria terapeutica di appartenenza del prodotto (ATC IV livello)
- 2.3. Nuovo principio attivo (nuova entità chimica) ( ) sì ( ) no
- 2.4. Nuova associazione di principi attivi ( ) sì ( ) no
- 2.5. Nuovo dosaggio di prodotto già in commercio ( ) sì ( ) no
- 2.6. Nuova forma farmaceutica di specialità già in commercio ( ) sì ( ) no
- 2.7. Nuove indicazioni terapeutiche di specialità già in commercio ( ) sì ( ) no

- 2.8. Altri principi attivi simili o equivalenti dal punto di vista terapeutico
- 2.8. A .....
- 2.8. B .....
- 2.8. C .....

### **3. Specificazioni terapeutiche della specialità medicinale**

- 3.1. Indicazioni terapeutiche approvate
- 3.2. Posologia media, minima e massima (per ogni indicazione terapeutica)
- 3.3. Durata del trattamento per ogni indicazione terapeutica
- 3.4. Durata dell'eventuale ciclo terapeutico ed eventuale numero di cicli
- 3.5. DDD

### **4. Posizione del farmaco in terapia**

- 4.1. Frequenza della condizione morbosa alla quale il farmaco è destinato
- 4.1. A bassa
- 4.1. B media
- 4.1. C elevata
- 4.2. Gravità/severità della condizione morbosa alla quale il farmaco è destinato
- 4.2. A elevata
- 4.2. B moderata
- 4.2. C lieve
- 4.3. Tipo di azione del farmaco sulla condizione morbosa
- 4.3. A eziologica
- 4.3. B patogenetica/fisiopatologica
- 4.3. C sintomatica
- 4.4. Entità dell'effetto terapeutico sulle condizioni morbose
- 4.4. A abolizione della condizione morbosa
- 4.4. B miglioramento marcato
- 4.4. C miglioramento lieve
- 4.4. D riduzione della progressione della malattia
- 4.5. Ruolo del farmaco nella condizione morbosa considerata
- 4.5. A farmaco per una condizione morbosa che non ha ancora una terapia adeguata
- 4.5. B farmaco per una condizione morbosa per la quale la terapia finora di-

- sponibile non è adeguato in particolari sottogruppi di pazienti (specificare)
- 4.5. C farmaco più efficace e/o più sicuro per una condizione morbosa per la quale esiste già una terapia adeguata
  - 4.5. D farmaco più maneggevole e che consente una migliore compliance per una condizione morbosa per la quale esiste già una terapia adeguata
  - 4.5. E farmaco di uguale efficacia rispetto ad altri esistenti

## **5. Studi clinici a sostegno di efficacia e rimborsabilità del prodotto**

(riassumere ciascuno degli studi ritenuti più significativi secondo la seguente traccia)

- 5.1. Presupposti fisiopatologici (rationale) e obiettivi dello studio
- 5.2. Tipo di studio
- 5.3. Tipo e numero di pazienti partecipanti allo studio
- 5.4. Sponsorizzazione
- 5.5. Regime terapeutico in studio e regime terapeutico di confronto
- 5.6. Durata del trattamento e del follow-up
- 5.7. Criteri di efficacia e di sicurezza - eventi misurati
- 5.7.A parametri primari per la valutazione dell'efficacia
- 5.7.B parametri secondari per la valutazione dell'efficacia
- 5.7.C parametri per la valutazione della sicurezza
- 5.8. Risultati (descrivere) .....
- 5.8. A - riduzione percentuale relativa di eventi;
- 5.8. B - riduzione percentuale assoluta di eventi;
- 5.8. C - numero di pazienti da trattare per evitare un evento;
- 5.8. D - durata del trattamento per evitare un evento.
- 5.9. Reazioni avverse nello studio
- 5.10. Valutazione conclusiva sullo studio

## **6. Dati di Farmacovigilanza disponibili sul Prodotto**

(Indicare numero e tipo di ADR, osservate o segnalate specificando:)

### 6.1. Tipo di ADR:

attese n.

inattese n.

### 6.2. Gravità della ADR:

gravi n.

non gravi n.

6.3. Fonte delle osservazioni di ADR:

report periodici

segnalazioni occasionali

studi farmacoepidemiologici

6.4. Eventuali interventi sugli stampati conseguenti alle segnalazioni di ADR

6.5. Autorità Regulatoria che ha assunto le decisioni:

## 7. Altri paesi dell'UE in cui il farmaco è commercializzato

---

| | Prezzi | | N. pezzi

| | praticati a | | venduti

| Specialità | ricavo | Rimborsabilità | (periodo)

Paese | confezione | industria | (forma e tipo) | riferimento)

---

## 8. Costo proposto al SSN della specialità di cui si chiede la rimborsabilità

8.1 Costo delle singole confezioni

8.2 Costo per mg di principio attivo delle singole confezioni

8.3 Costo per unità posologica delle singole confezioni

8.4. Costo per DDD

8.5. Costo per ciclo di terapia in rapporto alle indicazioni (se più di una)

8.6. Costi dei farmaci di documentata similarità o equivalenze clinico/terapeutica

8.7. Numero prevedibile di soggetti interessati al trattamento in un anno

8.8. Mercato totale dello specifico settore terapeutico (milioni di lire)

8.9. Quota di mercato/anno del prodotto nei primi tre anni di rimborsabilità (comprensiva delle vendite delle eventuali licenziatarie)

8.10. Altre misure economiche proposte dalla Ditta a vantaggio dei SSN (sconti, interventi sui prezzi di altre specialità medicinali della stessa Ditta)

8.11. Investimenti in ricerca e sviluppo svolti dalla impresa proponente in Italia negli ultimi tre anni (milioni di lire)

8.11. A in ricerca sperimentale

8.11. B in ricerca clinica

8.12. Investimenti produttivi effettuati in Italia dalla impresa proponente negli ultimi tre anni (milioni di lire)

8.13. Esportazioni di materie prime, semilavorati e prodotti finiti negli ultimi tre anni (milioni di lire)

8.13.A verso paesi industrializzati

- paesi comunitari di cui

- altri paesi

8.13.B verso paesi in via di sviluppo

## **9. Studi farmaco-economici disponibili**

N.B. Studi specifici di farmacoeconomia sono di utilità nel caso il farmaco sia proposto per malattie orfane o solo se sia fortemente innovativo rispetto a quanto esistente. Per ciascuno degli studi eventualmente disponibili si suggerisce di seguire il seguente schema.

9.1. Obiettivo dello studio presentato

9.2. Tipologia dell'analisi economica impiegata e motivazioni della scelta

9.3. Punto di vista dell'analisi effettuata

- SSN

- società

- altro

9.4. Trattamenti di confronto individuati per le analisi comparative e motivazioni della scelta dei competitors

9.5. Fonte dei dati di efficacia e indicatori di efficacia utilizzati

9.6. Fonte dei dati di costo e metodi utilizzati per la loro stima

9.7. Risultati espressi come indicatore di costo/efficacia (o di costo/utilità, costo/beneficio)

- in unità di risorse

- in relazione alla somma dei costi diretti e indiretti

- in relazione ai soli costi per il SSN

9.8. Metodologia statistica e analisi di sensibilità

9.9. Analisi di sensibilità

9.10. Sponsor dello studio

## **10. Valutazione conclusiva**

# MODULO DI RICHIESTA DI INTRODUZIONE DI UN DISPOSITIVO MEDICO NELLA PRATICA CLINICA

## DATI GENERALI

Richiesta n. (ad opera dell'UVT) \_\_\_\_\_

Centro di Costo \_\_\_\_\_

Utilizzatore e Unità di riferimento \_\_\_\_\_

Utilizzatore \_\_\_\_\_

Unità \_\_\_\_\_

Recapiti \_\_\_\_\_

Telefono: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

Tipo di dispositivo \_\_\_\_\_

Appartenente alla classe di rischio \_\_\_\_\_

(ex DLGS 46/97): I +  IIa  IIb  III

Tipo richiesta \_\_\_\_\_

Nuovo dispositivo

Variazione dell'esistente\*

\*indicare il dispositivo di cui si richiede la variazione

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Descrizione del prodotto e suo utilizzo clinico

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## SEZIONE TECNICA

Informazioni relative alla gamma dei prodotti e dei produttori\*

Modello

---

---

---

Casa costruttrice

---

---

---

Distributore

---

---

\* se è possibile indicare almeno due alternative

Accessori richiesti per l'utilizzo del dispositivo

---

---

Eventuali esigenze di strumentazione legata all'utilizzo

---

---

## IMPATTO, COERENZA STRATEGICA

Il nuovo dispositivo andrebbe a:

- innovare
- sostituire
- affiancare

le alternative esistenti

L'introduzione del dispositivo è necessaria per l'attività di base del Dipartimento/Unità?

Sì\*

No

\*se sì indicare le motivazioni

---

---

Il dispositivo è innovativo per l'ente?

Sì\*

No

\*se sì indicare le motivazioni \_\_\_\_\_

Esistono altri dispositivi analoghi già utilizzati nel Policlinico

Sì\*

No

\*se sì quali? \_\_\_\_\_

### **VANTAGGI E PECULIARITÀ LEGATE ALL'UTILIZZO**

Se presenti alternative, quali sono i vantaggi clinici ed economici del dispositivo rispetto alle alternative già in uso:

Si prevedono vantaggi per il paziente?

Sì\*

No

Se sì quali? \_\_\_\_\_

Si prevede un risparmio di tempo nell'erogazione della prestazione?

Sì\*

No

Se sì quali? \_\_\_\_\_

Si prevede un risparmio nei costi?

Sì\*

No

Se sì quali? \_\_\_\_\_

## SEZIONE DEL PERSONALE

Esiste personale preposto all'utilizzo?

Sì\*

No

\*Se no specificare:

Da formare

Sì

No

Numero e Qualifica del personale da formare

Da assumere

Sì

No

Numero e Qualifica del personale da assumere

---

## DESCRIZIONE ATTIVITÀ

Numero di dispositivi normalmente necessari per :

Numero di dispositivi

Quantità

Paziente

\_\_\_\_\_

Giornate di degenza

\_\_\_\_\_

Ricovero

\_\_\_\_\_

Fabbisogno annuo presunto:

Tipo di prestazioni effettuate

Quantità annua

Ordinarie

\_\_\_\_\_

DH

\_\_\_\_\_

Ambulatori

\_\_\_\_\_

Quale DRG (se applicabile) o ICD 9 CM è collegato all'utilizzo del dispositivo in oggetto?

DRG \_\_\_\_\_

ICD 9 CM \_\_\_\_\_

Il dispositivo è già stato acquistato precedentemente?

Sì\*

No

\*In caso affermativo specificare la quantità \_\_\_\_\_

È stata utilizzata campionature gratuita? \_\_\_\_\_

Sì\*

No

\*In caso affermativo allegare una relazione clinica \_\_\_\_\_

## **COSTI**

Costo unitario di acquisto in Euro (iva esclusa) \_\_\_\_\_

Costo eventuale materiale di consumo collegato \_\_\_\_\_

## **DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA DOMANDA**

Letteratura disponibile segnalando eventuale articoli in cui venga inclusa anche una valutazione economica

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Scheda tecnica del prodotto

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Altre informazioni ritenute utili dal richiedente

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## DICHIARAZIONE DI INFUNGIBILITÀ

(da compilare solo nel caso in cui non vi siano altri dispositivi utilizzabili per il trattamento del paziente)

Il bene è coperto da un brevetto, del quale beneficia una sola ditta che è anche l'unica a poterlo fornire o per diritto di esclusività sulla distribuzione in tutto il territorio europeo, o per diritto esclusivo di produzione e distribuzione.

Documentare ed allegare dichiarazione della Ditta

---

Il prodotto è specificatamente dedicato ad un macchinario o ad una strumentazione di proprietà dell'azienda, già in dotazione, non compatibile con altri prodotti reperibili in commercio.

Documentare

---

Il prodotto presenta requisiti indispensabili alla tecnica chirurgica, terapeutica e di indagini diagnostiche, non rinvenibile in altri prodotti esistenti in commercio.

Documentare

---

Il medico richiedente  
(timbro e firma)

---

Il direttore della U.O.C.  
(timbro e firma)

---

Il direttore del dipartimento  
(timbro e firma)

---

## ►►► MODULO DI RICHIESTA DI INTRODUZIONE DI UN DISPOSITIVO MEDICO PER USO ESTEMPORANEO SU SINGOLO PAZIENTE

### DATI GENERALI

Dipartimento, Unità Operativa, Clinico  
Utilizzatore

---

---

---

Dispositivo richiesto

---

---

*Fornire l'esatta denominazione con riferimento al codice prodotto, la unità di misura, la quantità necessaria per l'intervento e/o trattamento, la necessità di eventuali strumentari e dispositivi collegati.*

---

---

---

---

---

---

Dati identificativi paziente

---

---

---

*Fornire nosografico del paziente o sue iniziali se sprovvisto del nosografico.*

---

---

---

Data prevista per il trattamento

---

### MOTIVO DELLA RICHIESTA

Per quale indicazione clinica è previsto l'utilizzo del dispositivo richiesto?  
(Descrizione della patologia di cui è affetto il paziente)

---

---

Per quale trattamento è previsto l'utilizzo del dispositivo richiesto?  
(Descrizione del trattamento di riferimento)

---

---

Indicare se esistono dispositivi alternativi per il trattamento, disponibili nel repertorio del Policlinico Gemelli \_\_\_\_\_

Sì

No

Rispetto alle attuali pratiche assistenziali qual è la motivazione che spinge all'utilizzo del particolare dispositivo richiesto?

---

---

Quali sono i vantaggi attesi dell'utilizzo del dispositivo richiesto in termini di diagnosi, trattamento, cura, riabilitazione e prevenzione?

---

---

Esistono prove di efficacia a supporto dell'utilizzo del dispositivo?  
(Fornire delle evidenze cliniche: revisioni sistematiche, RCT; studi osservazionali)

---

---

Esistono linee guida in cui si raccomanda l'uso del dispositivo in relazione alla particolare patologia del paziente? (Indicare le linee guida)

---

---



Indicare, se ammissibili, variazioni in termini di necessità diagnostiche pre e post-trattamento;

Indicare, se ammissibili, variazioni in termini di consumo dei farmaci pre e post-trattamento.

### ASPETTI ECONOMICI

Qual è il costo stimato\* del dispositivo richiesto?

\*A cura della Direzione Acquisti

Esistono costi associati\* all'uso del dispositivo richiesto?

\*A cura della Direzione Acquisti

Il dispositivo comporta dei risparmi?

Qual è il regime di rimborsabilità\*?

\* indicare DRG o tariffa ambulatoriale

### DICHIARAZIONE DI INFUNGIBILITÀ

Il bene è coperto da un brevetto, del quale beneficia una sola ditta che è anche l'unica a poterlo fornire o per diritto di esclusività sulla distribuzione in tutto il territorio europeo, o per diritto esclusivo di produzione e distribuzione.

Documentare ed allegare dichiarazione della Ditta

Il prodotto è specificatamente dedicato ad un macchinario o ad una strumentazione di proprietà dell'azienda, già in dotazione, non compatibile con altri prodotti reperibili in commercio.

*(Documentare)*

---

---

Il prodotto presenta requisiti indispensabili alla tecnica chirurgica, terapeutica e di indagine diagnostica, non rinvenibile in altri prodotti esistenti in commercio.

*(Documentare)*

---

---

Firma del medico responsabile

---

## **I DICHIARANTI**

Il medico richiedente  
(timbro e firma)

---

Il direttore della U.O.C.  
(timbro e firma)

---

Il direttore del dipartimento  
(timbro e firma)

---

## SPAZIO RISERVATO AL TEAM DI VALUTAZIONE

| UVT e Innovazione   | Farmacia  | Direzione Acquisti  |
|---|---|---|
| Parere  | Parere  | Parere  |
| <input type="checkbox"/> Favorevole<br><input type="checkbox"/> Contrario | <input type="checkbox"/> Favorevole<br><input type="checkbox"/> Contrario | <input type="checkbox"/> Favorevole<br><input type="checkbox"/> Contrario |
| <b>Si approva</b><br>Il direttore sanitario o suo delegato                |   |   |

# SIGLE

|          |  |
|----------|--|
| AdHopHTA | Adopting Hospital-Based Health Technology Assessment       |
| AIC      | Autorizzazione all'immissione in commercio                 |
| AIFA     | Agenzia Italiana del Farmaco                               |
| AIMD     | Dispositivi medici impiantabili attivi                     |
| AOUP     | Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico              |
| ATC      | Anatomical Therapeutic Chemical Classification System      |
| BD       | Banca dati   |
| CADHT    | Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health       |
| CDRH     | Center for Devices and Radiological Health                 |
| CEN      | Comitato Europeo di Normalizzazione                        |
| CENELEC  | Comitato Europeo di Normalizzazione Elettrotecnica         |
| CHMP     | Committee for Medicinal Products for Human use             |
| CIPE     | Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica |
| CMS      | Concerned Member States                                    |
| CND      | Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici           |
| COMP     | Committee for Orphan Medicinal Products                    |
| CPR      | Comitato Prezzi e Rimborso                                 |
| CS       | Cost Sharing   |
| CTS      | Commissione Tecnico Scientifica                            |
| CUD      | Commissione Unica Dispositivi Medici                       |
| DM       | Dispositivi medici   |
| DPI      | Dispositivi per la protezione individuale                  |
| DRG      | Diagnosis Related Group                                    |
| EEA-EFTA | European Economic Area – European Free Trade Association   |
| EF       | Prezzo Ex Factory  |

|          |  |
|----------|--|
| EMA      | European Medicines Agency  |
| EPAR     | European Public Assessment Report                                  |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment                  |
| FDA      | Food and Drugs Administration                                      |
| GRADE    | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation |
| HB-HTA   | Hospital-Based Health Technology Assessment                        |
| HTA      | Health Technology Assessment                                       |
| ICER     | Rapporto incrementale di costo-efficacia                           |
| IDE      | Investigational Device Exception                                   |
| IVD      | In Vitro Diagnostics   |
| MAUDE    | Manufacturer and User Facility Device Experience                   |
| MEAs     | Managed Entry Agreements   |
| MESH     | Medical Subject Headings   |
| MHRA     | Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency                |
| MWA      | Microwave Ablation   |
| NGC      | National Guideline Clearinghouse                                   |
| NHS      | National Health Service  |
| NICE     | National Institute for Health and Care Excellence                  |
| OONN     | Organismi notificati   |
| OsMed    | Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali                 |
| PbR      | Payment by Result  |
| PFN      | Prontuario Farmaceutico Nazionale                                  |
| PHT      | Prontuario della distribuzione diretta                             |
| PICO     | Popolazione/paziente, intervento, confronto, outcome               |
| PMA      | PreMarket Approval   |
| PP       | Prezzo al pubblico   |
| PRAC     | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee                        |
| PT       | Piano Terapeutico  |
| PTO      | Prontuario Terapeutico Ospedaliero                                 |
| PTOR     | Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale                       |

|       |   |
|-------|---|
| QRS   | Quality Rating System   |
| RCC   | Renal Cell Carcinoma  |
| RCP   | Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto                          |
| RCT   | Randomized Controlled Trial   |
| RDM   | Repertorio generale dei dispositivi medici commercializzati in Italia |
| RMS   | Reference Member State  |
| RNR   | Ricetta non ripetibile  |
| RNRL  | Ricetta non ripetibile limitativa                                     |
| RR    | Ricetta ripetibile  |
| RRL   | Ricetta ripetibile limitativa   |
| RS    | Risk Sharing  |
| SF    | Success Fee   |
| SMC   | Scottish Medicines Consortium   |
| SNLG  | Sistema Nazionale Linee Guida   |
| SSN   | Sistema Sanitario Nazionale   |
| STARD | Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy                        |
| TTOT  | Time To Off Treatment   |
| UE    | Unione Europea  |
| USMAF | Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera                       |



# RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI, NORMATIVI E SITOGRAFICI

Amatucci F, Mele S (2012). *I Processi di acquisto di beni e servizi nelle aziende sanitarie, Elementi di innovazione e modelli di accentramento*. Egea S.p.a. Milano.

Assobiomedica (2014). *La posizione associativa in tema di gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche con il sistema del “conto deposito”*.

Battista RN (1994). *Scienze della salute, decisioni politiche e valutazioni delle tecnologie sanitarie: sta espandendosi il ruolo degli epidemiologici?* Epid Rev (18):15.21.

Burt RAP (2000). *Pharmacovigilance: three suggestions for improving the quantity and quality of adverse event reports*. Drug Information Journal;34:229-238.

Busse R, Orvain J, Velasco M (2002). *Best practice in undertaking and reporting health technology assessment*. Int J Technol Assess Health Care. ;18(2):361-422.

Calvani AM, Torracca MT, Rinaldi M *et al*. *Dispositivi medici e vigilanza*. Gruppo di Lavoro SIFO Toscana Vigilanza-Gruppo di lavoro SIFO Toscana Dispositivi Medici.

Catananti C, Cicchetti A, Marchetti M (2005). *Hospital-Based Health Technology Assessment: the experience of Agostino Gemelli University Hospital's HTA Unit*, Ital J Public Health;3,2,2: 23-8.

Cerioti L, Meloni M (2014) *La sicurezza dei dispositivi medici: Aggiornamenti regolatori e ascientifici*. Cosmetic technology 17 (3):64-68.

Cetini MC (2014). *Altri modelli di approvvigionamento: transito, conto deposito, anagrafiche e flussi*. Corso base: il processo della logistica farmaceutica, prospettive e sfide per il farmacista del SSN. Torino, 14 marzo 2014.

Cicchetti, A. et al., (2008). *Hospital based health technology assessment world-wide survey. Hospital based health technology assessment Sub-Interest Group*. Health Technology Assessment International (HTAi).

Cicchetti A. (2013). *Il ruolo dell'HTA nei processi di acquisto dei medical devices*. Report disponibile su <https://www.bravosolution.com>.

Cicchetti A, Marchetti M (2010). *Manuale di Health Technology Assessment*. Il Pensiero Scientifico, Roma.

Daft R. (2007). *Organisations Theory and Design*. Tenth Edition South-Western, Cengage Learning Publishers.

Dopson S, Fitzgerald L (2005). *Knowledge in action? Evidence based health care in context*. Oxford University Press.

Goodman CS (1998). *Technology Assessment: a tool for technology management and improved patients outcomes*. The Lewin Group, USA.

GRADE Working Group (2004). *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. *BMJ*;328:1490-8.

Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M (1986). *A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies*. *Can Med Assoc J*;134:587-94.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. for the GRADE Working Group (2008a). *GRADE: going from evidence to recommendations*. *BMJ*336:1049-51.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. for the GRADE Working Group (2008b). *GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?* *BMJ* 336: 995-8.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. for the GRADE Working Group (2008c). *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. *BMJ* 336: 924-6.

Higgins JPT, Green S (eds.) (2008). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]*. The Cochrane Collaboration. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

Hutton J, McGrath C, Frybourg JM, Tremblay M, Bramley-Harker E, Henshall C (2006). *Framework for describing and classifying decision-making*

*systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems)*. Int J Technol Assess Health Care Winter;22(1):10-8.

Liberati A (1997). *La medicina delle prove di efficacia*. Il Pensiero Scientifico, Roma.

Mastrandrea G (2002). *L'attività contrattuale di diritto privato delle Aziende sanitarie tra normativa e giurisprudenza: il caso delle forniture di beni e servizi "sotto soglia"*.

McGregor M, Brophy JM (2005). *End-user involvement in health technology assessment (HTA) development: a way to increase impact*. Int J Technol Assess Health Care;21(2):263-7.

MEDDEV 2.1/3 rev. 3 (2009). *Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative*, December.

Mikhail O, Swint JM, Brinker MR *et al.* (1999). *Technology evolution: the technology spectrum and its application to orthopedics technologies*. Int J Technol Assess Health Care;15(1):254-63.

Sampietro-Colom L, Lach K, Cicchetti A, Kidholm K, Pasternack I, Fure B *et al.* (2015). *The AdHopHTA handbook: a handbook of hospital-based Health Technology Assessment (HB-HTA)*. Public deliverable; The AdHopHTA Project (FP7/2007-13 grant agreement n. 305018). Disponibile su <http://www.adhophta.eu/handbook>.

## **Riferimenti normativi**

Decreto Legislativo del 24 dicembre 1997, n. 46. "Attuazione della Direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici".

Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 37. "Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi.

Legge 27 dicembre 2002, n. 289. “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2003).

Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici.

Direttiva 2007/47/CE recante modifiche alla direttiva 90/385/CEE.

Direttiva 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi.

Direttiva 98/79/CE relativa all'applicazione e classificazione dei dispositivi per diagnostica in vitro.

Raccomandazione 2013/172/UE relativa a un quadro comune per un sistema unico di identificazione dei dispositivi per i dispositivi medici nell'Unione.

## **Sitografia**

AdHopHTA Project <http://www.adhophta.eu>

AIFA <https://www.agenziadelfarmaco.gov.it>

EUnetHTA <https://www.eunetha.eu>

Ministero della Salute <https://www.salute.gov.it>

NGC <http://guideline.gov>

NICE <http://www.nice.org.uk>

SIHTA <http://www.sihta.it/carta-di-trento> (Accesso al sito il giorno 01/10/2015)

SIFO <http://www.sifoweb.it>

SNLG <http://www.snlg-iss.it>

# GLI AUTORI

**Silvia Adami**, Area Sanità e Sociale Settore Farmaceutico Protesica Dispositivi medici, Regione del Veneto. Coordinatore Comitato Scientifico per la Formazione SIFO.

**Alexandra Berrino**, Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”, Roma.

**Stefano Bianchi**, Direttore UOC Farmacia Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord-Pesaro.

**Valeria Cacciato**, Laboratorio HTA della SIFO.

**Americo Cicchetti**, Facoltà di Economia. Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Rossella Di Bidino**, Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”. Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Carmen Furno**, Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”, Roma.

**Valentina Iacopino**, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Marco Marchetti**, Responsabile Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”, Roma.

**Marco Oradei**, Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”, Roma.

**Piera Polidori**, Direttore Dipartimento Farmacia Clinica-ISMETT, Palermo. Direttore Comitato Scientifico SIFO.



L'Health Technology Assessment (HTA) rappresenta uno strumento operativo ormai irrinunciabile nel mondo della sanità.

Il volume, che offre un quadro chiaro, sintetico ma esaustivo, nel campo delle valutazioni delle tecnologie nelle Aziende Sanitarie, è un'iniziativa del **Laboratorio di HTA della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie.**

**Marco Marchetti** è responsabile dell'Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione della Direzione Sanitaria Aziendale della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Americo Cicchetti** è professore ordinario di Organizzazione Aziendale alla Facoltà di Economia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore. Direttore dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Roma.