

# REGULATORY FOR DUMMIES

Dalla **conoscenza** scientifica,  
alla **decisione pubblica** sul farmaco



*“Tutto dovrebbe essere reso il più semplice possibile,  
ma non più semplice”.*

*— Albert Einstein*

**REGULATORY FOR DUMMIES**  
**Dalla conoscenza scientifica,**  
**alla decisione pubblica sul farmaco**

## *Introduzione*

Nel dibattito sui farmaci, la misurazione del valore viene frequentemente considerata come l'esito finale di un processo: una volta che il medicinale è disponibile e le evidenze cliniche sono state generate, il sistema sanitario è chiamato a decidere se e a quali condizioni garantirne l'accesso. Questa impostazione, sebbene intuitiva, risulta fuorviante. Il valore del farmaco non è un attributo che emerge improvvisamente al momento del prezzo o del rimborso. È il risultato di una costruzione progressiva, che inizia molto prima che il farmaco arrivi sul mercato. Ogni decisione presa nelle fasi iniziali dello sviluppo contribuisce a definire lo spazio entro cui quel valore potrà essere riconosciuto, discusso e negoziato.

Comprendere il percorso regolatorio significa, quindi, spostare lo sguardo a monte della decisione finale. Significa analizzare come nasce un farmaco, come viene costruita la conoscenza che lo sostiene e come questa conoscenza venga resa utilizzabile per prendere decisioni in condizioni di incertezza. Solo partendo da questa prospettiva, diventa possibile capire perché farmaci apparentemente simili possano ricevere valutazioni molto diverse una volta inseriti in un contesto di decisione pubblica.

Il volume è corredato da tre strumenti di consultazione. Il primo è un glossario essenziale dei termini utilizzati nel testo, pensato per accompagnare il lettore lungo il percorso di lettura. Il secondo è un glossario esteso, che raccoglie ulteriori termini di farmacoeconomia comunemente impiegati nelle valutazioni di costo-efficacia e nei processi decisionali. Il terzo, denominato *miscellanea*, include i principali termini di farmacologia clinica e altri concetti collegati al percorso di sviluppo e valutazione del farmaco descritto nel volume.

## **PARTE I**

# **Come nasce una decisione sul farmaco**

### *Ricerca, sviluppo e regolazione: tre razionalità diverse*

Un errore concettuale molto diffuso consiste nel considerare ricerca, sviluppo e regolazione come momenti successivi di una stessa attività. In realtà, queste tre dimensioni rispondono a razionalità differenti, che solo in parte si sovrappongono. La ricerca ha come obiettivo principale la produzione di nuova conoscenza. Il suo criterio di successo è interno alla comunità scientifica: un risultato è considerato valido se è metodologicamente corretto, riproducibile e contribuisce all'avanzamento del sapere. La ricerca può essere esplorativa, guidata dalla curiosità scientifica, e non è necessariamente orientata a un'applicazione immediata.

Lo sviluppo introduce una discontinuità sostanziale. Qui la conoscenza non viene più valutata solo per la sua correttezza scientifica, ma per la sua trasformabilità in intervento. Sviluppare un farmaco significa studiarlo sull'uomo, e quindi assumersi la responsabilità di esporre soggetti reali a un rischio potenziale, sulla base di informazioni che sono sempre incomplete. Per questo motivo, lo sviluppo è intrinsecamente orientato alla decisione.

Il sistema regolatorio nasce per governare questo passaggio. Il regolatorio non costituisce un vincolo esterno alla scienza, ma una forma di scienza applicata alla decisione, dove l'incertezza è parte strutturale del processo. Il suo obiettivo non è eliminare il rischio, cosa impossibile, ma renderlo esplicito, proporzionato e giustificabile.

Molti conflitti apparenti tra il mondo accademico e quello regolatorio derivano dal mancato riconoscimento di questa diversa razionalità. Un dato può essere scientificamente solido ma irrilevante ai fini di una decisione regolatoria; viceversa, un insieme di dati imperfetti può risultare sufficiente ad autorizzare un passaggio, se inserito in un quadro coerente di gestione del rischio. Comprendere questa distinzione è fondamentale per capire perché lo sviluppo del farmaco non possa essere ridotto a una sequenza meccanica di fasi tecniche. Ogni passaggio è il risultato di una decisione, non di un automatismo.

### *Preclinica e non clinica: una logica di sviluppo, non una fase*

Nel racconto tradizionale dello sviluppo del farmaco, la preclinica viene spesso presentata come una fase iniziale ben delimitata: una serie di studi da completare prima di “passare alla clinica”. Questa rappresentazione è rassicurante, perché suggerisce una progressione ordinata e fa pensare che, una volta soddisfatti determinati requisiti, sia possibile archiviare definitivamente ciò che viene prima.

**Dal punto di vista regolatorio, tuttavia, questa visione è profondamente fuorviante.**

Il primo equivoco nasce dal linguaggio. I termini preclinica e non clinica vengono spesso utilizzati come sinonimi, ma indicano concetti diversi.

**La preclinica** comprende gli studi condotti prima della prima somministrazione del farmaco nell’uomo. Il suo obiettivo è fornire un rationale sufficiente per giustificare quel passaggio, dimostrando che esiste un’attività biologica plausibile e che l’esposizione dell’uomo può avvenire entro limiti di rischio considerati accettabili.

**La non clinica**, invece, non è definita da un momento temporale, ma da una funzione. Comprende tutti quegli studi che non possono essere condotti sull’uomo e che servono a rispondere a domande di sicurezza, meccanismo o distribuzione che emergono lungo tutto il ciclo di sviluppo e non solo nella fase preclinica.

Questa distinzione introduce un cambiamento di prospettiva fondamentale: la preclinica può finire, la non clinica può continuare lungo il ciclo di vita del farmaco. Durante lo sviluppo clinico, nuove informazioni generano nuove domande. Un segnale di tossicità osservato in uno studio clinico può richiedere un approfondimento non clinico. Un cambiamento nella popolazione target o nel regime di dosaggio può rendere necessari nuovi studi di sicurezza. In questi casi, lo sviluppo “torna indietro” non perché abbia fallito, ma perché la conoscenza procede per iterazioni successive. Pensare alla preclinica come a una fase chiusa una volta superato il primo studio nell’uomo significa adottare una visione statica di un processo che è, per sua natura, dinamico. **Questo equivoco ha conseguenze concrete.** Quando la preclinica viene concepita come un pacchetto di studi da completare il più rapidamente possibile, il rischio è quello di produrre dati sufficienti a “superare lo step”, ma non sufficienti a sostenere decisioni future più complesse. Il dato viene visto come un requisito formale, non come parte di una costruzione progressiva della conoscenza.

Dal punto di vista regolatorio, un modello non clinico non viene valutato per la sua eleganza scientifica, ma per la sua rilevanza decisionale. La domanda implicita non è “quanto è sofisticato questo modello?”, ma “che tipo di decisione mi consente di prendere?”. Un modello semplice ma validato può avere un valore decisionale maggiore di un modello complesso ma scarsamente interpretabile. In questo senso, la non clinica non costruisce solo sicurezza, ma costruisce interpretabilità. Le informazioni generate in questa fase contribuiscono a dare senso ai dati clinici successivi. Senza una solida base non clinica molti risultati clinici diventano difficili da interpretare o da contestualizzare.

**La preclinica**, quindi, non è semplicemente “prima” della clinica. È uno dei pilastri su cui si costruisce la capacità del sistema di prendere decisioni informate lungo tutto il ciclo di vita del farmaco.

*La “valle della morte”: quando il problema non è il dato, ma il suo uso*

Nel linguaggio dello sviluppo del farmaco, l'espressione 'valle della morte' viene utilizzata per indicare l'elevato tasso di fallimento dei programmi nel passaggio dagli studi preclinici alla sperimentazione sull'uomo. Tradizionalmente, questo fenomeno viene spiegato facendo riferimento ai limiti dei modelli animali o alla complessità intrinseca della biologia umana. Queste spiegazioni sono in parte corrette, ma non sufficienti. Dal punto di vista regolatorio, la valle della morte può essere interpretata in modo diverso: non come un fallimento della scienza, ma come un fallimento dell'uso della conoscenza. In molti casi, il problema non è l'assenza di dati, ma l'incapacità di trasformare dati eterogenei in una base decisionale coerente.

Un dato scientifico, per quanto corretto dal punto di vista metodologico, non è automaticamente un dato utile per prendere una decisione. Per diventare decisionale, un dato deve soddisfare almeno tre condizioni: deve essere prodotto con metodi validati, deve essere interpretabile in relazione al rischio, e deve essere collocabile all'interno di un quadro complessivo di evidenze. Molti programmi di sviluppo falliscono perché i dati disponibili, pur corretti dal punto di vista scientifico, non sono integrati in un quadro coerente di evidenze a supporto della decisione. Studi condotti con obiettivi diversi, modelli non comparabili o *endpoint* non allineati producono informazioni frammentate, difficili da integrare. Quando arriva il momento di giustificare il primo passaggio nell'uomo, questa frammentazione emerge in tutta la sua criticità. Qui si manifesta una differenza cruciale tra ricerca e sviluppo. La ricerca può permettersi di accumulare risultati anche contraddittori o incompleti; lo sviluppo no. Ogni informazione deve contribuire a sostenere una decisione concreta. Se questo non accade, la quantità di dati non si traduce in qualità decisionale.

La valle della morte rappresenta quindi un punto di trasformazione: la conoscenza deve cambiare funzione. Non basta più dimostrare che un effetto esiste; è necessario dimostrare che quell'effetto è interpretabile, riproducibile e rilevante in relazione all'esposizione dell'uomo. In questo senso, molti fallimenti non sono inevitabili. Sono il risultato di una progettazione della fase preclinica che non tiene conto delle domande che verranno poste più avanti. Quando i dati non sono pensati fin dall'inizio come parte di una costruzione progressiva della conoscenza, diventano difficili da utilizzare quando il livello decisionale si alza.

Comprendere la valle della morte in questi termini è fondamentale, perché sposta l'attenzione dalla ricerca di modelli "perfetti" alla costruzione di percorsi conoscitivi coerenti, capaci di accompagnare il farmaco lungo le fasi successive dello sviluppo.

In conclusione, la valle della morte non rappresenta un limite inevitabile della scienza, ma il punto in cui diventa evidente se la conoscenza prodotta è stata costruita, fin dall'inizio, per sostenere decisioni lungo il percorso di sviluppo.

### *Il regolatorio: una scienza della decisione nell'incertezza*

Il sistema regolatorio viene spesso percepito come un insieme di norme, procedure e adempimenti burocratici finalizzati principalmente al controllo e alla conformità. Questa rappresentazione è riduttiva e non coglie la natura reale del processo regolatorio, che non può essere inteso unicamente come applicazione meccanica di regole predefinite.

Il sistema regolatorio può, invece, essere interpretato come una scienza della decisione nell'incertezza. Ogni decisione regolatoria viene presa in un contesto in cui le informazioni disponibili sono necessariamente incomplete. Di fatto le evidenze sono progressive e il rischio non può essere eliminato, ma solo stimato e gestito. L'incertezza non rappresenta un'anomalia del sistema, bensì una sua condizione strutturale.

Autorizzare uno studio clinico, consentire il passaggio da una fase all'altra dello sviluppo o approvare un medicinale significa assumersi una responsabilità pubblica rilevante. Si tratta di decisioni che incidono sulla tutela della salute dei pazienti, sull'allocazione delle risorse e sulla credibilità del sistema sanitario. Per loro natura, tali decisioni non possono basarsi su certezze assolute, ma su una valutazione ragionata del rapporto tra benefici attesi e rischi potenziali, effettuata sulla base delle migliori evidenze disponibili in quel momento. In questo senso, il processo regolatorio non è orientato alla ricerca della certezza, ma alla costruzione di un giudizio informato. La decisione regolatoria rappresenta sempre un compromesso dinamico tra il bisogno di accesso a nuove terapie e la necessità di limitare l'esposizione a rischi non giustificati. Questo equilibrio può cambiare nel tempo, man mano che nuove evidenze diventano disponibili.

Le linee guida regolatorie svolgono un ruolo centrale in questo processo. Esse non costituiscono leggi rigide, ma strumenti di orientamento sviluppati sulla base dell'esperienza accumulata e del consenso scientifico. Indicano ciò che è generalmente considerato accettabile in termini di disegno degli studi, scelta degli *endpoint* e gestione della sicurezza, fornendo un riferimento condiviso per valutare le proposte di sviluppo. Questo aspetto è spesso frainteso. Le linee guida non hanno lo scopo di standardizzare meccanicamente lo sviluppo dei farmaci, ma di fornire un linguaggio comune per discutere le decisioni e rendere trasparente il processo valutativo. La possibilità di discostarsene è sempre prevista, ma richiede una giustificazione esplicita, coerente e scientificamente difendibile. Nella pratica,

discostarsi dalle linee guida implica un onere argomentativo elevato e la capacità di dimostrare che l'alternativa proposta è adeguata a gestire l'incertezza residua.

In questa prospettiva, il dialogo regolatorio assume un ruolo centrale. Lontano dall'essere un passaggio meramente formale da affrontare a valle dello sviluppo, esso rappresenta uno strumento continuo per la costruzione di decisioni condivise. Un dialogo regolatorio efficace consente di chiarire le aspettative, rendere esplicite le ipotesi sottostanti allo sviluppo clinico e anticipare le principali criticità, riducendo il rischio di fraintendimenti nelle fasi successive. Il sistema regolatorio non rappresenta un ostacolo all'innovazione, ma una condizione necessaria affinché l'innovazione possa essere introdotta in modo responsabile. In assenza di un quadro regolatorio, la decisione diventerebbe arbitraria; in assenza di flessibilità regolatoria, l'innovazione rischierebbe di essere soffocata. La sfida consiste nel mantenere un equilibrio tra rigore scientifico e adattabilità al contesto specifico.

Considerare il regolatorio come scienza della decisione consente di superare la contrapposizione tra scienza e regole e di riconoscere che entrambe concorrono a un unico obiettivo: "rendere possibile l'uso del medicinale in condizioni di rischio accettabile, preservando la fiducia nel sistema e tutelando l'interesse collettivo".

### *Qualità: rendere le decisioni possibili nel tempo*

Nel linguaggio comune dello sviluppo del farmaco, la qualità viene spesso associata a un insieme di requisiti formali: procedure da seguire, documentazione da produrre, controlli da superare. Questa rappresentazione, seppur diffusa, è riduttiva e rischia di far perdere di vista il significato profondo del concetto di qualità.

Dal punto di vista decisionale, la qualità non si esaurisce in un adempimento, ma rappresenta la condizione che rende possibile una decisione. Nella pratica dello sviluppo, qualità e rapidità possono entrare in tensione, e molte decisioni nascono da un equilibrio tra completezza delle evidenze e tempi di accesso. In assenza di qualità, le informazioni generate durante lo sviluppo non possono essere utilizzate in modo affidabile per sostenere decisioni, né nel presente né, soprattutto, nel futuro. Ogni decisione sul farmaco si fonda su dati prodotti in momenti diversi del suo ciclo di vita. Spesso, le decisioni più rilevanti vengono prese a distanza di anni dalla generazione dei primi dati preclinici o clinici. In questo contesto, la qualità garantisce ed è una condizione necessaria affinché le informazioni siano ancora interpretabili, confrontabili e difendibili. In altre parole, un dato privo di qualità non è semplicemente inutile ma è potenzialmente pericoloso, perché introduce incertezza non riconosciuta. Se non è possibile risalire alle modalità con cui un dato è stato prodotto, verificarne l'affidabilità o comprenderne i limiti, quel dato non può sostenere una decisione responsabile.

Le cosiddette "buone pratiche" (*Good Practices, GxP*) nascono proprio con questo obiettivo: creare un contesto in cui la produzione della conoscenza sia tracciabile, riproducibile e controllabile. Non servono a garantire che un farmaco funzioni, ma a garantire che le decisioni basate su quei dati siano giustificabili.

Un errore frequente consiste nel considerare la qualità come qualcosa che riguarda solo le fasi avanzate dello sviluppo. In realtà, la qualità deve essere pensata sin dall'inizio. Scelte metodologiche apparentemente marginali, prese nelle fasi iniziali, possono avere conseguenze rilevanti molti anni dopo, quando il farmaco viene valutato in contesti decisionali più ampi.

In conclusione, la qualità non accelera lo sviluppo, ma lo rende sostenibile nel tempo. Consente di affrontare nuove domande, gestire nuove incertezze e adattare il percorso di sviluppo senza dover ripartire da zero.

### *Nuove tecnologie: promessa e limiti della predittività*

Lo sviluppo del farmaco è attraversato da una costante tensione tra innovazione tecnologica e affidabilità decisionale. Negli ultimi anni, questa tensione è diventata particolarmente evidente con l'introduzione di nuovi strumenti: modelli *in vitro* avanzati, approcci computazionali, intelligenza artificiale e simulazioni *in silico*. Queste tecnologie promettono di migliorare la predittività degli studi preclinici, ridurre l'uso di modelli animali e accelerare lo sviluppo. Dal punto di vista scientifico, rappresentano un progresso significativo. Dal punto di vista regolatorio, tuttavia, la questione è più complessa.

Nessuna tecnologia è automaticamente accettabile per il solo fatto di essere innovativa. Per essere utilizzabile a fini decisionali, un nuovo metodo deve dimostrare di essere rilevante, validato e interpretabile. La domanda regolatoria non è "questa tecnologia è avanzata?", ma "che tipo di decisione consente di prendere, e con quale grado di incertezza?".

Un modello estremamente sofisticato può produrre risultati difficili da interpretare o da confrontare con dati storici. Al contrario, un modello più semplice ma ben validato può offrire una base decisionale più solida. In questo senso, innovazione tecnologica e affidabilità regolatoria non coincidono necessariamente. Un ulteriore aspetto critico riguarda la predittività dell'efficacia complessità dell'organismo umano rende difficile, se non impossibile, replicare in modo completo le risposte biologiche in modelli semplificati. Le nuove tecnologie possono ridurre alcune incertezze, ma ne introducono altre, legate ai limiti dei modelli e agli assunti su cui si basano. In altre parole, l'incertezza non può essere rimossa ma solo mitigata. Esiste quindi il rischio, in assenza di una valutazione critica, di confondere la precisione tecnica con l'affidabilità decisionale.

Un risultato altamente dettagliato non è necessariamente più utile di un risultato meno raffinato ma meglio contestualizzato. Se questo concetto viene applicato dal punto di vista regolatorio è assolutamente intuitivo che l'adozione di nuove tecnologie richiede un approccio equilibrato. L'innovazione metodologica è incoraggiata, ma deve essere accompagnata da un processo di validazione che ne renda chiari i limiti e le condizioni di utilizzo. Le nuove tecnologie ampliano lo spazio delle possibilità, ma non eliminano la necessità di un giudizio regolatorio. La decisione resta, in ultima analisi, una responsabilità umana.

### *Terapie avanzate e crisi dei modelli standard di sviluppo*

Lo sviluppo dei farmaci è stato per lungo tempo guidato da modelli relativamente stabili, costruiti attorno a molecole di sintesi chimica o biologica con meccanismi d'azione ripetibili e dosaggi modulabili nel tempo. In questo contesto, le fasi dello sviluppo clinico si sono consolidate in schemi ben riconoscibili, in particolare per quanto riguarda gli studi iniziali sull'uomo. L'emergere delle terapie avanzate ha messo in discussione molti di questi presupposti.

Terapie geniche, cellulari o basate su prodotti altamente personalizzati introducono caratteristiche che rendono inadeguati i modelli tradizionali. In alcuni casi, una singola somministrazione può produrre effetti profondi e duraturi, rendendo poco significativo il concetto di dose massima tollerata o di esposizione ripetuta nel tempo. Questo cambiamento ha implicazioni rilevanti già nelle fasi iniziali dello sviluppo. Gli studi di fase iniziale non possono più essere concepiti come semplici esercizi di *escalation* della dose, ma devono essere costruiti attorno al concetto di *proof of concept*: dimostrare che il meccanismo d'azione produce un effetto clinicamente interpretabile, in condizioni di rischio accettabile.

In questo contesto, la relazione tra non clinica e clinica diventa ancora più stretta. Le informazioni non cliniche non servono solo a giustificare il primo passaggio nell'uomo, ma a interpretare gli effetti osservati e a gestire incertezze che non possono essere risolte con studi standardizzati. Per molte terapie avanzate, le principali incertezze regolatorie non riguardano solo la clinica, ma anche la qualità e la riproducibilità del processo produttivo (CMC), che può influenzare direttamente l'interpretazione dei dati. Le terapie avanzate rendono, quindi, evidente un principio che, in realtà, vale per tutti i farmaci: non esiste un modello di sviluppo universalmente valido. Ogni prodotto richiede una strategia adattata alla sua natura, al contesto clinico e alla popolazione target.

Dal punto di vista regolatorio, questo comporta un aumento della complessità decisionale. Le autorità regolatorie sono chiamate a valutare percorsi di sviluppo meno standardizzati, in cui l'esperienza storica offre meno punti di riferimento. In questo scenario, la qualità della giustificazione scientifica e la trasparenza nella gestione dell'incertezza diventano ancora più centrali.

Le terapie avanzate non rappresentano quindi un'eccezione marginale, ma un caso estremo che rende visibili dinamiche presenti, in forma più attenuata, anche nello sviluppo dei farmaci tradizionali.

## *Dalla costruzione della conoscenza alla costruzione del giudizio*

Le fasi iniziali dello sviluppo del farmaco sono spesso descritte come momenti di produzione della conoscenza. Studi preclinici, non clinici e clinici generano dati che consentono di comprendere il meccanismo d'azione, il profilo di sicurezza e i potenziali benefici del prodotto. Tuttavia, la conoscenza, da sola, non è sufficiente. Affinché possa sostenere decisioni che hanno conseguenze collettive, essa deve essere trasformata in giudizio. Costruire un giudizio significa andare oltre la semplice descrizione dei risultati. Significa interpretare i dati alla luce del contesto clinico, confrontarli con alternative esistenti, riconoscere le incertezze e valutare la loro accettabilità. Questo passaggio segna un cambiamento di livello nel processo decisionale.

Nelle fasi iniziali dello sviluppo, l'attenzione è rivolta principalmente alla correttezza scientifica dei dati. Man mano che il farmaco avanza nel proprio percorso diventa sempre più rilevante la capacità di quei dati di sostenere decisioni che coinvolgono pazienti, operatori sanitari e sistemi sanitari. Scelte apparentemente lontane dalle decisioni finali, come la definizione della popolazione target, la durata del trattamento o la comparabilità dei lotti, acquisiscono un peso crescente. Questi elementi contribuiscono a determinare come il farmaco potrà essere interpretato, confrontato e valutato in contesti decisionali più ampi.

È in questa fase che il linguaggio cambia. Dalla descrizione del rischio si passa alla valutazione del significato di quel rischio. Dalla dimostrazione dell'effetto si passa alla discussione della sua rilevanza. La conoscenza in quello che è il cosiddetto sistema regolatorio viene riorganizzata per rispondere a domande che non sono più solo scientifiche, ma anche sanitarie e sociali.

La valutazione regolatoria è alla base del processo di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un nuovo farmaco. Nella quasi totalità dei casi (con pochissime eccezioni per le quali l'autorizzazione viene concessa a livello nazionale) tale processo è gestito centralmente dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*). Il rilascio dell'AIC si basa fondamentalmente sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio assoluto del nuovo farmaco, senza tenere conto del suo valore clinico relativo (cioè in confronto alle eventuali altre opzioni già disponibili), dei costi e degli aspetti organizzativi. La qualità della conoscenza costruita nelle fasi iniziali determina la solidità del giudizio che potrà essere espresso successivamente. Con questo passaggio cambia anche il livello decisionale di riferimento. Se nei capitoli precedenti l'attenzione

era rivolta soprattutto alle decisioni regolatorie che rendono possibile lo sviluppo e l'autorizzazione del farmaco, da qui in avanti il focus si sposta sulle decisioni di accesso, valutazione del valore e allocazione delle risorse. Le due dimensioni non sono separate, ma rappresentano momenti diversi di uno stesso percorso. Una volta che sia stata rilasciata l'AIC, in particolare, il nuovo farmaco potrà essere commercializzato su tutto il territorio della Comunità Europea, ma a questo punto ciascuno Stato membro dovrà condurre le proprie valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA, vedi box 3), per definire il valore relativo del nuovo farmaco, il suo posto in terapia (*place in therapy*), e tutti i domini non clinici del processo (costi, aspetti organizzativi, ecc.).

## **PARTE II**

### **Come si costruisce il valore del farmaco**

## *Che cosa significa valore nel contesto del farmaco*

Nel linguaggio comune, valore è spesso usato come sinonimo di efficacia o innovazione. Nel contesto del farmaco, però, il valore non è qualcosa che il prodotto “ha”, ma qualcosa che si costruisce nel confronto con il contesto di utilizzo e con le alternative disponibili, e che si riflette nel prezzo e nelle condizioni di accesso. Dire che un farmaco “ha valore” non significa semplicemente affermare che sia efficace in senso assoluto, ma che produce un beneficio rilevante rispetto a qualcosa: rispetto alle terapie esistenti, rispetto ai bisogni insoddisfatti dei pazienti, rispetto alle priorità del sistema sanitario. Il valore è quindi, per definizione, comparativo e contestuale.

In questo passaggio, molte delle domande che orientano la valutazione del farmaco possono essere ricondotte, anche se spesso in modo implicito, alla struttura concettuale nota come PICO. Il framework PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) nasce in ambito di medicina basata sulle evidenze come strumento per formulare domande cliniche strutturate, chiarendo quattro elementi fondamentali: la popolazione di riferimento, l'intervento oggetto di valutazione, l'alternativa di confronto e gli esiti rilevanti per la decisione.

Nel contesto regolatorio e di *policy* sanitaria, il PICO non rappresenta uno schema rigido da applicare meccanicamente, ma una griglia di lettura che consente di organizzare le evidenze e renderle confrontabili. Ogni dimensione del valore del farmaco dipende infatti da come vengono definite la popolazione target, l'intervento così come verrà utilizzato nella pratica, il termine di confronto e gli esiti considerati rilevanti (**BOX-1**).

Tuttavia, sebbene il PICO sia fondamentale per organizzare la valutazione delle evidenze, da solo non basta a sostenere la decisione finale. Quando si passa dall'analisi dei dati alla scelta concreta, assumono rilievo anche fattori come la sostenibilità, le priorità del sistema e l'equità di accesso, che vanno oltre lo schema PICO ma ne determinano il valore decisionale. Questo punto è fondamentale per comprendere il passaggio dalla conoscenza scientifica alla decisione pubblica. Un risultato clinico, per quanto statisticamente significativo, non genera automaticamente valore. Diventa rilevante solo quando viene interpretato alla luce del contesto di utilizzo e delle alternative disponibili.

Nel contesto regolatorio e delle politiche sanitarie, il valore non è un dato che emerge spontaneamente, ma il risultato di una valutazione che integra più

dimensioni. L'efficacia clinica rappresenta una componente necessaria, ma non sufficiente. A essa si affiancano altri elementi, come la sicurezza, l'impatto sulla qualità di vita, la durata del beneficio, la gravità della patologia, l'ampiezza della popolazione interessata e la disponibilità di alternative terapeutiche. Un errore comune è pensare che il valore di un farmaco sia il risultato di una valutazione puramente tecnica, determinata automaticamente dai dati disponibili. In realtà, il valore non è qualcosa che i dati producono da soli. È il risultato di un processo interpretativo, in cui le informazioni vengono lette, confrontate e messe in relazione all'interno di un quadro di riferimento condiviso.

I dati, da soli, non "parlano": indicano risultati, ma non dicono quale peso attribuire a quei risultati. Per questo motivo, la stessa evidenza può assumere significati diversi a seconda del contesto in cui viene valutata.

È anche per questo che uno stesso farmaco può essere giudicato in modo diverso in contesti differenti. Le priorità sanitarie non sono ovunque le stesse, così come non lo sono le alternative terapeutiche disponibili o le risorse del sistema. Di conseguenza, il valore non è un concetto universale e astratto, ma qualcosa che viene definito all'interno di cornici metodologiche condivise, coerenti con gli obiettivi del sistema sanitario in cui si opera.

Interpretare il valore in questi termini aiuta a superare l'apparente contrapposizione tra dimensione clinica ed economica. Il valore non è l'opposto del costo, né una sua negazione: è il criterio attraverso cui il costo viene letto, valutato e, quando appropriato, giustificato all'interno di un processo di scelte collettive (**BOX-2**).

## BOX 1

### Che cos'è il PICO e perché è alla base delle decisioni sul valore

Il PICO è uno schema utilizzato nella medicina basata sulle evidenze per formulare domande cliniche in modo chiaro, esplicito e confrontabile. Il suo obiettivo non è produrre dati, ma organizzare il modo in cui i dati vengono cercati, interpretati e utilizzati.

In termini concettuali, il PICO aiuta a trasformare una domanda generica – “questo farmaco funziona?” – in una domanda utile per decidere: “In questa popolazione di pazienti, questo trattamento offre un beneficio rilevante rispetto alle alternative, misurato attraverso esiti significativi?”

### Perché il PICO è essenziale per la valutazione del valore

Il PICO non è solo uno strumento metodologico, ma una condizione necessaria per rendere il beneficio clinico interpretabile e confrontabile. Senza una chiara definizione di popolazione, comparatore ed esiti, i risultati degli studi rischiano di rimanere difficili da tradurre in decisioni concrete.

In particolare, il PICO:

- rende esplicite le ipotesi alla base dello sviluppo clinico
- consente confronti coerenti tra studi diversi
- chiarisce per chi e in quale contesto un beneficio è rilevante
- costituisce la base per valutazioni comparative e per l'analisi del valore

### PICO e decisione: ciò che fa e ciò che non fa

È importante sottolineare che il PICO non decide.

Il suo ruolo è strutturare la conoscenza, non stabilire se un farmaco debba essere rimborsato o a quale prezzo.

Il PICO risponde alla domanda:

“Che cosa sappiamo, e su chi, rispetto a cosa e con quali risultati?”. La decisione finale – che tiene conto di sostenibilità, priorità del sistema ed equità – avviene in un momento successivo. Tuttavia, senza un PICO chiaro, anche la migliore evidenza rischia di non essere utilizzabile a fini decisionali.

**Take-home message:** il PICO è la grammatica della valutazione clinica: non prende decisioni, ma rende possibile prenderle in modo coerente e trasparente.

## BOX 2

### Un esempio concreto di PICO: come si costruisce una domanda decisionale

Immaginiamo di dover valutare un nuovo farmaco per il trattamento di una malattia cronica grave. Dire semplicemente “il farmaco è efficace?” non è sufficiente per prendere una decisione. Il PICO aiuta a trasformare questa domanda generica in una domanda strutturata e utile.

Questo nuovo farmaco funziona? Ecco la domanda strutturata secondo il PICO

Popolazione: Pazienti adulti con malattia X in fase avanzata, che non hanno risposto alla terapia standard.

Intervento: Nuovo farmaco A, somministrato alla dose prevista in scheda tecnica.

Comparatore: Miglior trattamento disponibile nella pratica clinica (terapia standard o miglior supporto terapeutico).

Outcome: (esiti rilevanti) Sopravvivenza globale, qualità di vita riportata dai pazienti e riduzione delle ospedalizzazioni.

#### La domanda diventa quindi:

Nei pazienti adulti con malattia X in fase avanzata e refrattari alla terapia standard, il farmaco A migliora la sopravvivenza e la qualità di vita rispetto al miglior trattamento disponibile?

Perché questa formulazione cambia tutto, questa struttura chiarisce immediatamente alcuni punti cruciali:

Per chi vale il beneficio (non per “tutti i pazienti”, ma per una popolazione ben definita)

Rispetto a cosa viene misurato il beneficio (non contro il placebo, ma contro l’alternativa reale)

Quali risultati contano davvero (esiti rilevanti per i pazienti e per il sistema)

Grazie al PICO, i risultati degli studi diventano confrontabili, interpretabili e utilizzabili. Senza questa struttura, anche dati metodologicamente corretti rischiano di rimanere ambigui o di essere interpretati in modo diverso da decisori diversi.

#### Dal PICO al valore

Questo esempio mostra anche perché il PICO è alla base della valutazione del valore. Solo se il beneficio è definito in relazione a:

- una popolazione specifica,
- un comparatore appropriato,
- esiti rilevanti,

è possibile discutere in modo informato quanto quel beneficio sia significativo, per chi, e a quali condizioni possa giustificare una decisione di accesso, prezzo e rimborso.

**Take-home message:** il PICO trasforma una domanda vaga in una domanda decisionale. Non dice quale sia la decisione giusta, ma rende chiaro su quali basi quella decisione deve essere presa.

### *Dal beneficio clinico al valore comparativo*

Il punto di partenza per definire il valore di un farmaco, inteso come base per le decisioni di prezzo e rimborso, è il beneficio clinico. Tuttavia, il beneficio clinico non si traduce automaticamente in valore. Per poter orientare una decisione, il beneficio deve essere reso confrontabile con quello delle alternative disponibili. Quello che guida la decisione è il risultato clinico, ma questo ha significato solo se può essere interpretato in relazione a un'alternativa. Tale confronto può avvenire in modo diretto, attraverso studi comparativi, oppure in modo indiretto, attraverso confronti con altri trattamenti utilizzabili nella stessa condizione clinica ma non inclusi nello studio o con dati storici. In entrambi i casi, il confronto è indispensabile.

Il beneficio clinico di un farmaco può assumere forme diverse. Può tradursi in un aumento della sopravvivenza, in un miglioramento della qualità di vita, nella riduzione dei sintomi o nel rallentamento della progressione della malattia. Ognuna di queste dimensioni è rilevante, ma nessuna, presa singolarmente, è sufficiente a definire il valore complessivo del trattamento.

Il significato di un beneficio clinico dipende sempre dal contesto in cui si inserisce e dai bisogni dei pazienti a cui il trattamento è destinato. Lo stesso risultato può avere un peso molto diverso a seconda della gravità della patologia, della fase di malattia e della disponibilità di alternative terapeutiche.

Per esempio, un miglioramento anche modesto della sopravvivenza può rappresentare un valore elevato in una malattia grave, rapidamente progressiva e priva di opzioni efficaci. Al contrario, lo stesso incremento di sopravvivenza può essere considerato marginale in un contesto in cui esistono già trattamenti in grado di offrire benefici significativi. In questo senso, il valore non dipende solo dall'entità del beneficio osservato, ma dal rapporto tra quel beneficio e il bisogno clinico ancora insoddisfatto.

Un ulteriore elemento cruciale riguarda il tipo di risultati utilizzati per dimostrare il beneficio negli studi clinici. *Endpoint* surrogati, misure intermedie o biomarcatori possono essere metodologicamente solidi e scientificamente validi, ma il loro contributo al valore dipende dalla capacità di anticipare benefici concreti e rilevanti per i pazienti. Quanto maggiore è la distanza tra ciò che viene misurato nello studio e ciò che il paziente percepisce come beneficio, tanto maggiore è il livello di incertezza associato. Questa incertezza non può essere ignorata: deve

essere riconosciuta, resa esplicita e gestita all'interno del processo decisionale, perché incide direttamente sulla valutazione del valore e, di conseguenza, sulle scelte di accesso e di prezzo.

La costruzione del valore richiede quindi una lettura critica del beneficio clinico che non si limiti a verificarne l'esistenza, ma ne valuti la significatività in rapporto alle alternative disponibili. È questo passaggio che consente di trasformare un risultato clinico in un elemento rilevante per la decisione pubblica di prezzo e rimborso.

## *Dalla valutazione delle evidenze alla decisione: perché conoscenza e decisione non coincidono*

Nel percorso che conduce un farmaco dalla fase di ricerca alla sua applicazione nella pratica clinica, non tutte le attività rispondono alla stessa logica. Da un lato vi è la produzione della conoscenza scientifica, che ha l'obiettivo di generare dati e comprendere i meccanismi di azione e di efficacia. Dall'altro vi è la decisione su come, quando e a quali condizioni quella conoscenza debba essere utilizzata all'interno del sistema sanitario.

Questa distinzione, spesso data per scontata o trascurata, è invece cruciale, perché segna il passaggio dalla conoscenza come fine in sé alla conoscenza come base per decisioni che hanno conseguenze concrete sull'accesso dei pazienti alle terapie e sull'allocazione delle risorse. Comprendere questa differenza è uno dei presupposti fondamentali per una corretta valutazione del valore del farmaco.

Con il termine *valutazione delle evidenze (assessment)* si indica il processo di raccolta, analisi e sintesi delle informazioni disponibili su un farmaco. Questa fase riguarda la conoscenza: efficacia clinica, sicurezza, impatto sulla qualità di vita, confronto con le alternative terapeutiche ed elementi di carattere economico. Il suo obiettivo è descrivere in modo sistematico ciò che è noto, rendendo espliciti anche i limiti e le incertezze delle informazioni disponibili.

La fase decisionale (*appraisal*), invece, è il momento in cui queste evidenze vengono utilizzate per compiere una scelta. È il processo attraverso cui le informazioni prodotte dalla valutazione delle evidenze vengono interpretate alla luce delle priorità, dei vincoli e degli obiettivi del sistema sanitario. Questa fase non risponde alla domanda «che cosa sappiamo?», ma alla domanda «che cosa è appropriato fare, alla luce di ciò che sappiamo?».

Questa distinzione è fondamentale perché chiarisce un punto spesso all'origine di fraintendimenti: la decisione non deriva automaticamente dai dati disponibili. A partire dalla stessa valutazione delle evidenze (*assessment*), decisori diversi possono giungere a conclusioni differenti, non perché interpretino i dati in modo scorretto, ma perché operano in contesti diversi e rispondono a priorità, vincoli e obiettivi non sovrapponibili.

La fase decisionale (*appraisal*) integra infatti elementi che non appartengono esclusivamente alla dimensione scientifica. Oltre alle evidenze cliniche, entrano in gioco la sostenibilità economica, l'equità di accesso, l'impatto organizzativo e le

priorità di salute pubblica. Queste dimensioni non “alterano” la scienza, ma ne guidano l’utilizzo responsabile all’interno di un sistema che deve operare scelte collettive. Per questo motivo, il confine tra valutazione delle evidenze e decisione non è sempre rigido e può assumere forme diverse nei vari sistemi sanitari.

Comprendere questa distinzione aiuta anche a superare l’idea che una decisione negativa sia necessariamente il risultato di una valutazione scientifica errata. In molti casi, le evidenze sono sufficienti a dimostrare l’esistenza di un beneficio clinico, ma non lo sono per giustificare una specifica scelta in un contesto caratterizzato da risorse limitate e bisogni concorrenti.

In questo senso, la valutazione del valore non ha l’obiettivo di eliminare l’incertezza, ma di renderla esplicita e gestibile. La valutazione delle evidenze (*assessment*) descrive ciò che è noto e ciò che resta incerto; la fase decisionale (*appraisal*) stabilisce come agire tenendo conto di questa incertezza, all’interno di un quadro di responsabilità pubblica.

Proprio perché la decisione si colloca all’incrocio tra evidenze scientifiche e vincoli di sistema, il momento in cui il valore viene tradotto in scelte concrete diventa particolarmente delicato. È in questa fase che la valutazione si confronta con la necessità di definire condizioni di accesso sostenibili e coerenti con le risorse disponibili. Il prezzo e il rimborso rappresentano quindi non una semplice conseguenza dei dati clinici, ma l’esito di un processo negoziale in cui l’incertezza viene riconosciuta, discussa e gestita. Comprendere questa dinamica è essenziale per analizzare come il sistema regolatorio affronti il passaggio dalla valutazione del valore alla sua traduzione operativa.

### *Prezzo e rimborso: decidere in condizioni di incertezza*

Il momento del prezzo e del rimborso rappresenta il punto in cui il valore attribuito a un medicinale esce dall'ambito della valutazione teorica e viene tradotto in una decisione concreta di allocazione delle risorse pubbliche. È qui che le evidenze cliniche, le analisi economiche e le considerazioni di sistema si incontrano e si trasformano in una scelta operativa, con conseguenze dirette sull'accesso dei pazienti alle terapie e sull'equilibrio complessivo del sistema sanitario. Proprio per questo, è importante evitare una lettura semplicistica di questa fase, che rischierebbe di ridurla a un mero atto amministrativo o contabile.

Il prezzo non è semplicemente un numero attribuito a un medicinale, così come il rimborso non rappresenta un giudizio sul suo valore "in assoluto". Entrambi sono strumenti attraverso i quali il sistema sanitario cerca di rendere compatibile il valore riconosciuto al trattamento con i vincoli di sostenibilità complessiva. In questo processo entrano in gioco le priorità di salute pubblica, la disponibilità delle risorse e la necessità di garantire equità di accesso. Prezzo e rimborso diventano così il risultato di un equilibrio complesso, in cui il valore clinico viene interpretato e tradotto in scelte coerenti con gli obiettivi del sistema. Il prezzo riflette quindi non solo il valore che ci si attende dal medicinale, sulla base delle evidenze disponibili, ma anche il livello di incertezza che accompagna tale valore. Quanto più le informazioni sono incomplete o il beneficio è ancora da confermare, tanto più questa incertezza deve essere presa in considerazione nella definizione del prezzo.

Un equivoco frequente è quello di considerare il prezzo di un medicinale come una conseguenza diretta e quasi automatica della sua efficacia clinica. In realtà, il prezzo non è la semplice traduzione numerica di un risultato clinico, ma l'esito di una negoziazione complessa che tiene conto di una pluralità di fattori. Tra questi rientrano il beneficio del farmaco in confronto alle alternative terapeutiche disponibili, la dimensione e le caratteristiche della popolazione a cui è destinato, la presenza o meno di opzioni sostitutive, l'impatto complessivo sulla spesa sanitaria e le priorità strategiche del sistema. In questo senso, il prezzo non rappresenta una misura puntuale del beneficio clinico, ma il risultato di una valutazione complessiva e contestualizzata del valore.

Anche il rimborso non può essere interpretato come una scelta binaria di accettazione o rifiuto del medicinale. Al contrario, il rimborso può assumere forme articolate, attraverso condizioni di utilizzo specifiche, criteri di eleggibilità, accordi di condivisione del rischio o meccanismi di rivalutazione nel tempo. Questi strumenti non costituiscono un compromesso al ribasso, né un segnale di incertezza decisionale, ma rappresentano modalità strutturate attraverso cui il sistema sanitario gestisce l'incertezza residua, consentendo l'accesso al trattamento anche in presenza di evidenze non ancora definitive.

In questa prospettiva, prezzo e rimborso diventano elementi centrali di un processo decisionale dinamico. Consentono al sistema sanitario di adottare decisioni progressive, suscettibili di revisione e adattamento nel tempo, piuttosto che scelte statiche e irreversibili. L'integrazione di dati provenienti dall'esperienza d'uso reale e l'impiego di strumenti di monitoraggio rafforzano questa logica, permettendo di aggiornare le decisioni alla luce di nuove informazioni.

Prezzo e rimborso rendono così esplicito un principio fondamentale: il valore di un medicinale non è un dato fisso né definitivo, ma può evolvere nel tempo, man mano che le evidenze si consolidano e l'esperienza clinica si amplia. Negoziare in condizioni di incertezza non significa accettare decisioni deboli o approssimative, ma riconoscere la natura intrinsecamente dinamica del valore e dotarsi di strumenti adeguati per governarla in modo responsabile.

Quindi nell'ambito del sistema regolatorio negoziare sotto incertezza non significa accettare decisioni fragili, ma dotarsi degli strumenti necessari per trasformare l'incertezza in una responsabilità governabile.

### *Innovatività e gestione del rischio: perché non coincidono*

Nel dibattito sui farmaci, l'innovatività viene spesso interpretata come sinonimo di valore elevato. In un'ottica di valutazione HTA, questa equivalenza non è appropriata. L'innovatività non rappresenta una caratteristica intrinseca del farmaco, ma il risultato di una valutazione multidimensionale che considera congiuntamente bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle evidenze cliniche, in relazione alle alternative disponibili.

Il bisogno terapeutico costituisce un elemento preliminare e determinante. Un farmaco che si inserisce in un'area caratterizzata da elevata gravità clinica, assenza, limitatezza e/o scarsa efficacia delle alternative terapeutiche disponibili può essere considerato potenzialmente innovativo anche in presenza di benefici clinici di entità moderata. Al contrario, in contesti terapeutici già ben coperti, il livello di bisogno risulta più contenuto e la necessità di nuovi trattamenti è ridotta.

Il valore terapeutico aggiunto deve essere valutato in modo comparativo rispetto allo standard di cura rilevante. Tale valore non dipende esclusivamente dall'entità assoluta del beneficio osservato, ma dalla sua rilevanza clinica nel contesto specifico, includendo miglioramenti in termini di sopravvivenza, esiti clinicamente significativi, tollerabilità o qualità di vita. Un farmaco può introdurre un meccanismo d'azione innovativo senza che ciò si traduca in un beneficio clinico rilevante; viceversa, un trattamento basato su un meccanismo noto può generare un valore aggiunto significativo se risponde a un bisogno terapeutico elevato. La qualità delle evidenze cliniche rappresenta un ulteriore fattore chiave nella qualificazione dell'innovatività. Benefici supportati da studi metodologicamente solidi, con disegni appropriati ed *endpoint* clinicamente rilevanti, consentono una stima più affidabile del valore terapeutico e riducono l'incertezza decisionale. Al contrario, evidenze immature, basate su studi preliminari o su *endpoint* surrogati, aumentano il livello di incertezza associato al beneficio osservato.

In questo quadro, l'innovatività non elimina il rischio decisionale. Al contrario, a volte si associa a un livello più elevato di incertezza, soprattutto quando il bisogno terapeutico è elevato ma la base evidenziale è ancora incompleta. Innovatività e incertezza risultano quindi non infrequentemente correlate, pur non essendo concetti sovrapponibili. Per il sistema sanitario, il riconoscimento dell'innovatività implica l'accettazione consapevole di un certo grado di incertezza in cambio di un potenziale beneficio futuro per i pazienti. Tale accettazione non è automatica né incondizionata, ma deve essere accompagnata da strumenti di gestione del rischio,

quali la raccolta di dati in *real world*, meccanismi di monitoraggio dell'appropriatezza e la possibilità di rivalutare nel tempo il profilo di valore del farmaco.

In questa prospettiva, l'innovatività non costituisce un premio, ma una decisione regolata, fondata su un equilibrio dinamico tra bisogno terapeutico, valore incrementale atteso e robustezza delle evidenze. Comprendere questo equilibrio è essenziale per evitare una visione semplificata del rapporto tra innovazione e valore e per garantire decisioni coerenti con i principi della valutazione HTA (BOX-3).

### BOX 3- Che cos'è l'HTA e perché conta per il "valore" di un farmaco

HTA è l'acronimo di *Health Technology Assessment*, in italiano valutazione delle tecnologie sanitarie. Con "tecnologie" non si intendono solo dispositivi o macchinari: anche un farmaco è una tecnologia sanitaria, perché introduce un modo nuovo (o diverso) di prevenire, diagnosticare o trattare una malattia.

L'HTA è, in sostanza, un metodo strutturato per rispondere a una domanda molto concreta: questo trattamento, in questo specifico contesto sanitario, merita di essere adottato e rimborsato?

Per rispondere, l'HTA non si limita a verificare se il farmaco "funziona", ma cerca di capire che cosa cambia davvero per i pazienti e per il sistema sanitario rispetto alle alternative disponibili.

#### *Che cosa valuta l'HTA (e perché non basta l'efficacia)*

L'HTA è un percorso multidisciplinare che analizza il farmaco su più dimensioni. Il *framework* di riferimento europeo, sviluppato nell'ambito di EUnetHTA, identifica domini distinti di valutazione, che vanno dall'efficacia clinica agli aspetti economici, organizzativi ed etici. In concreto, per ciascun farmaco si cerca di rispondere a domande come:

- **Efficacia clinica** – quanto è grande il beneficio e per quali pazienti
- **Sicurezza** – quanto è sicuro, e con quali rischi accettabili in quel contesto di malattia
- **Qualità di vita** – che impatto ha sul percorso di cura (ospedalizzazioni, autonomia, effetti avversi)
- **Durata del beneficio** – stabile nel tempo, temporaneo o ancora incerto
- **Valore comparativo** – che cosa offre in più o in meno rispetto ai comparatori reali, cioè alle terapie già usate nella pratica
- **Impatto organizzativo** – monitoraggi richiesti, necessità di centri specialistici, diagnostica associata
- **Impatto economico** – non solo il costo del farmaco, ma quanto costa e quanto fa risparmiare nell'intero percorso di cura
- **Equità e priorità pubblica** – bisogni non soddisfatti, gravità della patologia, accessibilità alle cure

#### **Perché l'HTA incide su prezzo e rimborso**

La valutazione regolatoria stabilisce se un farmaco può essere autorizzato – verificando che il rapporto beneficio-rischio sia favorevole. L'HTA entra nella fase successiva: decide se e a quali condizioni quel farmaco debba essere finanziato con risorse pubbliche.

È qui che il valore diventa operativo. L'HTA aiuta a rispondere a domande come: quanto beneficio aggiuntivo offre rispetto allo standard di cura? Per quali pazienti ha senso investire? Quanta incertezza resta e come gestirla – con restrizioni d'uso, registri, accordi basati sugli esiti? Che impatto avrà sul budget?

In Italia, questa funzione è svolta dall'AIFA nell'ambito delle procedure di negoziazione del prezzo e definizione della rimborsabilità. A partire dal 2025, per alcune categorie di farmaci – in particolare oncologici e terapie avanzate – si aggiunge una valutazione clinica condivisa a livello europeo, introdotta dal Regolamento UE 2021/2282, che coordina il confronto tra i Paesi membri. Le decisioni di prezzo e rimborso restano tuttavia di competenza nazionale.

Un farmaco viene autorizzato perché è efficace e sicuro; viene rimborsato – e a un determinato prezzo – perché, alla luce dell'HTA, il suo beneficio comparativo è giudicato sufficientemente rilevante e sostenibile per il sistema sanitario.

### *Le valutazioni economiche come strumenti di trasparenza decisionale*

Nel contesto della valutazione del farmaco, le analisi economiche vengono talvolta percepite come strumenti tecnici lontani dalla dimensione clinica, o addirittura come meccanismi finalizzati al razionamento delle cure. Questa lettura è comprensibile, ma fuorviante. In realtà, le valutazioni economiche non hanno l'obiettivo di sostituirsi al giudizio clinico né di imporre decisioni predefinite, ma di rendere più trasparente il processo attraverso cui le decisioni vengono prese. Ogni scelta di allocazione delle risorse sanitarie implica inevitabilmente dei compromessi. Investire risorse in un trattamento significa rinunciare ad altri possibili impieghi delle stesse risorse. Le valutazioni economiche servono proprio a rendere espliciti questi trade-off, portando alla luce costi e benefici che, in assenza di un'analisi strutturata, resterebbero impliciti o difficili da discutere in modo sistematico.

Strumenti come l'analisi costo-efficacia o l'analisi costo-utilità non forniscono risposte definitive e non stabiliscono se un farmaco "vale" o "non vale" in senso assoluto. Offrono piuttosto un linguaggio condiviso e strutturato per confrontare alternative diverse, mettendo in relazione i benefici attesi per i pazienti con le risorse necessarie per ottenerli. In questo modo, consentono di collocare il beneficio clinico all'interno di un quadro più ampio, che tiene conto anche dell'impatto economico sul sistema sanitario.

Il principale indicatore di sintesi utilizzato a questo scopo è l'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*): il rapporto tra i costi incrementali generati dalla nuova tecnologia rispetto a un comparatore e il beneficio clinico incrementale che essa produce. L'ICER offre una misura di efficienza – indica quanto bisogna investire per ottenere un'unità aggiuntiva di beneficio – e fornisce un riferimento comune per discutere in modo trasparente il rapporto tra costi e benefici. Non va però interpretato come un automatismo decisionale: il suo valore non sta nel fornire una risposta "sì o no", ma nel rendere esplicito il confronto tra impatto clinico e impatto economico, tenendo conto delle incertezze e dei limiti delle evidenze disponibili (vedi BOX).

Tuttavia, l'ICER dice quanto è *efficiente* una tecnologia, non se il sistema sanitario può *permettersela*. A questa domanda risponde il budget impact, che stima l'effetto complessivo sulla spesa in un orizzonte temporale definito e consente di valutare la sostenibilità concreta dell'adozione – tema che viene approfondito nella sezione successiva.

***BOX 4- Che cos'è l'ICER e che cosa ci dice davvero***

Quando si parla di valutazioni economiche dei farmaci, uno degli indicatori che ricorre più spesso è l'ICER, **acronimo di *Incremental Cost-Effectiveness Ratio***, che in italiano può essere tradotto come rapporto incrementale costo-efficacia. Al di là del nome tecnico, il concetto alla base dell'ICER è molto semplice.

L'ICER risponde a una domanda concreta: Quanto costa ottenere un beneficio aggiuntivo rispetto a un'alternativa già disponibile?

In pratica, l'ICER mette a confronto due opzioni terapeutiche e valuta: quanto costa in più una nuova opzione rispetto alla precedente, quanto beneficio in più produce per i pazienti. Il risultato non è un giudizio di valore assoluto, ma un rapporto tra costo aggiuntivo e beneficio aggiuntivo.

In questo senso, le valutazioni economiche svolgono una funzione di supporto al giudizio, non di sostituzione del giudizio. Permettono di esplorare scenari alternativi, di analizzare la sensibilità dei risultati alle principali assunzioni e di rendere trasparenti le ipotesi su cui si fondano le decisioni. Proprio questa capacità di esplicitare le basi del ragionamento contribuisce a rafforzare la legittimità della decisione pubblica, consentendo di comprenderne le motivazioni e di discuterla in modo informato e responsabile. (BOX5).

### *Budget impact, sostenibilità e priorità del sistema*

Nel percorso di valutazione del farmaco, il concetto di budget impact introduce una prospettiva diversa rispetto alle valutazioni economiche tradizionali. Se le analisi costo-efficacia rispondono alla domanda “vale la pena investire in questo farmaco?”, il budget impact risponde a una domanda più immediata e concreta: possiamo permettercelo ora? Che cosa significa fare un budget impact. Il budget impact valuta l’impatto dell’introduzione di un farmaco sulla spesa complessiva del sistema sanitario in un orizzonte temporale definito. **Non misura il valore in senso astratto, ma la compatibilità del valore con le risorse disponibili.** Questa distinzione è cruciale per comprendere molte decisioni apparentemente contraddittorie. **Un farmaco può essere considerato di elevato valore dal punto di vista clinico ed economico, ma avere un impatto sul budget tale da renderne problematica l’adozione immediata e generalizzata.** In questi casi, la questione non riguarda il valore del farmaco, ma la capacità del sistema di assorbirne i costi nel breve periodo.

#### *BOX 6- Esempio di criterio metodologico nelle analisi di Budget Impact (Linee guida AIFA)*

Nelle Linee guida AIFA per la presentazione delle evidenze economiche, l’analisi di *budget impact* deve essere costruita come **una stima prospettica della variazione di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale** conseguente all’introduzione del nuovo farmaco. A tal fine, è richiesto che l’analisi confronti almeno due scenari: **uno senza il nuovo farmaco** (scenario di riferimento) e **uno con il nuovo farmaco** (scenario alternativo).

Un criterio metodologico centrale riguarda **la definizione della popolazione eleggibile**, che deve essere coerente con l’indicazione autorizzata e stimata utilizzando dati epidemiologici trasparenti e giustificati. La popolazione non deve essere trattata come statica, ma considerata in relazione alla **dinamica di adozione del farmaco nel tempo**, includendo ipotesi esplicite sui tassi di diffusione e di sostituzione delle terapie esistenti.

L’orizzonte temporale dell’analisi è generalmente di **breve-medio periodo (tipicamente 3-5 anni)** e deve riflettere il periodo rilevante per la programmazione di spesa. I costi inclusi devono essere quelli effettivamente rilevanti per il SSN, con particolare attenzione ai costi del farmaco, ai costi di somministrazione e agli eventuali risparmi o incrementi di spesa derivanti dalla modifica dei

Le ipotesi adottate nel modello di budget impact devono essere **esplicite, motivate e verificabili**, e l’analisi deve **prevedere analisi di scenario** o di sensibilità per esplorare l’incertezza associata alle principali variabili (dimensione della

popolazione, tasso di *uptake*, prezzo). L'obiettivo non è fornire una previsione puntuale, ma supportare il decisore nella comprensione dell'ordine di grandezza dell'impatto economico e delle condizioni che ne influenzano la sostenibilità.

Il *budget impact* rende esplicito un elemento spesso implicito nelle decisioni sanitarie: la presenza di vincoli di bilancio. Le risorse non sono infinite, e ogni nuova spesa deve essere valutata in relazione alle altre priorità del sistema. Questo non significa negare il valore di un intervento, ma riconoscere che le decisioni avvengono in un contesto di competizione tra bisogni diversi. In questo scenario, la sostenibilità non coincide con il contenimento dei costi, ma con la capacità di integrare nuove tecnologie senza compromettere l'equilibrio complessivo del sistema. Strumenti come l'introduzione graduale, le restrizioni di utilizzo o gli accordi di gestione del rischio rappresentano tentativi di conciliare valore e sostenibilità (BOX6)

Il budget impact non chiude il discorso sul valore, ma lo colloca all'interno di una prospettiva temporale e sistemica. Consente di distinguere tra ciò che è desiderabile e ciò che è realizzabile, rendendo più trasparente il processo decisionale.

### ***BOX 7- Budget impact e costo-efficacia: due domande diverse nello stesso processo decisionale***

Nelle valutazioni dei farmaci, analisi costo-efficacia e budget impact rispondono a domande diverse e non intercambiabili.

L'analisi costo-efficacia, sintetizzata dall'ICER, mette a rapporto i costi incrementali di una nuova tecnologia rispetto a un comparatore con il beneficio clinico incrementale che essa produce.

Risponde a una domanda di efficienza: quanto bisogna investire per ottenere un'unità aggiuntiva di beneficio? E quel beneficio vale quella spesa? Il giudizio riguarda il valore relativo dell'intervento, non la capacità del sistema di sostenerlo.

Il budget impact risponde a una domanda diversa: il sistema sanitario può permettersi questa tecnologia, ora, su quella popolazione? Non valuta se il farmaco sia "conveniente", ma stima la variazione della spesa complessiva in un orizzonte temporale definito, considerando la dimensione della popolazione trattata, la velocità di diffusione e l'impatto sui capitoli di spesa esistenti.

Questa distinzione è centrale nel processo decisionale. Un farmaco può risultare costo-efficace – e quindi efficiente dal punto di vista del valore – e al tempo stesso presentare un impatto sul budget tale da richiedere misure di gestione dell'accesso o un'introduzione graduale. In questi casi, il budget impact non mette in discussione il valore clinico o economico del farmaco, ma ne condiziona le modalità di adozione.

*Considerate insieme, le due analisi permettono di distinguere tra valore e sostenibilità: una decisione*

### *Il valore come costruzione dinamica nel tempo*

Il percorso descritto in questo testo mostra come il valore del farmaco non sia un attributo statico, né un giudizio espresso una volta per tutte. Il valore è il risultato di una costruzione dinamica, che evolve nel tempo insieme alla conoscenza disponibile, all'esperienza d'uso e al contesto sanitario.

Nelle fasi iniziali dello sviluppo, il valore è solo potenziale. Le decisioni si basano su ipotesi, modelli e dati preliminari. Con l'avanzare dello sviluppo clinico, il valore diventa più definito, ma resta accompagnato da incertezze. Anche dopo l'introduzione nella pratica clinica, il valore continua a evolvere, man mano che emergono nuove evidenze e che il farmaco viene utilizzato in contesti reali. Questa dinamica richiede un cambiamento di prospettiva. La decisione regolatoria e la decisione di rimborso non rappresentano la fine del percorso, ma tappe intermedie. Il valore può essere confermato, ridimensionato o, in alcuni casi, rivalutato alla luce di nuove informazioni.

In questo senso, la gestione del farmaco non è un atto puntuale, ma un processo continuo. Strumenti come la rivalutazione periodica, la raccolta di dati *real-world* e gli accordi condizionati riflettono la consapevolezza che il valore non è fissato una volta per tutte. Comprendere il valore come costruzione dinamica consente di superare visioni rigide e conflittuali. Non si tratta di stabilire se un farmaco "merita" o meno un certo prezzo, ma di costruire nel tempo una relazione sostenibile tra beneficio, rischio e risorse.

Il sistema regolatorio, l'HTA, la negoziazione del prezzo e la gestione dell'accesso non sono ambiti separati, ma parti di un unico processo decisionale. Un processo che inizia molto prima dell'immissione in commercio e continua lungo tutto il ciclo di vita del farmaco. È questa continuità che consente al sistema sanitario di affrontare l'innovazione in modo responsabile, mantenendo l'equilibrio tra tutela della salute, sostenibilità e progresso scientifico.

## GLOSSARIO

*Nota autore:* il glossario contiene anche inglesismi frequentemente utilizzati nel “gergo” regolatorio. Il termine italiano, è riportato in parentesi e in corsivo. Nei casi in cui non esiste un termine corrispondente in italiano, come per la parola ‘endpoint’, è stato lasciato solo il termine inglese.

**Valutazione** (*assessment*): Processo sistematico di raccolta, analisi e sintesi delle evidenze disponibili su un farmaco (efficacia, sicurezza, qualità di vita, aspetti economici). Riguarda la conoscenza di ciò che si sa e dei suoi limiti.

**Giudizio** (*appraisal*): Fase decisionale successiva all’*assessment*, in cui le evidenze vengono interpretate alla luce delle priorità, dei vincoli e degli obiettivi del sistema sanitario per decidere come utilizzare un farmaco.

**Beneficio clinico:** Miglioramento misurabile delle condizioni di salute del paziente (sopravvivenza, sintomi, qualità di vita). È il punto di partenza per la valutazione del valore, ma non coincide automaticamente con esso.

**Impatto economico** (*Budget impact*): Valutazione dell’impatto economico dell’introduzione di un farmaco sulla spesa complessiva del sistema sanitario in un determinato arco temporale. Misura la sostenibilità nel breve-medio periodo.

**Decisione sotto incertezza:** Condizione tipica del regulatory, in cui le decisioni vengono prese sulla base di informazioni incomplete, gestendo il rischio anziché eliminarlo.

**Endpoint:** Variabile utilizzata negli studi clinici per misurare l’effetto di un trattamento (es. sopravvivenza, biomarcatori, sintomi). La sua rilevanza dipende dalla capacità di riflettere benefici significativi per i pazienti.

**Endpoint surrogato:** Misura indiretta utilizzata al posto di un endpoint clinico finale, ritenuta predittiva del beneficio reale ma associata a un maggiore grado di incertezza.

**Buone pratiche** (*GxP : Good Practices*): Insieme di buone pratiche (es. GMP, GLP, GCP) che garantiscono qualità, tracciabilità e affidabilità dei dati lungo lo sviluppo del farmaco.

**HTA** (*Health Technology Assessment*): Valutazione multidimensionale delle tecnologie sanitarie che integra evidenze cliniche, economiche, organizzative ed etiche a supporto delle decisioni pubbliche.

**ICER** (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*): Indicatore utilizzato nelle valutazioni economiche che esprime il costo aggiuntivo necessario per ottenere un’unità di beneficio in più rispetto a un’alternativa.

**Innovatività:** Caratteristica contestuale di un farmaco che dipende dal grado di risposta a bisogni clinici insoddisfatti e dal valore aggiunto rispetto alle alternative, non solo dalla novità scientifica.

**Linea guida regolatoria:** Documento di orientamento che descrive ciò che è generalmente considerato accettabile dalle autorità regolatorie, lasciando spazio a deviazioni giustificate scientificamente.

**Non clinica:** Insieme degli studi che non possono essere condotti sull'uomo e che servono a rispondere a domande di sicurezza, meccanismo d'azione o distribuzione del farmaco lungo tutto il ciclo di sviluppo.

**Predittività:** Capacità di un modello o di un metodo di anticipare in modo affidabile ciò che accadrà nell'uomo. Non coincide necessariamente con la sofisticazione tecnologica.

**Preclinica:** Studi condotti prima della prima somministrazione del farmaco nell'uomo, finalizzati a giustificare il passaggio alla clinica in condizioni di rischio accettabile.

**Prezzo e rimborso:** Strumenti decisionali attraverso cui il valore del farmaco viene tradotto in una scelta di allocazione delle risorse, tenendo conto di benefici, incertezze e sostenibilità.

**Proof of concept:** Dimostrazione iniziale che un meccanismo d'azione produce un effetto clinicamente interpretabile, particolarmente rilevante nelle terapie avanzate.

**Qualità:** Condizione che rende i dati utilizzabili nel tempo per decisioni responsabili. Non è un adempimento formale, ma una garanzia di interpretabilità e affidabilità.

**Sistema regolatorio (Regulatory):** Ambito che governa lo sviluppo e l'uso del farmaco come scienza della decisione sotto incertezza, integrando conoscenza scientifica e responsabilità pubblica.

**Sostenibilità:** Capacità del sistema sanitario di integrare nuove tecnologie senza compromettere l'equilibrio complessivo delle risorse e delle priorità.

**Terapie avanzate:** Terapie geniche, cellulari o altamente personalizzate che mettono in crisi i modelli standard di sviluppo e richiedono strategie regolatorie adattate.

**Valle della morte:** Fase critica nello sviluppo del farmaco in cui molti programmi falliscono nel passaggio dalla preclinica alla clinica, spesso per problemi di utilizzo e integrazione dei dati più che per mancanza di dati.

**Valore del farmaco:** Relazione dinamica e contestuale tra benefici, rischi, alternative disponibili e risorse del sistema sanitario. Non è una proprietà intrinseca, ma il risultato di un processo decisionale.

**PICO:** Acronimo che identifica una struttura concettuale utilizzata per formulare e organizzare domande cliniche e valutative: *Population* (popolazione target), *Intervention* (intervento), *Comparator* (alternativa di confronto) e *Outcomes* (esiti rilevanti). Nel contesto regolatorio e di valutazione del valore del farmaco, il PICO rappresenta uno strumento utile per strutturare l'*assessment* e rendere confrontabili le evidenze disponibili. Tuttavia, non esaurisce il processo decisionale: il passaggio all'*appraisal* richiede l'integrazione di ulteriori dimensioni, come la sostenibilità economica, le priorità del sistema sanitario e la gestione dell'incertezza.

## Addendum – Glossario esteso di farmacoeconomia e valutazione del farmaco

Questo addendum raccoglie in modo sistematico i principali termini utilizzati nella farmacoeconomia, nell'HTA e nei processi di valutazione regolatoria, con definizioni estese e accessibili. È pensato come complemento al glossario essenziale.

**Accesso** – Possibilità per i pazienti di ricevere un trattamento all'interno del sistema sanitario, alle condizioni stabilite dalle decisioni di prezzo e rimborso.

**Accesso al mercato** – Processo attraverso cui un farmaco, dopo l'autorizzazione, ottiene un prezzo e condizioni di rimborso all'interno del sistema sanitario.

**Analisi costo-beneficio** – Valutazione economica in cui costi e benefici sono entrambi espressi in termini monetari.

**Analisi costo-efficacia** – Analisi che confronta il costo aggiuntivo di un trattamento con il beneficio clinico aggiuntivo rispetto a un'alternativa.

**Analisi costo-utilità** – Forma di analisi costo-efficacia che misura i benefici in termini di qualità e quantità di vita, generalmente tramite QALY.

**Appraisal** – Fase decisionale in cui le evidenze vengono interpretate alla luce delle priorità, dei vincoli e degli obiettivi del sistema sanitario.

**Assessment** – Processo di raccolta, analisi e sintesi delle evidenze cliniche ed economiche disponibili su una tecnologia sanitaria.

**Beneficio clinico** – Miglioramento osservato negli esiti di salute dei pazienti attribuibile a un trattamento.

**Budget impact analysis** – Analisi che stima l'impatto finanziario dell'introduzione di un nuovo trattamento sul bilancio del sistema sanitario.

**Comparatore** – Trattamento di riferimento rispetto al quale viene valutato un nuovo intervento.

**Costo opportunità** – Valore della migliore alternativa a cui si rinuncia quando si impiegano risorse per una determinata scelta.

**Decisione pubblica** – Scelta effettuata da un'istituzione sanitaria che riguarda l'allocazione di risorse collettive.

**Effectiveness** – Beneficio di un trattamento osservato nella pratica clinica reale.

**Efficacia** – Beneficio di un trattamento osservato in condizioni sperimentali controllate.

**Endpoint** – Variabile utilizzata per misurare l'effetto di un trattamento in uno studio clinico.

**Endpoint surrogato** – Misura indiretta utilizzata al posto di un esito clinicamente rilevante.

**Health Technology Assessment (HTA)** – Processo multidimensionale che valuta valore, impatto clinico, economico, organizzativo ed etico di una tecnologia sanitaria.

**ICER** - Rapporto tra il costo aggiuntivo di un trattamento e il beneficio aggiuntivo ottenuto rispetto a un'alternativa.

**Managed entry agreement** - Accordo che regola l'accesso a un farmaco in presenza di incertezza, spesso legato alla raccolta di ulteriori dati.

**Outcome** - Risultato di un intervento sanitario rilevante per i pazienti.

**PICO** - Schema utilizzato per strutturare domande cliniche definendo popolazione, intervento, comparatore ed esiti.

**Prezzo** - Valore economico attribuito a un farmaco nel contesto del sistema sanitario.

**QALY** - Unità di misura che combina durata e qualità della vita.

**Rimborso** - Decisione che stabilisce se e a quali condizioni un farmaco viene finanziato dal sistema sanitario.

**Soglia di accettabilità** - Riferimento utilizzato per interpretare il valore di un ICER, senza valore automatico.

**Sostenibilità** - Capacità del sistema sanitario di mantenere nel tempo l'accesso alle cure con le risorse disponibili.

**Valore** - Risultato di una valutazione integrata di beneficio, bisogno, alternative e impatto sul sistema.

### Che cos'è un QALY (in parole semplici)

Il QALY (*Quality-Adjusted Life Year*, anno di vita aggiustato per la qualità) è un indicatore utilizzato nelle valutazioni economiche per combinare **quanto a lungo** una persona vive e **in che condizioni di salute** vive quel periodo.

L'idea di base è molto semplice: **non tutti gli anni di vita hanno lo stesso "peso"** dal punto di vista della qualità. Un anno vissuto in buona salute non equivale a un anno vissuto con gravi limitazioni.

Nel calcolo dei QALY:

- un anno di vita in **perfetta salute** vale **1 QALY**
- un anno di vita in condizioni di salute peggiori vale meno di 1
- uno stato di salute molto compromesso può avvicinarsi a 0

#### Un esempio intuitivo

una persona vive **1 anno in buona salute** =1 QALY

un'altra persona vive **1 anno con forti limitazioni**, dolore e perdita di autonomia =0,5 QALY

Se un trattamento consente a un paziente di vivere **due anni in condizioni accettabili**, anziché un solo anno in condizioni peggiori, il beneficio può essere espresso come un aumento di QALY.

#### Perché si usano i QALY

I QALY non servono a "dare un prezzo alla vita", ma a:

confrontare trattamenti diversi su basi comuni

tenere conto sia della **quantità** sia della **qualità** della vita rendere più trasparente il confronto tra benefici clinici e risorse impiegate

**Take-home message:** Il QALY è un modo semplice per dire non solo quanto si vive, ma come si vive, e per confrontare in modo trasparente i benefici dei trattamenti.

## Glossario – Miscellanea di termini clinici/terapeutici, di ricerca e di epidemiologia più frequentemente utilizzati nel contesto regolatorio

**Classificazione ATC:** la classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) e' un sistema di classificazione dei farmaci curato dal Nordic Council on Medicines dal WHO/OMS Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology di Uppsala (Svezia). Nel sistema ATC i farmaci sono suddivisi in diversi gruppi in rapporto all'organo bersaglio, al meccanismo di azione e alle caratteristiche chimiche e terapeutiche.

**Compliance del medico (prescrittore):** è intesa come appropriatezza prescrittiva, cioè l'attenersi del prescrittore a eventuali linee guida o altre indicazioni di corretto dosaggio.

**Compliance del paziente:** descrive l'aderenza al dosaggio prescritto al paziente dal medico curante, può essere valutata tramite la RDD dose giornaliera ricevuta.

**CRO (Clinical Research Organization):** solitamente sono società private indipendenti che conducono studi (clinici) dietro contratto con aziende farmaceutiche o agenzie sanitarie governative.

**Dose Giornaliera Definita (Defined Daily Dose):** essa rappresenta l'ipotetica dose media giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto (di 70 kg), con riferimento all'indicazione terapeutica principale.

**Dose Giornaliera Prescritta (Prescribed Daily Dose):** è un indicatore delle intention to treat del prescrittore.

**Dose Giornaliera Ricevuta (Received Daily Dose):** rappresenta la dose media giornaliera ricevuta da (sommministrata a) un paziente in un certo periodo di tempo. La RDD è calcolata dividendo la quantità totale di principio attivo somministrata nel periodo di riferimento per il numero di giorni.

**Drug utilization (studio di):** viene definito, secondo la World Health Organization (WHO), come lo strumento che analizza la commercializzazione, la distribuzione e soprattutto la prescrizione e l'uso dei farmaci in una Società, con particolare attenzione alle conseguenze mediche, sociali ed economiche.

**Effetto placebo:** con tale termine si descrive il caso in cui la somministrazione di sostanze prive di alcun principio attivo possano indurre qualche effetto (positivo o negativo) terapeutico su di un paziente.

**Efficacia clinica (efficacy):** corrisponde all'effetto di un trattamento valutato in condizioni ideali, sperimentali, come negli studi clinici controllati e randomizzati.

**Efficacia nella pratica clinica reale (effectiveness):** il risultato terapeutico conseguito su un insieme di pazienti trattati secondo la prassi clinica ordinaria, risultato che di solito differisce dall'efficacia (efficacy) verificata nei Controlled Clinical Trials.

**Epidemiologia:** studia la frequenza statistica, la distribuzione e i fattori determinanti le malattie nella popolazione.

**Evidence Based Medicine:** la medicina basata sull'evidenza (EBM) costituisce un approccio attraverso il quale prendere decisioni in ambito sanitario utilizzando le evidenze scientifiche disponibili al momento.

**Farmaci da banco (Over The Counter preparations - OTC):** sono tutti quei farmaci che possono essere acquistati senza necessità di una prescrizione del medico.

**Farmacoepidemiologia:** applicazione dei principi dell'epidemiologia allo studio degli effetti e dell'uso dei farmaci nelle popolazioni.

**ICD-9/ICD-10:** l'International Classification of Diseases(ICD), nelle versioni 9 o 10, rappresenta la classificazione internazionale delle malattie, ovvero un sistema di codifica ampiamente utilizzato per indicizzare le diagnosi mediche, per consentire la sistematica registrazione, l'analisi, l'interpretazione e il confronto dei dati riguardanti morbilità e mortalità, raccolti in aree geografiche differenti in tempi diversi.

**Incidenza:** l'incidenza è una variabile epidemiologica corrispondente al numero dei nuovi casi di malattia (ovvero il numero di individui che si sono ammalati) in una popolazione, in un dato intervallo temporale.

**Intervallo di Confidenza:** descrive un intervallo di valori probabili per un dato parametro oggetto di stima statistica.

**Metanalisi:** un processo sistematico per trovare, valutare e combinare i risultati di una serie di dati provenienti da diversi studi scientifici.

**Misura dello stato di salute:** un singolo strumento che viene utilizzato per misurare differenti aspetti della qualità della vita in genere si tratta di questionari validati.

**Outcome:** corrisponde ai risultati degli interventi sanitari. Le misure di outcome possono essere degli endpoint intermedi (o surrogati), come la riduzione di mmHg di pressione arteriosa o i giorni liberi di un episodio di asma, o possono essere endpoint finali, come gli anni di vita guadagnati o i QALY.

**Prevalenza:** è una variabile epidemiologica, corrispondente al numero di persone affette da una particolare malattia in una popolazione in un dato momento o in un dato periodo di tempo.

**Probabilità di accadimento:** probabilità con cui un evento si verifica nella popolazione. È un valore definito nell'intervallo 0-1.

**Profilo di salute:** una misura dello stato di salute che produce punteggi relativi a diverse dimensioni della salute (per esempio benessere fisico, capacità di svolgere il proprio ruolo, salute mentale) usando lo stesso metro di valutazione.

**Qualità della vita (Quality of Life):** una realtà ad ampio spettro, multidimensionale, modificabile con programmi sanitari e corrispondente alla percezione che il soggetto ha della propria condizione di salute.

**Rischio assoluto:** in epidemiologia la riduzione del rischio assoluto rappresenta la differenza tra due rischi assoluti.

**Rischio relativo:** in epidemiologia la riduzione del rischio relativo rappresenta la differenza tra due rischi relativi.

### **Ringraziamenti e crediti**

Il presente volumetto nasce dall'elaborazione dei contenuti presentati nel corso della Winter School ISPOR-SIF tenutosi a Bologna dal 9 all'11 febbraio 2026, dal titolo "Valore e valutazione dei farmaci: prospettive scientifiche ed economiche".

I materiali originali sono stati raccolti e rielaborati dalla Dr.ssa **Rossella Gemma** (Ufficio Stampa SIF). Il testo è stato successivamente organizzato e revisionato dai Professori **Armando Genazzani** e **Giuseppe Cirino** (SIF).

Una revisione critica dei contenuti è stata condotta dai Professori **Andrea Marcellusi** (ISPOR) e **Patrizia Popoli** (SIF), contribuendo a rafforzarne la coerenza scientifica e la rilevanza metodologica.

La redazione finale in forma di volumetto è stata curata dalla Dr.ssa Rossella Gemma ed è stata approvata da SIF e ISPOR.