



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

MANUALE DELLE PROCEDURE HTA

AUTORI:

Cerbo Marina
Amicosante Annamaria Vincenza
Cavallo Antonella
Chiarolla Emilio
Corio Mirella
Gillespie Francesca
Jefferson Thomas Oliver
Lo Scalzo Alessandra
Migliore Antonio
Paone Simona
Perrini Maria Rosaria
Vicari Nicola

Agenzia Nazionale per I servizi sanitari regionali, Area Funzionale Innovazione sperimentazione e sviluppo.

Via Puglie, 23 00187 Roma

Prefazione

Dal 2008 ad oggi Agenas ha prodotto per conto del Ministero della Salute 20 documenti di Health Technology Assessment (HTA) (con altri in stato di finalizzazione e 5 in lavorazione) e 17 rapporti di Horizon Scanning (HS). I documenti di HTA hanno vari tagli tra cui rapporti completi, rapporti rapidi e documenti metodologici. Gli argomenti sono sempre interventi non farmaceutici, che vanno dai diagnostici in vitro, agli impiantabili, ad interventi semplici quali fili di sutura, a grosse apparecchiature quali l'adroterapia o la diagnostica per immagini.

La produzione è prevalentemente in lingua Inglese, la lingua della scienza, ma sempre con sommario in lingua italiana. Nel caso di documenti di adattamento alla realtà italiana di rapporti prodotti in altri paesi la lingua di stesura è sempre la lingua Italiana.

Gli scopi di questo ingente sforzo sono due, collegati fra loro.

Il primo è la produzione di documenti di utilità decisionale al nostro SSN che riguardano sia tecnologie consolidate sia tecnologie in via di sviluppo. Per definizione, i rapporti per essere utili agli operatori e non un mero esercizio accademico devono essere accessibili, imparziali e circostanziati, cioè basati su prove scientifiche solide. Laddove queste prove sono meno solide o assenti del tutto, questo reperto va spiegato e circostanziato. Il secondo scopo, meno immediato ma sempre importante è la introduzione della cultura della valutazione critica delle motivazioni sottese alle diverse scelte in campo sanitario, tanto più necessaria quanto più tali scelte hanno impatto sulla società.

Oltre la mole cospicua e la visibilità, la produzione di HTA dell'Agenas ha un'altra caratteristica: la produzione in rete. Agenas ha difatti creato la Rete Italiana di HTA (RIHTA), composta dagli enti regionali impegnati nella valutazione di tecnologie sanitarie. La collaborazione continua fatto produce effetti reali, non solo con i documenti citati, ma per esempio, con tutti i rapporti in lavorazione frutto originati da segnalazioni della RIHTA, cioè da bisogni di valutazione espressi da uno o più sistemi sanitari regionali e probabilmente di interesse nazionale, e prodotti assieme a quegli enti regionali che manifestano interesse. Ad una dimensione nazionale si aggiunge la dimensione europea, rappresentata dalla rete EUnetHTA, per conto della quale Agenas coordina uno dei due pacchetti di produzione, quella finalizzata all'assessment collaborativo, su base internazionale, di tecnologie di comune interesse degli Stati Membri, usando una metodologia che si sta consolidando (HTA Core Model®) e della quale Agenas ha contribuito allo sviluppo. Dal 2014 tale metodologia, adattata da operatori con esperienza nella collaborazione internazionale, viene sperimentata nel contesto italiano.

Il Manuale ha la funzione di riassumere questa crescente esperienza e competenza, riassumendo i metodi e le procedure seguite finora in maniera trasparente. Tuttavia come i metodi HTA che ne sono riflessi ulteriori versioni saranno necessarie man mano che altre esperienze e sviluppi scientifici si accumuleranno a tutto beneficio del SSN e del destinatario finale: il cittadino.

Roma, dicembre 2014

1. Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità con la risoluzione WHA67.23 del 24 Maggio 2014 esorta gli Stati Membri a considerare la creazione di sistemi nazionali di valutazione indipendente degli interventi sanitari e delle tecnologie, per favorire l'utilizzo sistematico di tali valutazioni a supporto della copertura sanitaria universale e per informare le decisioni politiche. Tra le altre misure promosse vi sono la necessità di individuare le priorità, la selezione, la gestione del sistema di approvvigionamento e l'uso di interventi sanitari e/o tecnologie, nonché la formulazione di sistemi di finanziamento sostenibili per gli interventi previdenziali, la farmaceutica, linee guida per la pratica clinica e protocolli per programmi di salute pubblica.

Nel mondo le organizzazioni che si occupano di valutazione delle tecnologie sanitarie - Health Technology Assessment (HTA) sono circa 55 (Fonte: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* - INAHTA <http://www.inahta.org/>), alcune operano a livello nazionale, altre a livello locale o regionale. Tali organizzazioni hanno missioni e regolamentazioni differenti. A livello europeo il più importante network di HTA, l'European Network for Health Technology Assessment (www.EUnetHTA.eu) vede la partecipazione di circa 50 organizzazioni dei 28 Stati Membri, della Svizzera e della Norvegia.

La Direttiva Europea sull'assistenza transfrontaliera (2011/24/EU) prevede all'articolo 15 la creazione di un network europeo per l'HTA permanente.

Con l'atto di implementazione (2013/329/EU del 26 giugno 2013) della Direttiva Europea da parte della Commissione Europea è stata avviata la istituzione dell' Network europeo per l'HTA (HTAN) con lo scopo di facilitare e supportare lo scambio di informazioni scientifiche tra gli Stati Membri sul tema.

La partecipazione allo HTA Network è su base volontaria e ogni Stato Membro può designare una autorità o agenzia nazionale responsabile per l'HTA; i rappresentanti di ciascuno stato membro possono inoltre individuare un esperto a livello nazionale. I principi guida del network includono la trasparenza, l'obiettività, l'indipendenza degli esperti, la correttezza delle procedure e la trasparenza nel coinvolgimento degli stakeholder, mentre l'obiettivo generale del network è la cooperazione a lungo termine nell'HTA a livello europeo.

A livello più specifico, gli obiettivi dell'HTA Network includono la facilitazione dell'implementazione a livello nazionale dei prodotti sviluppati cooperativamente, la facilitazione dello scambio di informazioni tra agenzie ed istituzioni responsabili per l'HTA e gli enti regolatori nazionali, l'individuazione di vie di finanziamento per l'HTA a livello europeo.

L'atto di implementazione ha individuato inoltre, la struttura dell'HTA Network che prevede due livelli di cooperazione: il livello strategico ed il livello tecnico-scientifico.

Attualmente, il livello tecnico scientifico dell'HTA Network è rappresentato dall'EUnetHTA Joint Action 2 che ricoprirà questo ruolo fino al 30 settembre 2015.

In Italia diversi soggetti sono attivi nel settore a livello di agenzie regionali (Liguria, Emilia Romagna, Abruzzo, Puglia) e di uffici regionali (Veneto, Lombardia, Sicilia, Lazio, Toscana, ecc), inoltre diverse aziende ospedaliere e ospedaliero-universitarie hanno organizzato uffici/gruppi di lavoro/commissioni per l'HTA a livello locale.

INDICE

Prefazione	1
1. Introduzione	4
2. L'attività HTA dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali	6
2.1 Basi normative	6
2.2 Le collaborazioni nazionali.....	7
2.3 Le collaborazioni internazionali	7
2.4 Le attività di ricerca.....	9
3. Metodi	12
3.1 L'individuazione del bisogno valutativo	12
3.1.1 <i>Identificazione/Segnalazione delle tecnologie da sottoporre a valutazione</i>	12
3.1.2 <i>Prioritarizzazione delle tecnologie da sottoporre a valutazione</i>	13
3.2. I prodotti HTA di Agenas	14
3.2.1 <i>Full HTA report</i>	14
3.2.2 <i>Rapid HTA report</i>	16
3.2.3 <i>Horizon Scanning report</i>	17
3.2.4 <i>Adapted HTA report</i>	19
3.3 Il processo di produzione di una valutazione HTA	20
3.3.1 <i>La scelta del tipo di prodotti HTA</i>	20
3.3.2 <i>Il protocollo di ricerca HTA</i>	23
3.3.3 <i>La ricerca e l'analisi delle prove</i>	23
3.3.3.1 <i>Le ricerche bibliografiche</i>	24
3.3.3.2 <i>La valutazione della qualità delle prove</i>	26
3.3.3.3 <i>La Revisione sistematica delle prove</i>	27
3.3.3.4 <i>La Revisione sistematica di studi di efficacia e sicurezza</i>	27
3.3.3.5 <i>La Revisione sistematica di studi economici</i>	29
3.3.3.6 <i>La Revisione sistematica di studi che valutano l'impatto sul paziente</i>	31
3.3.4 <i>La raccolta di dati di contesto</i>	32
3.3.4.1 <i>Le indagini ad hoc per la valutazione economica ed organizzativa</i>	33
3.3.4.2 <i>Le indagini ad hoc per la valutazione dell'impatto sui pazienti</i>	33
3.4 <i>La Revisione esterna dei prodotti HTA</i>	34
3.5 <i>La consultazione pubblica sui prodotti HTA</i>	34
4. Organizzazione del lavoro	34
4.1 Coinvolgimento degli Stakeholder	35
4.2 Conflitto di interesse	37
5. Bibliografia	38

2. L'attività HTA dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

2.1 Basi normative

La valutazione delle tecnologie sanitarie - (HTA) - è uno strumento per supportare i diversi livelli di governo del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nell'applicazione dei principi espressi all'articolo 1 del D.Lgs. 502/92 e s.m.i. riguardanti, in particolare, *l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, nonché l'economicità nell'impiego delle risorse*, consentendo di supportare con evidenze scientifiche le decisioni su *“i servizi e le prestazioni sanitarie che presentano, per specifiche condizioni cliniche o di rischio, evidenze scientifiche di un significativo beneficio in termini di salute, a livello individuale o collettivo, a fronte delle risorse impiegate”* da porre a carico del SSN.

Il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 (D.P.R. 7/4/2006) esplicita tra le “Strategie di sistema” il ruolo dell'HTA nel supporto ai diversi livelli decisionali del SSN attribuendo un ruolo di coordinamento delle attività di valutazione agli organi tecnici centrali del SSN quali l'Istituto Superiore di Sanità e **l'Agenzia nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)**.

La Legge 27 dicembre 2006, n. 296 prevede che il Ministero della salute, avvalendosi della Commissione unica sui dispositivi medici e della collaborazione istituzionale dell'Istituto superiore di sanità e dell'**Agenas**, promuova la realizzazione, sulla base di una programmazione annuale, di studi sull'appropriatezza dell'impiego di specifiche tipologie di dispositivi medici, anche mediante comparazione dei costi rispetto ad ipotesi alternative.

La deliberazione della Conferenza unificata del 30 settembre 2007 recante gli indirizzi per l'attività dell'Agenzia, ai sensi dell'art.9, comma 2, lettera g) del D.Lgs.28 agosto 1997 n.281 affida ad Agenas il compito di supportare le Regioni nella promozione di “attività stabili, a livello regionale e locale, di programmazione e valutazione dell'introduzione e gestione delle innovazioni tecnologiche (HTA) e di diffondere in ambito regionale i risultati degli studi e delle valutazioni effettuate a livello centrale, favorendo l'adozione, da parte delle Regioni e, per il tramite di queste, delle Aziende sanitarie, di comportamenti coerenti con tali risultati.

Il **Patto per la salute 2014-2016** prevede all'articolo 26 la “Creazione di un modello istituzionale di HTA dei dispositivi medici” al fine di promuovere l'uso appropriato di dispositivi costo-efficaci. In particolare, ad **Agenas** è affidato il coordinamento del Programma Nazionale HTA dei dispositivi medici, “fondato sulla creazione di una rete nazionale di collaborazione tra Regioni per la definizione e l'utilizzo di strumenti per il governo dei dispositivi medici e dell'HTA” .

Tale previsione si inquadra nell'ambito più ampio degli interventi strutturali e di monitoraggio volti a garantire efficacia, efficienza e qualità dei servizi sanitari (PdS art.12, comma 7, art.28; **Intesa rep. Atti n.98/CSR 5/8/2014, Allegato 1, par.5.3 “Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera**) che vedono **Agenas** impegnata su diversi fronti.

2.2 Le collaborazioni nazionali

Dal 2007, a seguito delle disposizioni della Legge finanziaria citata (L. 296/2006), è iniziata la collaborazione con il Ministero della Salute – Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (DGFDM) basata su accordi annuali per la produzione di documenti di HTA e di Horizon Scanning riguardanti dispositivi medici.

Nell'ambito di tali accordi sono state, inoltre, sviluppate metodologie riguardanti diversi aspetti del Health Technology Assessment e del sistema di Horizon scanning (COTE - Centro di Osservazione delle tecnologie emergenti).

I report HTA sui dispositivi medici vengono sottoposti a consultazione pubblica sul sito del Ministero della Salute per un periodo di 60 gg.. Le osservazioni raccolte dal Ministero vengono esaminate e, se necessario, vengono apportate modifiche e/o integrazioni al testo dei report. Il testo definitivo, corredato di una scheda che illustra le motivazioni dell'accoglimento o meno delle modifiche e/o integrazioni proposte, viene quindi inoltrato al Ministero della salute per la pubblicazione definitiva. I report definitivi sono quindi pubblicati sul sito Agenas.

Con un Accordo di Collaborazione, ai sensi dell'art.15 della legge 241/90 siglato in Conferenza Stato-Regioni rep. 10/022/CR6d/C7 del 11/2/2010, è stata istituita la **RIHTA (Rete Italiana per l'HTA)** il cui obiettivo è di lavorare in rete allo scopo di evitare duplicazioni e mettere in comune il know how.

2.3 Le collaborazioni internazionali

Allo scopo di condividere metodi e valutazioni anche a livello internazionale, l'Agenzia ha aderito a diversi network:

EuroScan, INAHTA, HTAi (società scientifica internazionale di HTA). Inoltre, dal 2005 l'Agenzia partecipa al network EUnetHTA.

- *EuroScan International Network* (<http://euroscan.org.uk/>):

è una rete internazionale di agenzie pubbliche e no-profit finalizzata alla condivisione di informazioni sui farmaci, dispositivi, procedure e programmi emergenti che potrebbero avere un impatto rilevante sul settore sanitario.

Le attività di identificazione e valutazione di tecnologie nuove ed emergenti, finalizzate alla produzione di documenti informativi di supporto decisionale, vengono raggruppate sotto il termine Horizon Scanning (HS) o Allerta Precoce (dall'inglese *Early Alert and Awareness - EAA*). Essere un membro di *EuroScan International Network* offre ad Agenas la possibilità di condividere e migliorare i metodi sviluppati per l'identificazione e la valutazione precoce delle tecnologie nuove ed emergenti e permette un continuo aggiornamento sulle attività di valutazione che si svolgono in parallelo presso le altre agenzie. La partecipazione alle attività formative e divulgative di EuroScan International Network consente inoltre ad Agenas di promuovere lo sviluppo di sistemi e programmi di allerta precoce presso le Regioni italiane e sensibilizzare la comunità scientifica sulla loro utilità;

- **INAHTA** (www.inahta.org/):

è un'organizzazione no-profit che riunisce 55 agenzie provenienti da 32 paesi nel mondo. Tutti i membri di INAHTA sono organizzazioni senza scopo di lucro impegnate in attività di HTA e collegati per la massima parte a governi regionali o nazionali. Lo scopo di INAHTA è quello di fornire un forum per l'identificazione e il perseguimento di interessi comuni alle agenzie di valutazione delle tecnologie sanitarie. I meeting annuali e le diverse iniziative promosse da INAHTA permettono ad Agenas di seguire da vicino gli avvenimenti sulla scena HTA a livello globale;

- **HTAi** (www.htai.org/):

è una società scientifica di livello internazionale che si occupa di temi legati all'HTA mettendo in collegamento tutti i professionisti che lavorano in questo settore presso istituzioni accademiche, strutture sanitarie, industria, volontariato o enti governativi. HTAi si pone come comunità a sostegno e promozione dello sviluppo, della comunicazione, della comprensione e dell'utilizzo dell'HTA in tutto il mondo, come mezzo per la promozione e l'introduzione di innovazioni efficaci e per l'ottimale utilizzo delle risorse in sanità. Agenas partecipa attivamente ai meeting annuali, presentando i risultati delle attività di ricerca e segue da vicino i diversi *Interest Sub-Groups (ISG)*, gruppi multidisciplinari concentrati sull'approfondimento di tematiche considerate di alta rilevanza (ad es. *Conditional Coverage/Access with Evidence Development, Disinvestment, HTA-Regulatory Interactions, Patient and citizen involvement*);

- **EUnetHTA** (www.eunethta.eu/):

Il Network EUnetHTA trova la sua origine in un progetto di ricerca europeo finanziato nell'ambito del Programma sanitario della Commissione Europea a partire dal 2005, finalizzato alla ricerca di metodi e strumenti di collaborazione internazionale in HTA. Successivamente, il network di istituzioni creato con il progetto, ha proposto la partecipazione alla prima Joint Action sull'HTA, nota come EUnetHTA Joint Action 1, che è stata finanziata dalla Commissione europea. La EUnetHTA Joint Action 1 (2010-2012) ha visto la partecipazione di 35 organizzazioni governative da 24 stati membri, più Norvegia e Croazia, oltre a un largo numero di agenzie e organizzazioni no-profit che producono o sono coinvolte nei processi di HTA.

L'obiettivo principale della prima Joint Action EUnetHTA è stato quello di mettere in pratica una collaborazione Europea efficace e sostenibile che potesse portare un valore aggiunto a livello europeo, nazionale e locale, superando le barriere che di fatto impedivano la collaborazione fra gli stakeholder coinvolti nei processi di HTA.

Nel 2012, prima della conclusione ufficiale, il gruppo di agenzie e istituzioni che avevano dato vita alla prima Joint Action EUnetHTA ha avviato la seconda Joint Action (EUnetHTA Joint Action 2, 2012-2015) con l'obiettivo generale di rafforzare l'applicazione pratica degli strumenti e degli approcci alla collaborazione transfrontaliera in questo settore.

Lo scopo di questa seconda Joint Action (JA2) è di portare la collaborazione ad un livello superiore, con il risultato di permettere ai Paesi Membri di stabilire e migliorare l'HTA in Europa, tramite lo sviluppo di una strategia generale e di principi guida per un network europeo dell'HTA sostenibile.

L'EUnetHTA Joint Action 2 è composta da circa 50 organizzazioni governative di 28 paesi europei più Norvegia e Svizzera, oltre a un gran numero di agenzie regionali e organizzazioni no-profit che si

occupano, a vari livelli e con diversi approcci, di Health Technology Assessment. In particolare, gli obiettivi di EUnetHTA sono: sostenere la produzione efficiente e l'uso di HTA in tutti i paesi Europei; fornire alle istituzioni che si occupano di HTA una piattaforma indipendente su base scientifica per scambiare e sviluppare l'informazione e la metodologia HTA; fornire un punto di accesso per la comunicazione con le parti interessate al fine di promuovere la trasparenza, l'obiettività, l'indipendenza delle valutazioni, la correttezza delle procedure ed adeguate consultazioni delle parti interessate; sviluppare alleanze con il settore della ricerca a sostegno di una base di conoscenze più forte e più ampia per l'HTA, utilizzando le migliori competenze scientifiche disponibili.

Agenas partecipa all'EUnetHTA network dal 2005 ed ha assunto nella prima Joint Action il ruolo di Co-Coordinatore (Co-Leader-insieme all'Agenzia finlandese THL) di un work package finalizzato alla sperimentazione della valutazione collaborativa internazionale di tecnologie di comune interesse di diversi stati membri, utilizzando gli strumenti sviluppati dal network (HTA Core Model). Nella seconda Joint Action l'Agenzia coordina (Leader) di work package finalizzato alla produzione, in collaborazione internazionale, di "Comprehensive Core HTA" riguardanti prevalentemente dispositivi medici, ovvero di informazioni HTA non dipendenti dal contesto (core) utilizzabili da ciascun paese per la produzione di rapporti di HTA nazionali.

La partecipazione al Network europeo consente ad Agenas di condividere informazioni e metodi trasferibili nel contesto nazionale.

2.4 Le attività di ricerca

Diversi progetti di ricerca hanno accompagnato, nel corso degli ultimi dieci anni, lo sviluppo degli strumenti utili a condurre HTA ed a collaborare in rete con i diversi soggetti coinvolti.

Il progetto di ricerca finalizzata 2006 "Messa a punto dei sistemi di valutazione controllata dell'introduzione di nuove tecnologie e di stime del loro fabbisogno" si inserisce nell'ambito del Programma Strategico "Diagnostica ad elevata complessità e tecnologie per il monitoraggio di pazienti con patologie croniche". Il progetto, di cui l'Agenzia è stata capofila, ha consentito, attraverso la diffusione delle conoscenze circa le attività di HTA condotte nelle diverse realtà, di favorire lo sviluppo della valutazione sistematica delle tecnologie nelle regioni e nelle aziende del Servizio sanitario nazionale. A tal fine si è voluto promuovere l'adozione di metodologie basate su principi condivisi, indispensabili a rendere fruibili i risultati delle valutazioni tra le regioni e le aziende del SSN. Inoltre, ha consentito l'elaborazione di una metodologia per la valutazione sistematica dell'impatto di tecnologie.

Il progetto di ricerca corrente 2006 "Diffusione delle principali tecnologie biomediche nelle aziende sanitarie" ha svolto un'analisi inerente agli aspetti dell'organizzazione e del funzionamento delle aziende sanitarie che riveste una prioritaria importanza per gli interventi di riorganizzazione e recupero di efficienza del SSN. In tale ambito si colloca, in particolare, la conoscenza della diffusione e dell'uso delle principali apparecchiature biomediche nel territorio nazionale, nonché delle modalità di acquisizione e utilizzo delle tecnologie più innovative e di maggior impatto. L'esame comparativo di tali

aspetti ha costituito un elemento per la valutazione dei rendimenti dei servizi resi ai cittadini, nonché del livello di innovazione introdotto nel SSN per la loro garanzia, a fronte delle risorse impegnate.

Il progetto di ricerca finalizzata 2007 "Application of HTA methods to the assessment of innovations in oncology: production of training packages for regional and local NHS units" si inserisce nell'ambito del Programma Integrato Oncologico "Come coniugare innovazione e appropriatezza nell'assistenza al paziente oncologico", coordinato dalla Regione Emilia Romagna.

Obiettivo principale del progetto è stato quello di diffondere e sensibilizzare sulle metodologie dell'HTA con particolare riguardo alla loro applicabilità all'area oncologica, cercando di colmare il divario tra il mondo delle valutazioni, prodotte utilizzando gli strumenti dell'Health Technology Assessment, e i potenziali utilizzatori (a livello clinico e a livello politico) dei risultati che l'HTA genera.

Con il progetto di ricerca finalizzata 2007 "Hr&i Transfer" (Analisi e sviluppo di un sistema di relazioni per l'utilizzo integrato delle evidenze scientifiche come base per l'innovazione dei servizi sanitari) è stata disegnata e messa a punto una rete per comunicare, coordinare ed implementare la produzione e la disseminazione di evidenze scientifiche e prodotti HTA attraverso la creazione di un Ambiente di Collaborazione (<http://hta.agenas.it/ambientecollaborazione/>). L'ambiente di collaborazione è stato sviluppato quale strumento per la collaborazione nell'ambito del network della Rete Italiana per l'HTA (RIHTA) per segnalare e condividere i propri progetti di HTA o HTA-like, fornendo informazioni a carattere generale, e quindi non di natura qualitativa, riguardo gli studi inclusi nella banca dati. Allo stesso tempo la possibilità di consultazione del database rappresenta una delle principali opportunità di cui può fruire la comunità scientifica: medici, sia clinici che ricercatori, decisori della sanità e policy makers, o amministratori.

Il progetto di ricerca corrente 2007 "Centro di osservazione sulle tecnologie biomediche emergenti COTE" ha realizzato una funzione di Horizon Scanning adattata al contesto italiano, rispondendo all'esigenza d'identificare le tecnologie (terapeutiche, diagnostiche, prognostiche, riabilitative, preventive e organizzative) che nel giro di 3-5 anni avranno un impatto sul SSN in termini di efficacia, sicurezza, organizzazione e spesa. Tale funzione, orientata allo sviluppo delle capacità valutative e decisionali a livello regionale e aziendale, ha dato la possibilità di implementare le attività d'identificazione delle tecnologie emergenti, di definizione delle priorità di valutazione e di valutazione stessa.

Grazie a questo progetto è stabile una rete di osservazione delle tecnologie nuove, in via di sviluppo e delle applicazioni di tecnologie emergenti, che è in grado di fornire a tutti i livelli di governo del SSN informazioni utili a supportare l'introduzione nel sistema delle innovazioni tecnologiche efficaci.

Il progetto di ricerca corrente 2008 "Sviluppo e miglioramento di sistemi di valutazione di tecnologie biomediche" è stato mirato a sviluppare le attività di valutazione delle tecnologie biomediche, fondendo modelli di buona pratica per supportare attività e migliorare le capacità valutative e le conoscenze, in particolare nel campo delle tecnologie emergenti e delle nuove tecnologie sviluppate per la riduzione del rischio clinico. Il progetto si è posto in continuità con l'iniziativa avviata nell'ambito

del programma di ricerca 2007 relativa all'allestimento del Centro di osservazione sulle tecnologie biomediche emergenti (COTE). Il progetto si è articolato su due linee di ricerca principali:

- ricerca e diffusione di modelli di buona pratica per la valutazione di tecnologie biomediche emergenti;
- valutazione di tecnologie sviluppate per la riduzione del rischio clinico.

Il progetto di ricerca finalizzata 2009 "Methods for investments/disinvestments and distribution of health technologies in Italian Regions (MIDDIR)", in corso, intende sviluppare un approccio sistematico e integrato per identificare tecnologie sanitarie obsolete e per pianificare la distribuzione di specifiche nuove tecnologie in aree definite. Questo approccio intende supportare i decisori nella gestione degli investimenti in nuove tecnologie e dei disinvestimenti di quelle obsolete, sulla base delle evidenze e con una metodologia strutturata che tenga conto della disponibilità delle risorse, dei bisogni della popolazione, dell'innovazione del sistema sanitario e delle pratiche cliniche e organizzative locali. Le Organizzazioni partecipanti al Progetto contribuiranno allo sviluppo della metodologia e all'impiego nei differenti contesti regionali relativamente alle seguenti tecnologie sanitarie:

- Programma di screening, in particolare il test HPV nello screening primario;
- Imaging e altre tecnologie diagnostiche;
- Procedure: interventi medici e specifiche applicazioni di telemedicina o teleassistenza.

3. Metodi

In questa sezione vengono illustrati i metodi in uso e in via di sviluppo adottati da Agenas e dalla RIHTA nella produzione collaborativa di documenti HTA. L'illustrazione è svolta, per quanto concerne le diverse fasi dell'assessment, secondo la sequenza delle attività del processo di valutazione come riportato da Busse (1), adattata al contesto italiano.

Il processo di produzione di qualsiasi valutazione, inizia con la identificazione della tecnologia sanitaria oggetto della valutazione. La fase di identificazione può essere più o meno complessa, in dipendenza dell'esigenza manifestata dal/i decisore/i. Infatti, il bisogno di valutazione può essere manifestato in forma generica o molto articolata, lo specifico bisogno, infatti, può nascere a diversi livelli e può riguardare differenti categorie di tecnologie, ciò richiede approfondimenti successivi per identificare con precisione l'oggetto della valutazione.

3.1 L'individuazione del bisogno valutativo

Nel corso del tempo, tenendo conto del contesto normativo e degli accordi con il Ministero della Salute (cfr. par.2.2) e delle risultanze dei progetti di ricerca menzionati, Agenas ha sviluppato metodologie volte alla identificazione e alla raccolta di segnalazioni da parte dei diversi attori del SSN delle tecnologie da sottoporre a valutazione, di seguito illustrate.

3.1.1 Identificazione/Segnalazione delle tecnologie da sottoporre a valutazione

L'identificazione delle tecnologie da sottoporre a valutazione avviene secondo diverse modalità:

A) Analisi dei Flussi informativi: effettuata dal team Agenas mediante la consultazione, elaborazione ed analisi dei dati contenuti nel sistema informativo ministeriale NSIS, in particolare del Flusso informativo consumi dei dispositivi medici, che consente di individuare i dispositivi che assorbono la maggiore spesa e la variabilità di utilizzo delle diverse tipologie.

Inoltre, vengono monitorati i provvedimenti regionali relativi alla remunerazione extra-tariffraria di prestazioni di ricovero e specialistiche, basata sull'utilizzo di nuove tecnologie ad alto costo.

Queste analisi consentono ad Agenas di avere un quadro riassuntivo delle tecnologie meritevoli di valutazione (per spesa, variabilità di utilizzo, variabilità di diffusione, ecc.) utilizzabile in fase di prioritizzazione.

B) Sistema di notifica Web: è stato predisposto un sistema per la segnalazione delle tecnologie per le quali i diversi soggetti coinvolti (Ministero, Regioni, operatori, industrie, aziende sanitarie, società scientifiche, privati) manifestano esigenze di valutazione. E' allo studio la possibilità di adottare uno standard di dossier condiviso a livello europeo per la segnalazione di nuovi dispositivi medici. Al sistema via web è associata una **call semestrale** alle Regioni della RIHTA per la segnalazione delle tecnologie emergenti.

C) Altre istanze di valutazione formali, non inoltrate via web, provenienti da enti pubblici (es. Centro Nazionale Trapianti)

D) Tecnologie coinvolte in anomalie segnalate dal sistema di allerta di cui all'art. 12, c.7 del Patto (es. trend consumi dm di nuova registrazione/consumi dm registrati negli anni precedenti in aree critiche quali cardiovascolare, neurochirurgica, ortopedica).

Le segnalazioni vengono filtrate in base a criteri generali, quali:

- la completezza delle informazioni pervenute;
- la verifica di eventuali valutazioni recenti già pubblicate o in corso di pubblicazione.

Nel caso di tecnologie emergenti segnalate dalla RIHTA, un ulteriore criterio riguarda l'innovatività (la tecnologia è nuova e/o innovativa, anno di *marcatura CE*, se già avvenuta).

3.1.2 Prioritarizzazione delle tecnologie da sottoporre a valutazione

Le tecnologie utilizzate nel SSN e quelle delle quali viene proposto l'utilizzo sono numerosissime e, data l'impossibilità di valutarle tutte, è stato ideato un processo di prioritarizzazione con l'obiettivo di selezionare quelle che necessitano maggiormente di valutazione.

L'utilizzo di criteri di prioritarizzazione per selezionare le tecnologie sanitarie da sottoporre a valutazione è diffuso a livello internazionale. Diversi sono i criteri adottati nei diversi paesi in relazione sia alla collocazione della valutazione nei processi decisionali (finalità), sia al valore che viene dato ai diversi aspetti delle tecnologie (2).

L'individuazione di criteri di prioritarizzazione e di eventuali soglie per l'*assessment* nasce dall'esigenza di sistematizzare, per quanto possibile, il percorso di valutazione delle tecnologie, che ha inizio dal bisogno espresso di valutazione, in qualsiasi ambito, e si conclude nella fase di valutazione vera e propria.

I criteri presi in considerazione da Agenas riguardano aspetti clinico epidemiologici (*burden of disease*), i benefici terapeutici, i benefici per il paziente, la presenza di alternative, il profilo di costo-efficacia, l'impatto sulla salute pubblica, l'innovatività, l'equità.

A tali criteri in taluni contesti è associato un sistema di pesatura in relazione alle esigenze espresse dai decisori.

La lista delle tecnologie che risulta dal sistema di identificazione/segnalazione (cfr. par 3.1.1), per quanto riguarda i dispositivi medici, viene sottoposta a prioritarizzazione secondo i criteri di priorità sottoposti ed approvati dalla Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD) del Ministero della salute, in data 1.08.2007, e di seguito riportati:

Criterio epidemiologico: l'abilità della tecnologia in questione di contribuire ad una gestione clinico-organizzativa adeguata di un problema sanitario importante definito come peso della malattia, o della situazione sanitaria, misurato in base all'incidenza della stessa o delle sue complicanze (morbilità e mortalità), alla disponibilità di interventi efficaci ed, infine, all'incertezza documentata da ampia variabilità clinica.

Criterio della domanda: interesse immediato alla tecnologia da parte degli utenti, del governo della sanità, dell'opinione pubblica, delle associazioni dei malati e di singoli pazienti, in quanto di presunta rilevanza in un futuro a medio termine per la gestione clinico-organizzativa adeguata di un problema sanitario importante.

Criterio della disponibilità e qualità di prove di efficacia semplice o di costo-efficacia: inteso come la disponibilità di prove scientifiche di qualità che la tecnologia in questione possa contribuire ad una gestione clinico-organizzativa adeguata del problema sanitario di riferimento.

Criterio economico-organizzativo: inteso come l'abilità della tecnologia in questione di produrre più salute, a parità di risorse impiegate, o contribuire ad una gestione clinico-organizzativa più adeguata di un problema sanitario importante rispetto alle alternative correnti (ed in certi casi anche future).

Tali criteri, inizialmente applicati nell'ambito degli accordi Agenas - Ministero della salute, sono stati, successivamente alla scadenza della CUD, adottati dal Comitato di prioritizzazione, previsto dall'Allegato tecnico agli accordi con il Ministero della salute, composto da rappresentanti del Ministero (DGFD), Regioni ed Agenas, sulla base di documentazione tecnica fornita dall'Agenas.

3.2. I prodotti HTA di Agenas

Agenas produce diversi tipi di documenti, che variano per obiettivo, formato, tempi di produzione e grado di complessità.

La seguente tabella riassume le caratteristiche salienti di ciascun prodotto:

Prodotto	Tempi di produzione	Grado di complessità*	Lingua
Full HTA Report	12 mesi	Alto	Inglese (con sintesi in italiano)
Rapid HTA report	6 mesi	Medio	Inglese (con sintesi in italiano)
Adapted HTA report	6-8 mesi	Medio	Italiano
Horizon Scanning report	2-3 mesi	Basso	Inglese e Italiano

**caratteristiche della popolazione target, numerosità di domini, numerosità di studi, estensione temporale della ricerca delle prove*

3.2.1 Full HTA report

I full HTA sono report all'interno dei quali sono analizzate un numero quanto più ampio possibile di dimensioni di impatto della tecnologia. Le definizioni nazionali ed internazionali di HTA prevedono infatti 9 dimensioni di impatto, o domini, da indagare quando si valuta una tecnologia (3,4). Una valutazione completa si articola nella descrizione della tecnologia e del suo uso, nell'analisi della efficacia, sicurezza e dell'impatto economico ed organizzativo, nonché dei risvolti che l'utilizzo della tecnologia ha, o potrebbe avere, sul paziente e sulla società, anche da un punto di vista sociale, etico e legale.

La scelta di Agenas di produrre un'analisi multidimensionale dipende: dal tempo a disposizione del gruppo di ricerca, dalle risorse disponibili, dal tipo di tecnologia. Per queste ragioni, non sempre è possibile affrontare tutte le dimensioni, anche nel caso di un full HTA report.

Le dimensioni tipicamente trattate in un Full HTA report da Agenas sono:

- Problema di salute, inquadramento clinico;
- Descrizione della tecnologia e delle alternative (comparatori);
- Utilizzo corrente della tecnologia, presso le strutture del Ssn;
- Analisi dell'efficacia clinica;
- Analisi della sicurezza;
- Analisi del punto di vista del paziente;
- Analisi organizzativa;
- Analisi degli aspetti economici legati all'utilizzo della tecnologia.

Problema di salute: questo dominio descrive la/le patologie cui la tecnologia si collega e la relativa epidemiologia.

Descrizione della tecnologia e delle alternative (comparatori): individua (anche attraverso la consultazione dell'RDM) e descrive tutti i dettagli tecnici relativi alla tecnologia in esame e delle alternative disponibili sul mercato italiano, principi di funzionamento, descrizione delle componenti, descrizione del setting di utilizzo, descrizione dell'utilizzo della tecnologia in ambito clinico, aspetti regolatori, certificazioni e approvazioni.

Utilizzo corrente della tecnologia presso le strutture del Ssn: riporta le stime di utilizzo e diffusione della tecnologia ricavate attraverso l'analisi di banche dati nazionali o attraverso specifiche survey.

Analisi dell'efficacia clinica: viene effettuata secondo la metodologia adottata per le revisioni sistematiche (5). L'analisi riporta le evidenze di efficacia clinica disponibili sulla tecnologia in esame. Le ricerche vengono solitamente effettuate interrogando tre banche dati (Embase, MEDLINE, The Cochrane Library). Al fine di individuare report di HTA prodotti da altre agenzie, viene altresì consultata la banca dati CRD dell'Università di York ed i database EUnetHTA, ai quali Agenas ha accesso riservato. Vengono inizialmente identificati e reperiti, in full-text, gli studi secondari (revisioni sistematiche o documenti di HTA) e, qualora necessario, la base di evidenza viene aggiornata con gli ultimi studi disponibili. Nel caso non siano disponibili studi secondari si procede all'analisi dell'evidenza degli studi primari. In questo caso generalmente vengono inclusi gli studi clinici comparativi, su soggetti umani, pubblicati in lingua inglese, in un intervallo temporale ben definito (di solito, dalle prime esperienze di utilizzo della tecnologia in ambito clinico). Viene inoltre consultata la banca dati dei trial clinici statunitense (www.clinicaltrials.gov) per riportare informazioni relative ai trial, in essa registrati, conclusi ed in corso.

Analisi della sicurezza: effettuata insieme all'analisi dell'efficacia clinica. Vengono prese in considerazione tutte le complicanze, pre-, intra- e post-procedurali, riportate negli studi clinici analizzati e vengono sintetizzate per descrivere un profilo di sicurezza.

Analisi del punto di vista del paziente: in questo ambito di analisi ci si focalizza sul punto di vista dei pazienti (e/o loro familiari/informal carers) come individui singoli e soggetti sociali, per valutare l'accettabilità e l'impatto della tecnologia sulla vita quotidiana, la compliance del soggetto, le sue aspettative e punti di vista etc.. Da un punto di vista metodologico viene effettuata una revisione degli studi, qualitativi o quantitativi, reperiti in letteratura relativi alla qualità della vita ed al punto di vista dei pazienti. Le ricerche vengono solitamente effettuate sulle banche dati tradizionali (vedi sopra per la dimensioni di efficacia/sicurezza). Data la scarsità di studi, tipica di questo dominio, e data la stretta

correlazione con il contesto culturale e valoriale del Paese (*context specificity*), è possibile procedere alla ricerca di informazioni primarie di contesto tramite ricerche/percorsi di tipo qualitativo.

Analisi degli aspetti organizzativi: questo dominio analizza le modalità organizzative correlate all'uso e alla fruizione della tecnologia, e le risorse necessarie da attivare per le singole procedure. I full HTA report di Agenas di solito non includono un capitolo specifico per questa dimensione, ma essa viene comunque ampiamente trattata. Poiché la dimensione organizzativa ha una natura molto legata al contesto, ospedaliero o territoriale, si è dunque scelto di affrontarla con una raccolta di dati primari (vedi par.3.3.4) ottenuti con invio di questionari strutturati alle unità che risultano utilizzare la tecnologia e/o utilizzando dati amministrativi.

Analisi degli aspetti economici legati all'utilizzo della tecnologia: consiste nella revisione sistematica degli studi economici che riportano l'utilizzo della tecnologia in esame. A questa si accompagna l'analisi economica dell'utilizzo della tecnologia nell'ambito del SSN, basata sui dati derivanti dalla revisione sistematica e/o da studi primari, che viene effettuata qualora siano stati reperiti dati sufficientemente dettagliati di efficacia.

3.2.2 Rapid HTA report

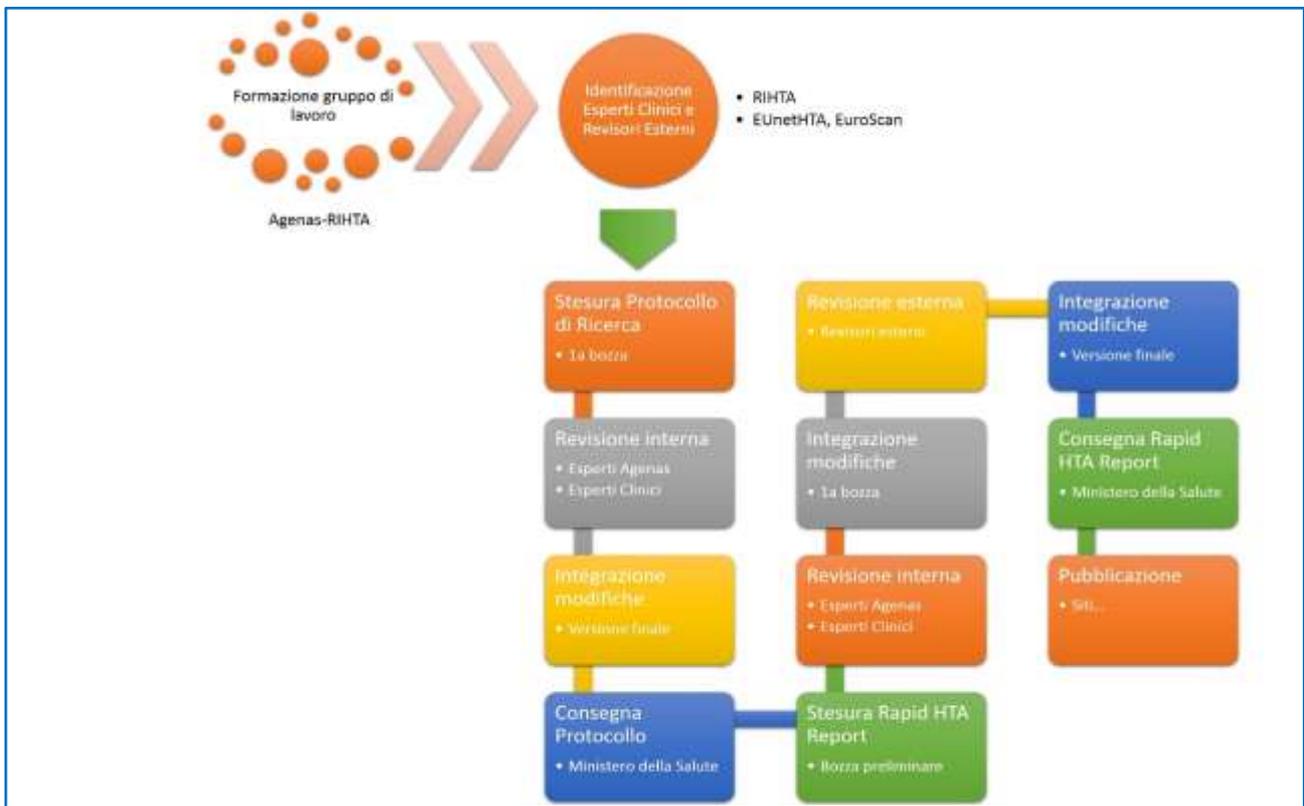
Il concetto di "rapid assessment" di una tecnologia sanitaria, anche se non particolarmente recente, si sta progressivamente affermando. Il rationale teorico per effettuare una valutazione rapida consiste principalmente nel risparmio di risorse impiegate nella valutazione e nella possibilità di inserire i risultati della valutazione nel processo decisionale con maggiore tempestività. I rapid report contengono minori informazioni rispetto ai full HTA, ma sono utili a rispondere tempestivamente a specifiche domande. A partire dal 2012, in virtù del V Accordo di Collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute, Agenas è impegnata nella produzione di rapid HTA report su specifiche tecnologie sanitarie. Rispetto ai full HTA report, i rapid HTA report sono caratterizzati da un minor numero di dimensioni di indagine (domini) e da una maggiore specificità dei quesiti di ricerca. La tecnologia oggetto di un rapid HTA report può essere anche una tecnologia nelle sue prime fasi di diffusione o una tecnologia per la quale si verifica o si teme un utilizzo/livello di diffusione improprio e sulla quale si vuole esprimere una raccomandazione in tempi rapidi. A differenza dei full HTA report, i rapid HTA report non prevedono la raccolta diretta di dati (fase caratterizzata da tempi relativamente lunghi).

Secondo l'esperienza Agenas, un rapid HTA report può essere sviluppato attorno alle seguenti dimensioni di indagine già descritte:

- Problema clinico;
- Descrizione della tecnologia;
- Utilizzo corrente della tecnologia presso le strutture del SSN;
- Analisi dell'efficacia clinica;
- Analisi della sicurezza;
- Analisi degli aspetti economici legati all'utilizzo della tecnologia.

Di seguito è illustrato il workflow tipico di produzione di un rapid HTA report.

Figura : Tipico workflow della produzione di un Rapid HTA Report.



3.2.3 Horizon Scanning report

I report HS sono documenti contenenti informazioni in merito al potenziale impatto che tecnologie sanitarie, innovative e/o emergenti, possono avere nei sistemi sanitari di riferimento. L'analisi dell'impatto potenziale è strettamente legata alla natura innovativa delle tecnologie che vengono sottoposte a valutazione, innovatività che, oltre ad essere caratterizzata da principi di funzionamento e/o dettagli tecnologici recenti, è legata a variabili quali il livello di diffusione ed uso della tecnologia nei contesti sanitari e l'avvenuta approvazione CE, all'interno del mercato/contesto europeo. Agenas ha individuato quale criterio per definire l'innovatività il periodo di riferimento, ovvero l'anno, in cui la tecnologia ha ricevuto l'approvazione e quindi il marchio CE.

I report HS seguono lo stesso approccio metodologico dell'HTA anche se il percorso valutativo si differenzia per effetto della natura delle tecnologie oggetto di valutazione, che spesso sono allo stato iniziale di sviluppo, in fase di sperimentazione o di utilizzo limitato.

Infatti, rispetto alle 9 dimensioni previste per i full HTA, i report HS indagano tutti i domini valutando però il potenziale impatto che la tecnologia può avere nel contesto di riferimento qualora fosse introdotta o, se già in uso in maniera limitata, gli effetti da essa generati quando comparata con la tecnologia standard. Il tempo di produzione di un report HS è di circa due mesi con una lunghezza di circa 10-12 pagine, prodotto in lingua italiana ed inglese.

Gli argomenti tipicamente trattate da Agenas in un HS report sono i seguenti:

- Popolazione target;
- Descrizione della tecnologia e della procedura;
- Importanza clinica e peso della malattia;
- I prodotti, produttori, distributori e certificazioni;
- Contesto di utilizzo;
- Descrizione delle possibili alternative, se esistenti (comparatori);
- Analisi dell'efficacia clinica e della sicurezza;
- Benefici potenziali per i pazienti;
- Potenziale impatto organizzativo e strutturale;
- Costo della tecnologia;
- Le prospettive future.

In particolare, per l'analisi dell'efficacia clinica e della sicurezza vengono riportate le prove di efficacia clinica disponibili sulla tecnologia in esame. Le ricerche vengono solitamente effettuate interrogando tre banche dati (Embase, MEDLINE, Cochrane Library) e viene consultato il sito EuroScan al fine di rilevare qualsiasi tipo di informazione resa già disponibile da altre agenzie appartenenti al network. Solitamente non sono disponibili studi secondari per cui si procede all'analisi dell'evidenza da studi primari, pubblicati in lingua inglese, in un intervallo temporale ben definito (di solito, dalle prime esperienze di utilizzo della tecnologia in ambito clinico). Viene inoltre consultata la banca dati statunitense dei trial clinici per riportare informazioni relative ai trial, in essa registrati, conclusi ed in corso (www.clinicaltrials.gov). L'analisi della sicurezza viene effettuata contestualmente all'analisi dell'efficacia clinica. Vengono prese in considerazione tutte le complicanze, pre-, intra- e post-procedurali, riportate negli studi clinici analizzati e vengono sintetizzate per ottenere un profilo di sicurezza.

Riguardo ai benefici potenziali per i pazienti, ci si focalizza sul punto di vista dei pazienti (e/o loro familiari/informal carers) come individui singoli e soggetti sociali, per valutare l'impatto che la tecnologia può avere sulla qualità della vita. La scarsità degli studi in questi ambiti nell'HTA è ancor più accentuata quando si valutano tecnologie emergenti e/o innovative. Questo dominio quindi descrive sostanzialmente l'outcome per il quale è indicata la tecnologia.

Per la dimensione riguardante il potenziale impatto organizzativo e strutturale vengono analizzate le modalità organizzative correlate al potenziale impatto derivante dall'uso e dalla fruizione della tecnologia, e le eventuali risorse necessarie da attivare per le singole procedure interessate.

A differenza che per i full HTA vengono indagati i costi della tecnologia ma non si eseguono valutazioni economiche. Tale differenza è legata al fatto che, solitamente, dalla scarsità di studi di efficacia clinica, legata l'innovatività della tipologia di tecnologie oggetto di indagine, deriva la quasi inesistenza di

studi di valutazioni economiche. Il dominio raccoglie, quindi, i dati di costo della tecnologia interrogando il produttore o le aziende sanitarie e, qualora la tecnologia sia in uso, anche limitato, attraverso survey ad hoc.

Infine, vengono delineate le possibili evoluzioni future che la tecnologia può prevedere, in termini di popolazione di riferimento, di evoluzioni tecnologiche, di outcome clinici, sia della tecnologia che dei suoi possibili comparatori.

3.2.4 Adapted HTA report

L'attività di adattamento (*adaptation*) di un report di Health Technology Assessment consiste nell'utilizzare, come base di evidenza, un report di HTA già pubblicato in lingua inglese e di "adattarlo" al contesto nazionale o di riferimento. Tale processo è stato avviato e sperimentato da Agenas nel 2013 e, ad oggi, sono stati prodotti due adapted HTA report [6] [7]. Lo scopo dell'adapted HTA report è di fornire ai *policy maker*, in modo tempestivo ed affidabile, con risparmio di risorse e di tempo, delle valutazioni già prodotte in altri paesi ma adattate al contesto italiano. Tale attività presenta il vantaggio di rendere fruibile un maggior numero di informazioni per i decisori nazionali e regionali, a parità di risorse disponibili, e di evitare duplicazioni di informazioni.

Nella fase sperimentale, il processo di produzione dei tre adapted HTA report e la metodologia adottata sono descritti nella tabella seguente:

Tabella 3 processo di produzione degli adapted HTA report

Scelta del report oggetto di " <i>adaptation</i> " e prioritizzazione	<p>- Applicazione dell'HTA Adaptation Toolkit [8] per testare la rilevanza, l'affidabilità e la trasferibilità di un report di HTA al fine di individuare potenziali report di HTA "adattabili"</p> <p>- i potenziali report di HTA "adattabili", sono stati successivamente prioritizzati da un Comitato di prioritizzazione composto da: esperti clinici afferenti alla RIHTA, 4 rappresentanti delle regioni aderenti al network, 2 membri Agenas e 1 rappresentante Ministero della Salute)</p>
Programmazione attività e definizione gruppi di lavoro	-gruppi multidisciplinari con coinvolgimento degli autori del documento originario, risorse interne ad Agenas e reperimento collaborazioni esterne specifiche del campo.
Dimensioni analizzate	<ul style="list-style-type: none"> • Quadro epidemiologico e uso corrente della tecnologia (CUR domain) • Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC domain) • Efficacia clinica (EFF domain) • Sicurezza (SAF domain) • Costi, valutazione economica (ECO domain)

	<ul style="list-style-type: none"> • Aspetti organizzativi (ORG domain) • Impatto sul paziente come individuo e soggetto sociale (SOC domain)
Revisione	- Interna ed esterna da parte di esperti
Pubblicazione documento finale	- Sito Ministero della Salute e sito Agenas

Durante la produzione sono state raccolte ed elaborate tutte le problematiche connesse al processo che indirizzeranno le future produzioni di un *adapted HTA report* [9].

Peculiarità del processo di *adaptation* (o produzione di un adapted HTA report) sono:

- La disponibilità di un report già pubblicato è prerequisito indispensabile per la produzione di un adapted HTA report. Quindi il processo di *adaptation* deve contemplare necessariamente una fase, ulteriore e specifica, di valutazione del report disponibile in termini di rilevanza rispetto al bisogno informativo del contesto di riferimento, robustezza metodologica e trasferibilità.
- Il necessario coinvolgimento degli autori del report da adattare per motivi legati al copyright (parti integrali possono essere utilizzate dietro consenso diretto degli autori e con opportuni riferimenti bibliografici) e per il supporto nello sviluppo delle analisi di non immediata replicabilità.
- Il set di dimensioni “adattate” non è rigidamente previsto in un adapted HTA report, ma dipenderà sia dalle domande di ricerca che dall’analisi (dimensioni analizzate) nel report da adattare.
- A seconda della dimensione analizzata l’adattamento richiede la realizzazione di attività e l’utilizzo di metodologie differenti. In particolare, per quanto concerne le dimensioni meno contesto dipendenti, come ad esempio l’efficacia clinica e la sicurezza, l’analisi del report da adattare è oggetto di aggiornamento. Diversamente, per le dimensioni maggiormente legate al contesto – aspetti organizzativi, economici e sociali – l’analisi viene contestualizzata al setting nazionale .
- L’adapted HTA report è redatto esclusivamente in Italiano essendo valutazioni strettamente focalizzate sul contesto nazionale.

3.3 Il processo di produzione di una valutazione HTA

3.3.1 La scelta del tipo di prodotti HTA

I documenti HTA sono caratterizzati da una notevole variabilità cui corrisponde anche l’applicazione di diversi metodi di assessment. Mentre i metodi, specie nell’analisi di efficacia dell’intervento, sono stabili, quelli utilizzati nell’analisi di altre tematiche come l’impatto organizzativo, non meno importanti, lo sono molto meno, al punto tale che si può affermare che non esiste una metodologia standard per la loro valutazione (10).

A livello scientifico internazionale è consolidata (1,3) la prassi di distinguere i diversi ambiti di valutazione (domini) in:

1) Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia, 2) Problema di salute e ricorso attuale della tecnologia, 3) Sicurezza, 4) Efficacia clinica, 5) Costi e valutazione economica, 6) Analisi etica, 7) Aspetti organizzativi, 8) Aspetti sociali, 9) Aspetti giuridici.

La scelta del tipo di assessment da condurre riguarda quindi, principalmente i domini da prendere in considerazione per la tecnologia prioritizzata e, quindi, la scelta del tipo di rapporto da produrre non è obbligata. Essa è dettata dalla risposta che si intende fornire alle domande note come *policy* e *research question* e dalle risorse umane e di tempo disponibili per la sua realizzazione.

Ad una *policy question* molto ampia, ad esempio, l'appropriata collocazione di un particolare tipo di tecnologia nel contesto del SSN, dovrà essere data risposta con un rapporto di HTA che valuti più dimensioni di impiego e collochi i risultati nella pratica clinica. In questo caso le strategie di ricerca delle evidenze scientifiche, l'analisi del mercato ed il contesto di utilizzo nonché le analisi economiche risulteranno particolarmente articolate. Altrettanto rilevanti sono l'"età" della tecnologia e la diffusione nella pratica.

Il rapporto di HTA è il documento più complesso, sia per contenuto che per articolazione. Il formato è generalmente più standardizzato nei contenuti e può variare considerevolmente. Difatti, a livello internazionale, per "Full HTA" o "Comprehensive HTA" si intende un report che analizza i diversi domini di valutazione (convenzionalmente: 1) Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia, 2) Problema di salute e ricorso attuale della tecnologia, 3) Sicurezza, 4) Efficacia clinica, 5) Costi e valutazione economica, 6) Analisi etica, 7) Aspetti organizzativi, 8) Aspetti sociali, 9) Aspetti giuridici); tuttavia, non sono frequenti i report che sviluppano tutte le dimensioni (www.INAHTA.org).

A seguito della regolamentazione europea in materia di trasparenza (Direttiva 89/105/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1988 riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità medicinali per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia - *GU n. L 40 del 11. 2. 1989, p. 8*), che fissa limiti temporali (90 gg.) per le decisioni riguardanti l'erogabilità e il prezzo dei prodotti medicinali, sono state sviluppate metodologie per la valutazione "rapida" di tali tecnologie (Relative Effectiveness Assessment – REA- rapid HTA www.eunethta.eu).

Attualmente, tali metodologie sono applicate in alcuni Stati Membri per le decisioni di erogabilità e rimborso anche dei dispositivi medici (Austria).

L'assessment per la produzione del nuovo format "rapid HTA report", introdotto a livello internazionale allo scopo di aderire alla tempistica prevista dalla Direttiva Europea, affronta un numero più limitato di domini (efficacia, sicurezza, uso corrente della tecnologia e caratteristiche tecniche), rispetto al full HTA report e consente di rendere disponibili i risultati della valutazione in tempi più brevi. A tale proposito Agenas, nell'ambito degli accordi con il Ministero della Salute, ha svolto un approfondimento metodologico (11) che ha portato allo sviluppo di un approccio che affronta i domini menzionati integrando altre dimensioni (ad. es. analisi di contesto e valutazione economica) in relazione alle domande (policy e research question) cui l'assessment si propone di rispondere.

Nel caso sia selezionata per la valutazione una tecnologia emergente, la produzione di un rapporto di HS sarà la soluzione adatta.

I rapporti di Horizon scanning (o HS) sono brevi documenti che seguono un formato prestabilito per valutare le potenzialità di una tecnologia in fase di pre-marketing, o che ha appena raggiunto il mercato europeo, e che si mostra potenzialmente impattante per il SSN.

Il rapporto di HS può essere considerato un rapporto preliminare, poiché si basa su informazioni molto limitate, generalmente reperibili solo attraverso il produttore e/o inventore.

Questo approccio è indicato sia per favorire la diffusione di tecnologie promettenti che per evitare quella di tecnologie non supportate da sufficienti prove di efficacia e sicurezza e per indirizzare la produzione di evidenze mediante sperimentazioni cliniche (trial, ecc) che colmino le aree di incertezza. In alcuni paesi (Francia, USA) l'attività di Horizon Scanning e di Early Assessment vengono utilizzate come base per iniziative di "Coverage with evidence generation" in modo da favorire l'accesso precoce dei pazienti a tecnologie potenzialmente promettenti e, contemporaneamente, raccogliere prove sulla loro efficacia nella pratica clinica (real world).

Agenas ha sviluppato la metodologia di assessment delle tecnologie emergenti ed il format del report HS nell'ambito del progetto COTE (cfr. par.2.4), sulla base del toolkit sviluppato dal Network EUROSCAN (www.euroscan.uk) di cui è membro.

Infine, la disponibilità di un HTA Report recente sviluppato all'estero, o di un documento "precursore" o preparatorio di buona qualità, quale una revisione sistematica (Cochrane) di buona qualità, può essere oggetto di un adattamento e fornire la base di un documento realizzabile in tempi più ristretti.

Una volta selezionata la tecnologia da valutare, allo scopo di reperire eventuali report di HTA già prodotti in risposta alle medesime *policy e research question* è stato sviluppato un "Adaptation Toolkit" nell'ambito del Network EUnetHTA, di cui Agenas ha sperimentato l'utilizzo.

L'adattamento consiste nella contestualizzazione, aggiornamento e traduzione in lingua italiana, di un documento esistente. Gli adattamenti sono utili ad evitare duplicazioni di lavoro.

La lingua ufficiale dei report HTA, report HS, rapid HTA è l'inglese, ciò consente di usufruire dell'expertise internazionale in fase di revisione esterna e di condividere informazioni con i vari Network internazionali di cui Agenas è partner evitando così la duplicazione di studi sulle stesse tecnologie, aumentando la capacità di valutazione di tecnologie differenti e consentendo l'ottimizzazione delle risorse. Sono redatti esclusivamente in Italiano gli adattamenti (*adaptation*) poiché la loro finalità è il trasferimento al contesto nazionale, mentre gli HS report sono redatti sia in italiano che in inglese.

La produzione di un documento HTA (full, rapid, adapted) o HS inizia con la predisposizione di un protocollo di ricerca che ha la finalità di esplicitare la strategia dell'assessment preliminarmente alla ricerca ed analisi delle evidenze. Di seguito sono descritte le tappe principali della produzione di Full e Rapid HTA. La produzione di HS report e di Adapted HTA segue la metodologia indicata rispettivamente ai par. 3.2.3 e 3.2.4.

3.3.2 Il protocollo di ricerca HTA

Il protocollo di ricerca è diversificato in relazione al tipo di prodotto HTA ma ha alcuni contenuti costanti ed essenziali, declinati in relazione al tipo di tecnologia e di domanda del decisore (policy question).

In particolare definisce la policy question e la traduce in domande di ricerca (research question) per ciascuno dei domini che si intende prendere in considerazione. In particolare, vengono definiti i metodi che saranno utilizzati per la ricerca delle evidenze, il comparatore rispetto al quale verrà valutata la tecnologia, i tipi di outcome primari e secondari che verranno considerati, la strategia di ricerca, i criteri di inclusione/esclusione degli studi (PICOD- Popolazione, intervento, comparatore, outcome, disegno degli studi), gli strumenti per la valutazione della qualità degli studi e per la eventuale raccolta dei dati di contesto. Il protocollo definisce anche i risultati che l'assessment intende raggiungere.

Al fine di rendere il progetto di assessment quanto più idoneo a rispondere alla domanda di valutazione, il protocollo viene predisposto con la collaborazione di esperti clinici della tecnologia e con il/i segnalatori e/o committenti (Ministero della salute).

3.3.3 La ricerca e l'analisi delle prove

L'attività di produzione di ogni tipologia di report di valutazione presuppone una ricerca sistematica ed esaustiva delle prove e degli studi disponibili, pubblicati o meno, relativi alla specifica tecnologia sanitaria oggetto di valutazione. La definizione e l'effettuazione della ricerca sono attività cruciali, in quanto propedeutiche allo svolgimento dell'intero processo di valutazione. Come alcuni autori hanno evidenziato [12], la scelta di quali fonti consultare e come ricercare possono introdurre involontariamente dei bias nell'analisi; ad esempio limitare la ricerca alle banche dati elettroniche che consistono principalmente di riferimenti ad articoli in riviste pubblicate, potrebbe comportare che la revisione sia inficiata da bias di pubblicazione in quanto questo approccio non consente di identificare gli studi che non sono stati pubblicati in riviste specializzate. Per cercare di minimizzare il rischio di bias l'orientamento generale seguito in AGENAS è di condurre ricerche degli studi ampie e comprensive, attraverso la consultazione di fonti diverse: banche dati bibliografiche elettroniche, letteratura grigia, studi in corso, consultazione degli stakeholders (es. richiesta ai produttori di eventuali pubblicazioni o studi in corso), ecc. Tale approccio permette di garantire che vengano individuati e presi in considerazione, ai fini dell'analisi, il maggior numero di studi rilevanti riguardo l'oggetto di valutazione. In particolare, l'estensione della ricerca (tipologia e numero di fonti indagate) sono individuate e modulate dal gruppo di lavoro in funzione della tipologia di report di valutazione prodotto (Full HTA report, Adapted HTA report, HS, ecc), della tipologia di tecnologia valutata (nuova, emergente, in uso, obsoleta, ecc) e delle risorse a disposizione, anche in termini di tempo.

3.3.3.1 Le ricerche bibliografiche

Fonti

La ricerca delle prove (da letteratura secondaria: revisioni sistematiche, HTA report, meta analisi, ecc., o primaria: studi clinici), comincia con la consultazione delle banche dati bibliografiche elettroniche specializzate nel settore biomedico, la cui selezione dipende dall'oggetto della valutazione. Le banche dati Pubmed, EMBASE, Cochrane Library vengono usualmente indagate per ogni tipologia di valutazione di HTA realizzata in Agenas.

Altre banche dati elettroniche possono essere consultate considerando la tipologia di prodotto, la dimensione indagata, le risorse ed il tempo disponibile; ad esempio, per gli studi economici, sono consultati database specifici quali Ecolit e HEED.

Gli atti di conferenze, tesi, studi in corso, studi non pubblicati (letteratura grigia) rappresentano un'importante fonte di studi che non viene generalmente pubblicata sulle normali riviste scientifiche ed indicizzata nelle principali banche dati. L'identificazione della letteratura grigia è abbastanza difficoltosa e generalmente richiede la ricerca manuale su riviste scientifiche, atti di convegni, ricerche in internet, ecc. Alcune di queste attività richiedono un impiego di risorse e di tempo che non sono sostenibili, al momento, da Agenas rispetto alle risorse disponibili ed al carico di lavoro. Pertanto, la ricerca delle banche dati elettroniche è, attualmente, integrata con le seguenti attività:

- a) consultazione di siti internet come i siti dei produttori, di agenzie di HTA, di istituti/organizzazioni sanitarie, delle società scientifiche, ecc. La ricerca nei siti internet rilevanti, inoltre, si rivela essere estremamente importante per alcune dimensioni valutative che sono meno frequentemente analizzate in studi pubblicati; ad esempio i forum dei pazienti per l'analisi della dimensione sociale.
- b) contatto con esperti e aziende produttrici. Gli esperti clinici coinvolti nella valutazione possono fornire informazioni su ricerche inedite o in corso; analogamente le aziende produttrici vengono contattate, via mail o con incontri face to face (in relazione alla tipologia di report di HTA), come ulteriore canale per identificare studi potenziali.
- c) ricerca del registro di studi clinici clinicaltrials.gov che costituisce una fonte informativa utile per individuare studi in corso.

Definizione della strategia ricerca

La strategia di ricerca deve essere più ampia possibile al fine di individuare e raccogliere il maggior numero possibile di informazioni (pubblicate o meno) pertinenti e rilevanti per il/i quesito/i di ricerca (sensibilità) [5]. Essa definisce quali banche dati ricercare e quali parole chiave utilizzare in ciascuna di esse e come combinarle tra loro; tale attività viene realizzata da un documentalista con il coinvolgimento attivo di tutto il gruppo di lavoro costituito ad hoc per la valutazione. Lo sviluppo di una strategia di ricerca è un processo iterativo che viene affinato con lo svolgimento di una ricerca iniziale e con la partecipazione attiva di tutto il gruppo di lavoro, in particolare degli esperti clinici.

La strategia di ricerca viene sviluppata dal documentalista sulla base dei concetti contenuti nella/e domanda/e di ricerca. In particolare, le parole chiave vengono individuate e combinate tra loro in relazione agli elementi del PICO (popolazione, intervento, comparatore, outcome) definito dal gruppo di lavoro. La strategia di ricerca comprende gruppi di parole chiave che si riferiscono ai seguenti concetti: patologia di interesse (o gruppo di pazienti target), intervento da valutare, comparatore/i ed esiti di rilevanza (che possono essere clinici, di sicurezza, di natura economica ovvero sociali riferibili al paziente). Non sono necessariamente utilizzati tutti i concetti nella costruzione della strategia; tuttavia, per ogni concetto esaminato sono prese in considerazione il maggior numero di parole che lo rappresentano e descrivono.

Una volta definita la lista delle parole chiave il documentalista invia tale elenco al gruppo di lavoro che lo integra/condivide. Successivamente, viene sviluppata la sintassi utilizzando gli operatori booleani; la sintassi viene modulata in relazione alle diverse funzionalità delle specifiche banche dati indagate ed al tipo di interfaccia disponibile. In generale vengono utilizzati termini controllati o indicizzati (es. termini Mesh in Pubmed o Emtree in Embase) e parole libere.

Nel far girare le strategia di ricerca all'interno delle diverse banche dati vengono generalmente applicati alcuni filtri o limiti, relativi a:

- periodo di pubblicazione: solitamente si considera il periodo compreso tra 1-2 anni prima del marchio CE e FDA approval e la data di effettuazione della ricerca, per raccogliere studi pre-market;
- lingua: quasi sempre vengono ricercati le pubblicazioni in lingua inglese ed italiano. Tale scelta è dettata dalle risorse disponibili attualmente in Agenas che non permettono di percorrere l'opzione "nessuna restrizione" linguistica come suggerito da autorevole dottrina [5];
- disegno di studio: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali comparativi, sperimentali, ecc., a seconda della/e domanda/e di ricerca;
- tipo di studio: la ricerca è quasi esclusivamente limitata agli studi su umani.

I limiti/filtri favoriscono l'individuazione degli studi pertinenti e rilevanti, incrementando la precisione della strategia (specificità).

Reportistica della strategia di ricerca

Il processo di ricerca, così come descritto nei paragrafi precedenti, viene rappresentato in maniera chiara e dettagliata all'interno dei report di valutazione condotti in Agenas, per consentire la replicabilità della stessa e facilitarne l'aggiornamento. Il reporting della ricerca viene incluso sia nella sezione "Metodi" dei report prodotti da Agenas, sia generalmente come appendice nel report finale.

Gestione delle evidenze

Ogni risultato viene salvato ed importato in EndNote – un software che consente di gestire bibliografia e citazioni.

3.3.3.2 La valutazione della qualità delle prove

La valutazione della qualità metodologica delle evidenze valutate riassunte e sintetizzate in documenti di HTA è uno dei passaggi fondamentali per produrre documenti autorevoli ed etici. Tutte le decisioni in sanità hanno ricadute in termini di risorse e/o conduzione della vita di pazienti e familiari. Urge dunque prendere decisioni che siano ponderate anche in base alla qualità delle basi scientifiche di evidenze.

Di seguito vengono elencati gli strumenti disponibili a tale scopo.

1) AGREE

Strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche (www.agreetrust.org).

2) AMSTAR

Strumento validato per valutare la qualità delle revisioni sistematiche (<http://amstar.ca>).

3) CONSORT statement

Strumento per il miglioramento della qualità degli articoli che riportano i risultati di sperimentazioni controllate randomizzate (<http://www.consort-statement.org/>).

4) EtBLAST

Strumento web comparativo di testi, utilizzato per il controllo simultaneo di più testi per evidenziare ripetizioni e plagii.

5) EVEREST

Per le valutazioni economiche del BMJ

6) NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS)

Per valutare la qualità di studi di coorte e caso controllo

7) QUADAS

Strumento per la valutazione della qualità degli studi sull'accuratezza diagnostica inclusi in revisioni sistematiche sulla diagnosi (13)

8) PRISMA

Lo scopo del PRISMA Statement è di aiutare gli autori a segnalare di revisioni sistematiche che valutino benefici e danni di un intervento sanitario. PRISMA mette a fuoco i modi in cui gli autori possono assicurare la trasparenza e la rendicontazione completa di revisioni sistematiche e metanalisi.

9) SQUIRE

Standard per la ricerca sul miglioramento della qualità assistenziale (14)

10) STARD

Strumento per riportare i risultati di studi sulla diagnosi (15).

11) STROBE Statement.

STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology.

Il sito STROBE contiene diverse checklist per strutturare i report di studi non randomizzati (caso-controllo, coorte, trasversale).

3.3.3.3 La Revisione sistematica delle prove

I documenti di HTA prodotti da Agenas utilizzano le Revisioni Sistematiche (RS), quale strumento di sintesi della letteratura scientifica per le dimensioni di efficacia e sicurezza, valutazioni economiche, impatto sul paziente, aspetti organizzativi etc.). Trattiamo di seguito le procedure relative alle RS nelle dimensioni che tipicamente vengono affrontate.

3.3.3.4 La Revisione sistematica di studi di efficacia e sicurezza

Le Revisione Sistematiche (RS) sono attività di ricerca finalizzate alla sintesi e valutazione critica dei risultati, presentati in tutti gli studi sperimentali (pubblicati e non), inerenti un determinato e ben definito quesito clinico o intervento sanitario. Il documento, contenente la RS, è il risultato di un preciso e strutturato processo, la cui metodologia scientifica standardizzata consente sia di ridurre al minimo i rischi di distorsione dell'informazione sia di presentare una sintesi dei risultati basata su prove d'efficacia (evidenze) dell'intervento in esame. A livello internazionale, la Cochrane Collaboration è l'iniziativa no-profit nata con il principale scopo di sviluppare RS in ambito sanitario.

Il documento ufficiale "*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*" (<http://www.cochrane.org/handbook>), che descrive il processo di sviluppo di una RS Cochrane, è quello a cui si attiene l'Agenas per sviluppare RS all'interno dei suoi documenti HTA.

Il percorso per il reperimento, l'analisi e la sintesi delle evidenze (ASSESSMENT) è sostanzialmente articolato nelle seguenti tappe:

1. Formulazione di un chiaro e specifico quesito di ricerca. Tale formulazione è semplificata dall'applicazione del processo PICOD (Patient Intervention Control Outcome Design) in cui vengono esplicitati in maniera sequenziale: la popolazione/pazienti/problema target, la tecnologia/intervento in esame, il comparatore cioè la migliore alternativa disponibile, gli outcome d'interesse ed infine i disegni di studio che si prenderanno in considerazione.
2. Individuazione e selezione, motivata, delle basi di dati contenenti gli studi d'interesse (per es. EMBASE, Cochrane, data base con HTA report, come la CDSR o altri).
3. Ricerca esaustiva e riproducibile delle evidenze attraverso l'esplicitazione della strategia di ricerca (parola/e chiave; arco temporale, lingua ...).
4. Selezione sistematica tramite dei criteri di inclusione e selezione delle evidenze eleggibili.
5. Analisi di qualità delle evidenze selezionate secondo criteri esplicitati e specifici, a seconda che si valuti uno studio primario, un HTA report, una revisione sistematica e a seconda del "tipo di studio" (RCT, Studi di coorte, analisi economiche o studi qualitativi).
6. Esame del contenuto delle evidenze selezionate, esplicitando una sintesi qualitativa secondo una griglia che evidenzia obiettivi, popolazione target, outcome, paese di provenienza etc. Se sussistono le condizioni di comparabilità tra pazienti ed intervento indagato, può essere elaborata una metaanalisi cioè una sintesi quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi.

7. Presentazione sintetica dei risultati con discussione.

Ricerca delle prove d'efficacia

La ricerca delle prove di efficacia nella letteratura scientifica, pubblicata in lingua inglese, di studi primari e secondari viene generalmente effettuata su almeno tre database:

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library. Nella ricerca viene esplicitato l'arco temporale opportuno (generalmente almeno una decade) e la strategia di ricerca è riportata come allegato tecnico nel documento.

Criteri di inclusione

I criteri di inclusione riguardano generalmente i seguenti aspetti:

Tipologie di studio: gli studi primari devono essere di tipo comparativo, trial clinici randomizzati (RCT) oppure osservazionali, RS, report di HTA, linee guida;

Popolazione: deve rispettare le caratteristiche esplicitate nel PICO;

Tipologia di tecnologia/intervento: sono inclusi nello studio solo quegli studi che riportano esattamente la tecnologia in esame e il suo comparatore;

Outcome e follow up: a seconda della tecnologia in esame si rilevano outcome primari e secondari facendo attenzione al periodo minimo di follow-up necessario ad individuare un appropriato beneficio/miglioramento.

Selezione degli studi

Il management degli studi selezionati attraverso la strategia di ricerca è effettuato prevalentemente utilizzando il programma EndNote. La selezione degli studi da includere segue i seguenti passi:

1. Esclusione sulla base della lettura del titolo e abstract
2. Raccolta full text delle voci bibliografiche di possibile interesse
3. Lettura e applicazione dei criteri di inclusione degli articoli selezionati

I risultati di questa fase, vengono riportati in una flow chart in cui, sono riportati, per ogni passo, gli studi esclusi fino all'individuazione finale degli studi inclusi nella revisione.

Estrazione dati

L'estrazione delle informazioni dagli studi identificati viene effettuata mediante una matrice di estrazione appositamente individuata.

Valutazione della qualità metodologica

La valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi viene fatta utilizzando uno degli strumenti citati nel par. 3.3.3.2.

Analisi e sintesi dei dati

La sintesi dei risultati degli studi inclusi nelle revisioni sistematiche viene effettuata prevalentemente in maniera qualitativa, utilizzando una tabulazione costruita in base ai dati estratti mediante la scheda di estrazione. Se sussistono le condizioni di comparabilità delle popolazioni oggetto di studio i dati possono essere metanalizzati e i risultati possono essere rappresentati anche graficamente con il *Forest Plot*.

Rappresentazione dei risultati

Nei documenti HTA sono usualmente inclusi:

- la flow chart processo di identificazione/selezione/inclusione degli studi;
- il foglio estrazione dati da studi inclusi (primari e secondari);
- la valutazione qualitativa degli studi inclusi;
- la rappresentazione qualitativa dei risultati: “tabella delle evidenze”;
- la rappresentazione quantitativa dei risultati: meta-analisi e forest plot.

Interpretazione dei risultati

L'interpretazione dei risultati degli studi viene effettuata in termini di numerosità, qualità e consistenza.

3.3.3.5 La Revisione sistematica di studi economici

L'analisi dei metodi per la conduzione delle revisioni sistematiche delle valutazioni economiche di tecnologie sanitarie è stata condotta da Agenas nell'ambito del terzo accordo HTA Agenas-Ministero della Salute ed è stata effettuata mediante una revisione esplorativa [10]. Sono state consultate due differenti tipologie di documenti con finalità diverse:

- manuali metodologici per la conduzione di revisioni sistematiche di studi di valutazione economica e manuali di HTA (mediante consultazione dei principali siti di agenzie HTA aderenti INAHTA).
- report di HTA, per l'individuazione dei metodi per la produzione di revisioni sistematiche di studi di valutazione economica (banca dati NIHR).

Dall'analisi è risultato che tutti i documenti sembrano far riferimento ad un'unica guida per la produzione di revisioni sistematiche di studi economici, quella del Center for Reviews and Dissemination (16).

Di seguito si riportano gli elementi principali per la conduzione delle revisioni sistematiche di studi economici seguita da Agenas.

Ricerca della letteratura

La ricerca dei dati economici viene effettuata utilizzando i seguenti database elettronici:

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CRD (DARE, NEED and HTA), Health Economic Evaluations Database (HEED). Vengono utilizzati anche database specifici in relazione alla tecnologia esaminata. Inoltre studi economici vengono anche richiesti ai produttori nel caso (come per gli HS) siano direttamente coinvolti.

Criteri di inclusione

Generalmente rappresentati da studi su tutte o alcune tipologie di valutazione economica e tecniche di analisi economica (CEA, CUA, BUA; CCA; CMA) in un arco temporale definito in base alle caratteristiche della tecnologia (anno di commercializzazione).

Selezione degli studi

Il management degli studi selezionati attraverso la strategia di ricerca è effettuato utilizzando il programma EndNote. La selezione degli studi da includere segue gli stessi passi descritti nella RS degli studi di efficacia (cfr par. 3.3.3.4).

Estrazione dati

L'estrazione delle informazioni dagli studi identificati è stata effettuata mediante una matrice di estrazione adattata da (17).

Valutazione della qualità metodologica

La valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi viene utilizzando uno dei due seguenti strumenti :

- la checklist per la valutazione economica dei programmi sanitari [18]
- la checklist per la peer review e la submission al British Medical Journal (BMJ) (19)

Analisi e sintesi dei dati

La sintesi dei risultati degli studi inclusi nelle revisioni sistematiche di studi economici viene effettuata prevalentemente in maniera analitica, utilizzando una tabulazione costruita in base ai dati estratti mediante la scheda di estrazione. Se i dati lo consentono viene anche effettuata una analisi di tipo quantitativo.

Rappresentazione dei risultati

La rappresentazione dei risultati è la medesima illustrata nel par. 3.3.3.4

Interpretazione dei risultati

L'interpretazione dei risultati degli studi viene effettuata in termini di numerosità, qualità metodologica e consistenza.

3.3.3.6 La Revisione sistematica di studi che valutano l'impatto sul paziente

La metodologia HTA, anche per gli aspetti relativi al paziente, prevede, come primo step, la revisione sistematica delle prove d'efficacia disponibili (15, 16). La ricerca della letteratura segue percorso di reperimento, analisi e sintesi delle evidenze articolato nelle classiche tappe già esposte per le revisioni sistematiche di efficacia e sicurezza: formulazione PICO (generalmente quello del report cui si aggiungono outcome specifici), strategia di ricerca con parole chiave, ricerca su database, selezione studi in base a criteri espliciti, analisi qualità delle evidenze e presentazione qualitativa del contenuto delle evidenze selezionate.

Criteri di inclusione

Partendo dal PICO individuato nel protocollo, a seconda delle risorse e del tempo a disposizione, si ricercano:

- studi secondari che abbiano trattato al loro interno questo domain valutativo;
- studi primari che riportino dati su questa dimensione.

I criteri di inclusione per questo domain sono generalmente più ampi, dato che gli studi da considerare possono essere di tipo sia quantitativo che qualitativo. Negli studi clinici di efficacia è, infatti, possibile reperire evidenze sul punto di vista del paziente, se gli autori hanno considerato questo outcome misurandolo con gli strumenti standardizzati adeguati. Tuttavia studi che considerino il punto di vista del paziente non sono così diffusi, soprattutto nel caso delle tecnologie non farmacologiche.

Gli studi da ricercare e selezionare saranno, dunque anche di tipo qualitativo. Essi presentano informazioni, descrizioni e/o dati su come il paziente vive e gestisce la tecnologia in analisi. Si tratta di studi antropologici, infermieristici, sociologici con disegni basati su tecniche di rilevazione qualitative o ancora, evidenze qualitative entro studi clinici.

Ricerca della letteratura

La revisione sistematica per trovare studi qualitativi inizia con una ricerca sistematica sui principali database: MEDLINE, PubMed, and EMBASE, CRD University of York per reperire HTA report sulla tecnologia in analisi e abbiano un capitolo sui pazienti. A seconda del tempo e delle risorse disponibili, la ricerca dovrebbe essere condotta anche su altri database come PsycINFO, CINAHL, Sociological Abstracts, and Social Sciences Citation Index. Si dovrebbe cercare poi ulteriormente nelle bibliografie reperite, nelle note dei testi screenati, e si ricerca manualmente anche eventuale letteratura grigia, e informazioni reperibili su siti di organizzazione dei pazienti interessate e riviste di settore (20).

Valutazione della qualità metodologica

Per gli studi quantitativi si vedano gli strumenti della RS classica. Si deve in particolare porre attenzione nel caso di questionari sulla Quality of Life (QoL) all'utilizzo, nello studio, di versioni validate a livello internazionale e che colgano le varie dimensioni della qualità della vita implicate nell'utilizzo della tecnologia per la patologia specifica. Validità dello strumento e validità esterna e interna per la selezione dei pazienti cui è stato somministrato)

Per gli studi qualitativi esistono checklist cui riferirsi (21,22) e il ricercatore può esplicitare fin dall'inizio alcuni criteri di rilevanza che possono portare alla esclusione dello studio per non applicabilità dei risultati dello stesso al contesto di riferimento (non rilevanza).

Analisi e sintesi dei dati

L'obiettivo nella presentazione delle informazioni reperite, nel caso di studi qualitativi, è di descrivere ed esplorare gli aspetti rilevanti emersi dallo studio sul punto di vista del paziente e la tecnologia. Possono essere utilizzati vari metodi di analisi e sintesi come quello meta etnografico (23) o sintesi narrativa (24) che può essere applicata a studi sia qualitativi che quantitativi. (25,26,27)

3.3.4 La raccolta di dati di contesto

La raccolta dei dati di contesto usualmente riguarda le dimensioni economica, organizzativa e l'impatto sui pazienti. Essa prevede l'utilizzo di fonti informative istituzionali quali SISTAN, ISTAT, ISS, Flusso SDO, Flussi informativi NSIS, Registri specifici, e l'utilizzo di indagini ad hoc.

Le indagini ad hoc vengono usualmente condotte quando le informazioni disponibili presso fonti istituzionali non sono presenti o non sono sufficientemente dettagliate per le finalità dell'assessment.

3.3.4.1 Le indagini ad hoc per la valutazione economica ed organizzativa

La raccolta dei dati di contesto economico-organizzativi viene condotta mediante:

- indagini basate su questionari (full e rapid HTA e Adapted HTA)
- interviste strutturate (full e rapid HTA, Adapted HTA, HS report)

La selezione del campione può avvenire in maniera differente e dipende dalla tecnologia valutata, dalle informazioni di background già a disposizione e dal tipo di prodotto HTA (full report, HS, adaptation, rapid). In particolare, le strutture possono essere selezionate mediante:

- lista di centri fornita dal produttore, dai clinici, o dalla consultazione dei siti delle associazioni;
- campionamento da banche dati ufficiali a nostra disposizione.

Le interviste strutturate dei dati economici sono rivolte prevalentemente al produttore della tecnologia oggetto di valutazione.

I dati economici organizzativi richiesti riguardano essenzialmente le seguenti macro- aree:

- percorsi organizzativi
- risorse utilizzate
- costi sostenuti per le risorse impiegate.

I risultati della rilevazione mediante indagini ad hoc unitamente ai risultati derivanti dall'analisi delle prove scientifiche costituiscono la base per lo sviluppo sia della dimensione economica che di quella organizzativa.

In particolare, nel protocollo di ricerca dei diversi prodotti HTA sono individuate le analisi economiche che si intendono effettuare per la specifica tecnologia.

3.3.4.2 Le indagini ad hoc per la valutazione dell' impatto sui pazienti

Se la ricerca delle evidenze non ha consentito l'individuazione di studi primari o secondari con dati sul punto di vista del paziente, o se ciò che si è reperito è di bassa qualità o non trasferibile, si può procedere alla generazione di informazioni primarie (16).

A questo scopo possono essere utilizzati:

- Metodi di ricerca sociale sia qualitativi (es. interviste individuali, focus group, etc.) che quantitativi (es. questionari strutturati). In entrambe i casi è necessario individuare i soggetti da coinvolgere tramite metodi di selezione adeguati alla tecnica utilizzata. Si veda ad esempio la survey effettuata sui pazienti per il report Agenas sulla WCE (www.agenas.it).
- Fonti di informazioni di contesto come le "Evidence Submissions" tramite "schede di raccolta delle evidenze dei pazienti" effettuate da organizzazioni di pazienti interessate ad una data tecnologia. Agenas sta progettando una sperimentazione per l'utilizzo di questa di fonte di informazioni (Health Equality Europe, Understanding Health Technology Assessment (HTA), July 2008 http://aaz.hr/resources/pages/59/2.Understanding_Health_Technolog_Assessment.pdf).

3.4 La Revisione esterna dei prodotti HTA

L'HTA deve essere *sempre* saldamente radicato nella ricerca e nel metodo scientifico, ciò comporta che tutti i prodotti di HTA devono essere sempre sottoposti a revisione esterna (rispetto ad Agenas). L'attività di revisione è mirata a:

- garantire la massima qualità dei metodi utilizzati (ad esempio, le ricerche e i criteri di selezione delle evidenze, analisi statistiche, le scelte di analisi economica),
- ridurre e controllare i possibili bias,
- garantire che le informazioni sulla tecnologia in questione contenuta nella valutazione HTA sia la più completa possibile.

I Revisori esterni vengono coinvolti a titolo gratuito nella revisione dei draft degli HTA report, sono selezionati in base alla specifica expertise e alla disponibilità ad effettuare la revisione in tempi predefiniti (circa 20gg.). In Allegato n.1 la procedura di reperimento dei revisori esterni.

3.5 La consultazione pubblica sui prodotti HTA

La consultazione pubblica è uno strumento per raccogliere punti di vista da parte di diversi soggetti (Stakeholder) ed è considerata una pratica rilevante per assicurare la qualità del processo di assessment (28,29).

Nel caso dei prodotti HTA sviluppati da Agenas su commissione del Ministero della Salute nell'ambito degli Accordi di collaborazione si è concordato che i report (full, rapid, adpted) HTA sui dispositivi medici prodotti vengono sottoposti a consultazione pubblica sul sito del Ministero della Salute per un periodo di 60 gg..

(www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1675). Le osservazioni raccolte dal Ministero vengono esaminate dal team di assessment e, se necessario e appropriato, vengono apportate modifiche e/o integrazioni al testo dei report.

Il testo definitivo, corredato di una scheda che illustra le motivazioni dell'accoglimento o meno delle modifiche e/o integrazioni proposte, viene quindi inoltrato al Ministero della salute per la pubblicazione definitiva. I report definitivi sono quindi pubblicati anche sul sito Agenas.

4. Organizzazione del lavoro

L'attività di HTA è per definizione una valutazione critica di una tecnologia nel proprio contesto di utilizzo. Ciò comporta un'analisi attenta e puntuale della realtà all'interno della quale si prefigura o avviene l'utilizzo. La realtà, e quella sanitaria non è differente, è complessa, multidisciplinare e sfaccettata. Ciò deve quindi trovare riscontro nella valutazione stessa che si articola secondo le diverse

prospettive. Da qui nasce l'esigenza di un approccio multidisciplinare all'attività di HTA che richiede il coinvolgimento di diverse competenze professionali interne ed esterne ad Agenas (30).

Sono necessarie all'attività competenze professionali avanzate in: epidemiologia, ingegneria biomedica/clinica, clinica, statistica, economia sanitaria, documentazione scientifica, scienze sociali, scienze farmaceutiche, biologia, etica. E' inoltre necessario un adeguato supporto amministrativo ed un servizio di traduzione può rendersi necessario in relazione allo sviluppo delle attività.

Agenas non ha esperti clinici fra il personale interno e di conseguenza deve identificarne uno o più, di solito su segnalazione delle Regioni appartenenti a RIHTA. Sebbene i clinici prescelti, sia per una consulenza diretta sia per un referaggio di protocolli e documenti, non siano di solito remunerati sono comunque tenuti a compilare il modulo di "dichiarazione di conflitto di interessi".

La funzione dell'esperto clinico è quella di guida e talvolta di accesso a sottodiscipline o reti di altri esperti in grado di fornire informazioni utili alla valutazione (ad es registri di impianti o di interventi).

Per ogni prodotto vengono costituiti team di lavoro multiprofessionali (medici epidemiologi, economisti, ingegneri, statistici, biologi, farmacisti, sociologi, documentalisti) formati da personale Agenas (strutturato o contrattista) e personale delle Regioni aderenti alla RIHTA, disponibile alla collaborazione, in relazione alla specifica expertise. La distribuzione del lavoro avviene con riferimento ai domini di valutazione (tecnologia, efficacia, sicurezza, economico, organizzativo, sociale ecc.) ed alla tipologia di analisi da effettuare (elaborazioni statistiche, ecc.), ed il coordinamento è affidato a personale Agenas.

Il team di lavoro predispone il protocollo di ricerca HTA ed è tenuto ad applicarlo nel corso della valutazione o a motivare i casi in cui se ne discosta.

4.1 Coinvolgimento degli Stakeholder

Nella definizione data dallo European Network for HTA il termine stakeholder identifica "gruppi e/o organizzazioni e/o individui che sono portatori di un interesse o punto di vista specifico rispetto al tema trattato e che, in un ruolo consultivo, possono influenzare e/o portare un punto di vista specifico rispetto alla tecnologia in analisi".

Tra le principali categorie di stakeholder identificate in letteratura (28,29) quelle utili ai fini della produzione dei report sono:

- Professionisti e operatori sanitari e/o loro associazioni
- Produttori e/o loro associazioni
- Cittadini in generale
- Pazienti e/o loro associazioni
- Policy maker

I diversi Stakeholder possono essere coinvolti in vari modi durante il processo di assessment e alla sua conclusione. Tutti gli Stakeholder sono di fatto coinvolti nelle differenti fasi del processo che

prevedono la comunicazione via web: segnalazione delle tecnologie e consultazione sui prodotti intermedi HTA (Full, rapid, adapted).

Agenas coinvolge alcuni gruppi di Stakeholder in diverse fasi:

-in fase di predisposizione del protocollo di ricerca e di assessment vengono coinvolti professionisti/operatori sanitari, policy maker regionali;

-in fase di raccolta di dati e informazioni di contesto (vedi paragrafo 3.3.3) vengono coinvolti i produttori della tecnologie in esame e/o loro associazioni e possono essere coinvolti pazienti e/o loro associazioni;

-in fase di revisione esterna (vedi paragrafo 3.4) sono coinvolti usualmente professionisti e operatori sanitari esperti della tecnologia in esame;

La raccolta di dati e informazioni di contesto e la revisione esterna sono step che attengono alla fase di “assessment” tecnico-scientifica. Infatti in queste fasi sono coinvolti “singoli individui” che grazie ad una loro expertise specifica e/o collocazione nel sistema sanitario, forniscono informazioni e punti di vista importanti sulla tecnologia. Si tratta dunque di un rapporto con esperti identificati sulla base della loro expertise specifica per lo più clinici, referenti regionali, ma anche pazienti o caregiver, familiari. Per una descrizione di questi due momenti si vedano i paragrafi precedenti.

Nella tabella seguente sono elencate le fasi di produzione nelle quali vengono coinvolti i diversi gruppi di Stakeholder.

Tabella 4 Coinvolgimento degli Stakeholder

Stakeholder	Coinvolgimento attivo	Consultazione
Professionisti e operatori sanitari e/o loro associazioni	Fase di predisposizione del protocollo HTA, collaborazione all’assessment, indagini di contesto, revisione esterna	Aperta sul sito del Ministero della Salute su full, rapid HTA
Produttori e/o loro associazioni	Fase di raccolta informazioni, revisione report HS	Aperta sul sito del Ministero della Salute su full, rapid HTA
Cittadini in generale		Aperta sul sito del Ministero della Salute su full, rapid HTA
Pazienti e/o loro associazioni	indagini di contesto	Aperta sul sito del Ministero della Salute su full, rapid HTA
Policy maker	I policy maker regionali e nazionali sono coinvolti dalla fase di prioritizzazione a quella di finalizzazione dei prodotti.	Aperta sul sito del Ministero della Salute su full, rapid HTA

I professionisti esperti clinici sono prioritariamente individuati dalle regioni nell'ambito delle proprie reti e, in mancanza, richiesti alle società scientifiche, o individuati ed invitati sulla base di informazioni disponibili (pubblicazioni, casistica trattata) circa l'expertise specifica per la tecnologia in esame.

I rappresentanti delle industrie produttrici dei dispositivi medici, oggetto di valutazione, vengono individuati attraverso l'associazione di settore o d'ufficio e viene richiesto loro di fornire informazioni sulle tecnologie in fase di predisposizione del protocollo HTA e nella revisione del draft dei report di HS (Procedura in Allegato 2). Il coinvolgimento dei produttori nel processo di valutazione delle tecnologie è un passaggio importante ed al momento stesso delicato, e pertanto è necessario definire le modalità per poter instaurare il giusto rapporto tra i valutatori e il mondo dell'industria. Tale coinvolgimento consente di poter ottenere, quando necessario e richiesto, le informazioni di carattere tecnico, scientifico ed economico relativo alla tecnologia oggetto di valutazione.

Per i rappresentanti dei pazienti/cittadini è stata elaborata una procedura (Allegato n. 3) di coinvolgimento attivo per la valutazione dell'impatto sociale della tecnologia (al momento si effettua solo analisi di letteratura e altre fonti), non ancora implementata.

4.2 Conflitto di interesse

Nell'ambito della collaborazione di un soggetto alla produzione di un documento HTA, volto alla valutazione di tecnologie sanitarie, il conflitto di interessi coincide con la situazione in cui un interesse secondario (privato o personale) del soggetto interferisca, o possa interferire, con la sua partecipazione alla valutazione della tecnologia stessa.

Nello specifico, il conflitto di interesse di soggetti coinvolti nella valutazione di una tecnologia è legato al fatto che tali soggetti non siano "sponsorizzati" da produttori o aziende farmaceutiche e che, una volta dichiarato di non esserlo, si impegnino a non divulgare le informazioni di cui verranno a conoscenza durante lo studio della tecnologia.

Per documentare l'esistenza/inesistenza di conflitto di interesse dei partecipanti ai lavori è stato predisposto il modulo in Allegato n. 4.

5. Bibliografia

- 1 Busse, R; Orvain, J; Velasco, M; Perleth, M; Drummond, M; Gürtner, F; Jørgensen, T; Jovell, A; Malone, J; Rüther, A; Wild, C. "Best Practice in Undertaking and Reporting Health Technology Assessment". Working Group 4 Report in International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2002, 18 (2), 361-422.
- 2 Hussein Z. Noorani, Donald R. Husereau, Rhonda Boudreau International Journal of Technology Assessment in Health Care, 23:3 (2007), 310–315).
- 3 Drummond MF, et al. Schwartz JS, Jonsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, et al. Key principles for the improved conduct of health technology Assessments for resource allocation decisions. International Journal Technology Assessment in Health Care 2008;24(3):244-58,
- 4 Liberati, A; Sheldon, TA; Banta, HD. "Eur-Assess Project Subgroup Report on Methodology. Methodological guidance for the Conduct of Health Technology Assessment". International Journal of Technology Assessment in Health Care. 1997, 13 (2), 186-219.
- 5 The Cochrane collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]
- 6 Cerbo M, Chiarolla E, Gillespie F, Jefferson T, Teljeur C. HTA Report Adaptation - Filtrazione dei prioni nei concentrati eritrocitari per ridurre il rischio di malattia di Creutzfeldt-Jacob variante (MCJ variante) in Italia, Giugno 2013.
- 7 Corio M, De Rango P, Perrini MR, Cao P, Migliore A, Jefferson T, Cerbo M. HTA Report Adaptation - Protesi endovascolari per gli aneurismi dell'aorta addominale: analisi dell'efficacia e della costo?efficacia. Giugno 2013.
- 8 EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary: Version 5, October 2011 <http://www.eunetha.eu/outputs/eunetha-hta-adaptation-toolkit>
- 9 Jefferson T, Migliore A, Corio M, Gillespie F, Chiarolla E, Perrini MR, Cerbo M. HTA Report Adaptation: Documento metodologico. Luglio 2013.
- 10 Corio M., Paone S, Ferroni E, Meier H, Jefferson TO, Cerbo M. Agenas – Revisione sistematica degli strumenti metodologici impiegati nell'Health Technology Assessment. Roma, Luglio 2011
- 11 Jefferson, T. O. " Rapid Health Technology Assessment for Agenas" 2012)
- 12 CRD. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. 2001. CRD Report 4 (2nd edition).
- 13 Quadas (Whiting et al., 2004). Versione in italiano a cura di A. Migliore
- 14 Ogrinc, G The SQUIRE (Standards for QUality Improvement Reporting Excellence) guidelines for quality improvement reporting: explanation and elaboration Qual Saf Health Care 2008;17:i13-i32 doi:10.1136/qshc.2008.029058
- 15 Bossuyt PM. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Clin Chem. 2003 Jan;49(1):7-18.
- 16 Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 2009
- 17 Bamford J, Fortnum H, Bristow K, Smith J, Vamvakas G, Davies L, et al. Current practice, accuracy, effectiveness and cost-effectiveness of the school entry hearing screen. Health Technol Assess 2007;11(32).
- 18 Drummond MF, et al. Schwartz JS, Jonsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, et al. Key principles for the improved conduct of health technology Assessments for resource allocation decisions. International Journal Technology Assessment in Health Care 2008;24(3):244-58,
- 19 Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of conomic submissions to the BMJ. BMJ 1996;313:275-83.

- 20 Facey K. et al. Patients' perspectives in health technology assessment: A route to robust evidence and fair deliberation *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 26:3 (2010), 334-340.
- 21 Kuper A, Reeves S, Levinson W. An introduction to reading and appraising qualitative research. *BMJ*. 2008;337:a288.
- 22 Malterud K. Qualitative research: Standards, challenges and guidelines. *Lancet*. 2001;358:483-488.
- 23 Noblitt GW, Hare RD. *Meta-Ethnography: Synthesizing Qualitative Studies*. Newbury Park, CA: Sage Publications; 1988.
- 24 Mays N, Pope C, Popay J. Systematically reviewing qualitative and quantitative evidence to inform management and policy-making in the health field. *J Health Serv Res Policy*. 2005;10(Suppl 1):6-20.
- 25 Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Roen K, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. Draft report from ESRC Methods Programme. Institute for Health Research, University of Lancaster 2004.
- 26 Popay, J. (editor). "Moving beyond effectiveness in evidence synthesis: methodological issues in the synthesis of diverse sources of evidence". National Institute for Clinical and Health Excellence, Londra, 2004.
- 27 Paterson BL, Thorne SE, Canam C, Jillings C. *Meta-study of Qualitative Health Research. A Practical Guide to Meta-Analysis and Meta-Synthesis*. London: Sage Publications; 2001
- 28 O'Haire, S. "Engaging Stakeholders To Identify and Prioritize Future Research Needs" AHRQ Publication No. 11-EHC044-EF2011
- 29 Brugha, R; Varvasovszky, Z. "Stakeholder analysis: A review. *Health Policy and Planning*". INAHTA. 2000, 15, 239-246.
- 30 Jefferson, T; Cerbo, M. "Health Technology Assessment". Il Pensiero Scientifico Editore. Roma, 2012.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Procedura di reclutamento dei revisori esterni delle valutazioni htahs dell'agenas

Obiettivi del processo di revisione esterna in HTA

La garanzia della qualità dei lavori condotti secondo la metodologia HTA richiede che essi siano sempre saldamente radicati nel metodo scientifico. L'affidabilità viene verificata sottoponendo tutti i prodotti di HTA a procedure di valutazione esterna. Il processo di revisione esterna mira a:

- Garantire la massima qualità dei metodi utilizzati quali: la ricerca e selezione della letteratura scientifica, le analisi statistiche, le analisi economiche, gli approcci per la ricerca e l'analisi delle evidenze qualitative, ecc.;
- Ridurre e minimizzare le diverse tipologie di bias;
- Evidenziare la necessità di ulteriori approfondimenti;
- Garantire la completezza delle informazioni sulla tecnologia oggetto di valutazione.

Chi sono i revisori esterni dei lavori di HTA dell'Agenas

Per revisore esterno intendiamo un individuo qualificato, con un'adeguata conoscenza nel campo di specifico interesse, che non appartenga all'istituzione che ha condotto la valutazione HTA, che possieda i seguenti requisiti:

- non abbia un rapporto di lavoro diretto con l'istituzione che ha condotto la valutazione HTA;
- abbia una qualificata esperienza nel settore di interesse;
- possieda pubblicazioni scientifiche di livello nazionale e internazionale sull'argomento in oggetto; abbia un'ottima padronanza della lingua inglese.

Il processo di selezione dei revisori esterni

Il processo di selezione dei revisori esterni verrà condotto dall'Area Funzionale Innovazione, sperimentazione e sviluppo-HTA-HS dell'Agenas (di seguito ISS), in collaborazione con la rete regionale italiana di HTA (RIHTA), le Società Scientifiche, la rete europea di HTA (EUnetHTA) e la Rete internazionale di HTA (INAHTA).



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

In particolare, l'Area Funzionale ISS nelle fasi preliminari di realizzazione di un'attività di valutazione HTA apre una call al fine di stabilire un elenco di esperti esterni da selezionare sulla base degli elementi individuati al punto 1 e tenendo conto degli eventuali conflitti di interesse. Ogni revisore dovrà dichiarare qualsiasi tipo di conflitti finanziari o personali di interesse riguardanti il tema affrontato (tutti gli esperti esterni devono firmare la dichiarazione di interesse concorrente). L'Area funzionale ISS richiederà alla RIHTA e alle Società scientifiche la collaborazione per la selezione dei revisori di livello nazionale, mentre all'EUnetHTA e all'INAHTA verrà richiesto di collaborare alla selezione dei revisori di livello internazionale.

La call prevede almeno i seguenti contenuti:

Titolo della valutazione HTA;

Tipologia di valutazione che si intende elaborare;

Tecnologia oggetto di valutazione;

Patologie concernenti la tecnologia oggetto di valutazione;

La call richiede l'invio di un Curriculum vitae completo, da cui possa emergere il possesso dei requisiti di cui al punto 1, e la compilazione di un modulo ad hoc per la "Dichiarazione di conflitti di interesse" entro una data predeterminata. Dopo una fase di consultazione, l'Area Funzionale ISS costituirà una "Lista di esperti esterni", che verrà pubblicata sul sito web dell'Agenas, che sarà aggiornata annualmente o secondo necessità. E' altresì necessaria una dichiarazione di qualsiasi tipo di conflitti finanziari o personali di interesse riguardanti il tema affrontato.

Compiti dei revisori esterni

Ai Revisori esterni viene richiesto di svolgere una revisione della valutazione HTA, sulla base delle loro specifiche competenze e capacità. Al fine di garantire un processo standardizzato di revisione esterna, l'Area Funzionale ISS dell'Agenas proporrà ai revisori un modello guida (www.Cochrane.org) da seguire per la revisione.

Poiché le valutazioni valutano molteplici dimensioni di una determinata tecnologia, i revisori saranno tenuti a rispondere alle domande, contenute nel modello guida, per la parte di propria competenza. I revisori sono tenuti a svolgere la revisione entro un termine prestabilito, concordato all'inizio della collaborazione con l'Area Funzionale ISS dell'Agenas. I revisori esterni sono altresì tenuti a non condividere o utilizzare il contenuto della valutazione HTA al di fuori del gruppo Agenas designato. A tal fine, a ciascun revisore verrà richiesto di firmare una clausola per la non divulgazione dei contenuti delle valutazioni sottoposte alla sua revisione. Non sono inoltre previsti compensi per i revisori esterni.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Il processo di revisione esterna

Ogni documento HTA-HS dell'Agenas deve essere sottoposto a revisione esterna. In particolare, i report HTA (Full, Adapted) e le Revisioni sistematiche saranno sottoposti alla revisione di almeno 2 revisori internazionali e 2 revisori nazionali. I report di HS e i Rapid HTA saranno revisionati da almeno 1 revisore internazionale e 1 revisore nazionale. Le fasi del processo sono le seguenti:

4.1 l'Area Funzionale Innovazione, Sperimentazione e Sviluppo-HTA-HS dell'Agenas prevede la creazione di un "Elenco degli esperti" candidati (vedi sopra) da contattare per la revisione di qualsiasi valutazione di HTA;

4.2 l'Area Funzionale Innovazione, Sperimentazione e Sviluppo-HTA-HS dell'Agenas, per ogni singola valutazione, dovrà attingere dall'Elenco degli esperti costituito (di cui al punto 4.1);

4.3 qualora nell'Elenco degli esperti non fossero disponibili revisori appropriati rispetto alla tecnologia da valutare, potranno essere consultate altre organizzazioni scientifiche o agenzie di HTA o potrà essere condotta una ricerca all'interno dei database di letteratura scientifica per identificare l'esperto più adatto.

Una volta identificati gli esperti esterni, un membro designato del gruppo di lavoro Agenas dedicato alla specifica valutazione provvederà a contattarli attraverso lettera protocollata di invito alla collaborazione per la revisione della valutazione HTA. All'accettazione alla collaborazione, attraverso la firma della lettera di richiesta inviata da Agenas, secondo le condizioni ed i termini previsti, il revisore riceverà, con procedura protocollata, dal membro designato del gruppo di lavoro HTA, il documento da revisionare. Il gruppo HTA è responsabile della decisione finale concernente quali commenti ricevuti dai revisori esterni devono essere accettati e attraverso quali modalità. Verranno esplicitati al revisore esterno i motivi per i quali eventuali commenti non vengono accettati dal gruppo di lavoro HTA dell'Agenas.

Il nome dei revisori esterni verrà infine pubblicato sulla versione finale del report di HTA in una sezione dedicata.

Revisione esterna post pubblicazione

Nel caso la call effettuata da Agenas (punto 4.3 paragrafo precedente) non fosse esaustiva, per l'impossibilità di reperire revisori esterni nazionali o internazionali, è prevista la realizzazione di una Revisione esterna post pubblicazione.

In questo caso, una volta conclusi il report HTA o il rapid HTA, l'adapted report HTA, il report HS o la revisione sistematica dal gruppo di lavoro Agenas, tali documenti saranno pubblicati sul sito web del Ministero della Salute italiano e sarà consentita la candidatura mediante per l'accREDITAMENTO volontario di revisori interessati. Le autocandidature saranno selezionate dall'Agenas sulla base delle competenze del candidato, evidenziate nel Curriculum vitae richiesto per l'accREDITAMENTO, entro una



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

data prestabilita. Al termine di questo periodo, il gruppo di lavoro Agenas contatterà in via ufficiale, attraverso lettera protocollata, i revisori selezionati per la richiesta di collaborazione alla revisione del documento HTA. Previa accettazione scritta dei termini della collaborazione, che prevedono in particolare la Dichiarazione dei conflitti di interesse, un membro designato del gruppo di lavoro HTA, invierà, sempre attraverso procedura protocollata, il documento da revisionare, stabilendo contestualmente i termini per la consegna della revisione. Il gruppo di lavoro HTA rivedrà i commenti effettuati al documento essendo il responsabile finale della decisione concernente quali commenti ricevuti dai revisori esterni devono essere accettati e attraverso quali modalità. Verranno esplicitati al revisore esterno i motivi per i quali eventuali commenti non vengono accettati dal gruppo di lavoro HTA dell'Agenas. Il nome dei revisori esterni verrà infine pubblicato sulla versione finale del report di HTA in una sezione dedicata.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Procedura per il coinvolgimento dei produttori

Il coinvolgimento dei produttori nel processo di valutazione delle tecnologie è un passaggio importante ed al momento stesso delicato, e pertanto è necessario definire le modalità per poter instaurare il giusto rapporto tra i valutatori e il mondo dell'industria. Tale coinvolgimento consente di poter ottenere, quando necessario e richiesto, le informazioni di carattere tecnico, scientifico ed economico relativo alla tecnologia oggetto di valutazione. A tale scopo viene definita la seguente procedura tesa a disciplinare i rapporti con le Associazioni di settore e/o direttamente con i produttori. Si precisa che non vi è obbligo alcuno di reperire informazioni dai produttori, il loro coinvolgimento dipende dalla necessità del team Agenas.

Inoltre, nessuna condivisione del documento o dei risultati sarà possibile prima della chiusura ufficiale dei report o della fase di consultazione pubblica sul sito del Ministero della Salute (nella pubblicazione intermedia) del documento. La seguente procedura prevede di:

1. Inviare una "richiesta ufficiale" (ovvero protocollata) all'Associazione, nella stessa occorre riportare: il titolo del report, il riferimento dell'accordo con il Ministero della Salute quando presente, lo scopo della richiesta ed infine i quesiti tecnico-scientifico-economici che si intendono acquisire. Nella richiesta andranno indicati i tempi massimi per la risposta al fine di non intralciare il prosieguo dei lavori. La richiesta è ufficiale ed è a firma del Direttore Generale dell'Agenzia o persona da esso delegata.
2. Qualora le informazioni risultassero incomplete, o nel caso di indisponibilità delle stesse da parte dell'Associazione dei produttori, sarà possibile contattare direttamente i produttori. Anche in questo caso, sarà necessario contattarli con richiesta ufficiale ed a firma del Direttore Generale dell'Agenzia o persona da esso delegata riportando anche in questo caso il titolo del report, il riferimento dell'accordo con il Ministero della Salute quando presente, lo scopo della richiesta ed infine i quesiti tecnico-scientifico-economici) ed i tempi entro cui far pervenire le risposte.
3. L'individuazione dei produttori avviene consultando diverse fonti quali: la banca dati/repertorio dei dispositivi medici (RDM), l'elenco eventualmente fornito da Assobiomedica banca dati ECRI (se disponibile), sito internet ufficiale del produttore, altri siti internet specializzati.

Stabilito il contatto con il produttore è possibile prevedere uno o più incontri da stabilirsi previa ufficiale convocazione a firma del Direttore Generale dell'Agenzia o persona da esso delegata. Gli



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

inviti possono essere inviati anche tramite email. Gli incontri si terranno inderogabilmente presso le sedi dell'Agenzia. In alternativa è possibile ricevere le informazioni tramite mail.

4. Tutta la corrispondenza transitata per e-mail dovrà essere sempre protocollata, a tal fine sarà necessario mettere in copia l'indirizzo hta@agenas.it.
5. All'incontro con i produttori dovranno partecipare 2 o più componenti del gruppo di lavoro. Durante l'incontro, le domande preventivamente predisposte e concordate con il team che tratta la tecnologia, dovranno essere le medesime, per tutti i produttori e possibilmente poste nello stesso ordine. Le domande potranno essere anticipate al produttore mettendo in copia l'indirizzo hta@agenas.it per il protocollo. Al termine dell'incontro dovrà essere redatto un verbale (allegato 1, fac-simile) che una volta condiviso con i partecipanti all'incontro, dovrà essere vistato dal Direttore di area e notificato ufficialmente ai produttori. I produttori potranno apportare modifiche al verbale inviandolo all'indirizzo email hta@agenas.it, e saranno avvisati e messi al corrente delle ragioni delle eventuali modifiche non accolte. Tutte le comunicazioni dovranno essere protocollate.
6. I produttori partecipanti all'incontro sono invitati a firmare una dichiarazione di riservatezza relativa ai dati ed ai documenti di lavoro Agenas che è necessario condividere durante l'incontro. (Allegato 2, dichiarazione di riservatezza)
7. Qualora i produttori rilascino documenti, analisi o brochure non pubblicati e non reperibili da altre fonti, dovrà essere chiesto loro, ufficialmente ed esplicitamente, se gli stessi potranno essere citati e/o pubblicati nel report. I documenti confidenziali non saranno accettati poiché inutilizzabili ai fini della valutazione. Tali dichiarazioni dovranno essere riportate nel verbale.
8. Qualora, all'interno del report, vengano riportati valori, funzioni o caratteristiche delle tecnologie, forniti dai produttori, verrà richiesto ad ognuno di essi la conferma di quanto riportato al fine di accertarne l'esattezza.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

All.to 1 – fac simile verbale



Verbale incontro tecnico con il Produttore: _____

data _____

Presenti all'incontro:

Ordine del giorno e punti di discussione:

esempio

- 1) Caratteristiche tecniche del/i dispositivi
- 2) Indicazione di studi comparativi (RCT e osservazionali prospettici) in corso o conclusi alla data dell'incontro
- 3) Definizione del livello di confidenzialità delle informazioni/documenti forniti
- 4) Se disponibili i costi per tipologia di modello e composizione del prezzo.
- 5) Se disponibili i volumi italiani di vendita.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

All.to 2 – fac simile, dichiarazione di riservatezza



Il/La sottoscritto/a dott./dr.ssa _____, in rappresentanza della ditta _____, si
impegna a mantenere riservate tutte le informazioni e i dati appresi durante l'incontro con l'Agenas in
merito alla tecnologia in oggetto _____

Roma, lì



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Procedura per il coinvolgimento delle Associazioni pazienti/cittadini

Il coinvolgimento delle Associazioni dei pazienti/cittadini nel processo di valutazione delle tecnologie è un passaggio importante e al momento stesso delicato. E' pertanto necessario definire le modalità per poter instaurare il giusto rapporto tra i valutatori e il mondo dei pazienti/cittadini e delle loro associazioni.

Tale coinvolgimento consente di poter ottenere, quando necessario e richiesto, informazioni sui vantaggi e/o svantaggi che la tecnologia ha dal punto di vista del paziente nel migliorare o meno la gestione quotidiana della malattia. A tale scopo viene definita la seguente procedura tesa a disciplinare i rapporti con i pazienti/cittadini e le loro Associazioni.

Si precisa che non vi è obbligo alcuno di reperire informazioni dai pazienti/cittadini e loro Associazioni e che il loro coinvolgimento dipende dalla necessità del team Agenas. Inoltre nessuna condivisione del documento o dei risultati preliminari sarà possibile prima della chiusura ufficiale dei report o della fase di consultazione pubblica.

La procedura prevede:

1. L'individuazione delle Associazioni da coinvolgere mediante un avviso pubblico sul sito web recante l'invito a partecipare a titolo gratuito al processo di valutazione della tecnologia. Sono resi disponibili sul sito i requisiti necessari per partecipare (rappresentatività, raggio di azione territoriale, grado/livello di organizzazione etc.). In caso di molteplicità di Associazioni interessate Agenas identifica le prime 10 richieste ammissibili in ordine cronologico.
2. L'invio di una "comunicazione ufficiale" (ovvero protocollata) alle Associazioni selezionate. In essa occorre riportare: il titolo del report, il riferimento eventuale all'accordo con il Ministero della Salute quando presente, lo scopo della richiesta e infine i quesiti che si intendono porre. Nella comunicazione andranno indicati i tempi massimi per la risposta, al fine di non intralciare il prosieguo dei lavori. La comunicazione è ufficiale ed è a firma del Direttore Generale dell'Agenzia o persona da esso delegata.
3. Stabilito il contatto con le Associazioni è possibile prevedere uno o più incontri da stabilirsi previa ufficiale convocazione a firma del Direttore Generale dell'Agenzia o persona da esso delegata. Gli inviti possono essere inviati anche tramite email. Gli eventuali incontri si terranno inderogabilmente presso le sedi dell'Agenzia. Inoltre e/o in alternativa è possibile ricevere le informazioni tramite mail.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

4. Tutta la corrispondenza transitata per e-mail dovrà essere sempre protocollata, a tal fine sarà necessario mettere in copia l'indirizzo hta@agenas.it.
5. All'eventuale incontro con le Associazioni dovranno partecipare 2 o più componenti del gruppo di lavoro. Al termine dell'incontro dovrà essere redatto un verbale (allegato 1, fac-simile) che una volta condiviso con i partecipanti, dovrà essere vistato dal Direttore di area e notificato ufficialmente le associazioni. Le Associazioni potranno apportare modifiche al verbale inviandolo all'indirizzo email hta@agenas.it, e saranno avvisati e messi al corrente delle ragioni delle eventuali modifiche non accolte. Tutte le comunicazioni dovranno essere protocollate.
6. Le Associazioni coinvolte sono invitate a firmare una dichiarazione di riservatezza relativa ai dati ed ai documenti di lavoro Agenas che è necessario condividere durante eventuali incontri. (Allegato 2, dichiarazione di riservatezza)
7. Qualora le Associazioni rilascino documenti, analisi o brochure non pubblicati e non reperibili da altre fonti, dovrà essere chiesto loro, ufficialmente ed esplicitamente, se gli stessi potranno essere citati e/o pubblicati nel report. Tali dichiarazioni dovranno essere riportate nel verbale. I documenti confidenziali non saranno accettati poiché inutilizzabili ai fini della valutazione. Agenas non è obbligata a pubblicare sintesi di tali materiali.
8. Qualora all'interno del report venga riportata una sintesi ragionata dei punti di vista espressi dalle Associazioni, alle stesse verrà richiesta una validazione di quanto riportato.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

All.to 1 – fac simile verbale



Verbale incontro con Associazioni pazienti/cittadini selezionate _____

data _____

Presenti all'incontro:

Ordine del giorno e punti di discussione:



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali



Il/La sottoscritto/a Sig./ra/ Dott./dr.ssa _____ , in rappresentanza della Associazione , si
impegna a mantenere riservate tutte le informazioni e i dati appresi durante l'incontro con l'Agenas in
merito alla tecnologia in oggetto _____

Roma, lì



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

DICHIARAZIONE SUL CONFLITTO DI INTERESSI E SULLA RISERVATEZZA PER LA PARTECIPAZIONE ALLE ATTIVITÀ DI AGENAS DI VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE (HTA-HS).

DICHIARAZIONE SUL CONFLITTO DI INTERESSI

Il “*Conflitto di interessi*” è quella situazione che si verifica quando un interesse secondario (privato o personale) interferisce, ovvero potrebbe tendenzialmente interferire, con la capacità di una persona ad agire in conformità con l’interesse primario dell’Agenzia e dell’obiettività scientifica nello svolgimento delle attività. Il conflitto di interessi non è quindi individuabile in un singolo evento o comportamento, bensì quale insieme di circostanze che creano o aumentano il rischio che gli interessi primari possano essere compromessi dal perseguimento di quelli secondari.

L’Agenas, anche tramite il responsabile o il coordinatore del progetto/studio/altra attività, si riserva di decidere in merito all’eventuale conflitto d’interesse dichiarato, che potrebbe anche non essere rilevante per la partecipazione alle attività dell’Agenzia o che potrebbe essere escluso limitando le attività di collaborazione o consulenza ad alcune aree di ricerca, tenendo conto della natura dell’interesse dichiarato, del lasso di tempo durante il quale l’interesse si è verificato, come pure della tipologia di attività.

Consapevole delle sanzioni previste dall’art. 76 del D.P.R. 445/2000, Testo Unico sulla documentazione amministrativa, per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci, nonché delle conseguenze di cui all’art. 75 del medesimo D.P.R. e di quanto previsto dal D.P.R. 62/2013, recante ‘Codice di comportamento dei dipendenti pubblici’, sotto la mia personale responsabilità rendo la seguente dichiarazione.

Il/la sottoscritto/a, nome e cognome:.....

Amministrazione di appartenenza.....

Titolo /ruolo.....

Indirizzo Via.....

CAP:.....

Comune / città:.....

Indirizzo mail.....



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Consapevole dell'importanza che questa dichiarazione riveste nell'ambito dell'attività istituzionale dell'AGENAS e consapevole altresì che la veridicità delle affermazioni di seguito riportate è condizione essenziale ed imprescindibile per la partecipazione al piano di lavoro Agenas riguardante l'elaborazione del Report..... che va dal.....al....., in fede dichiaro di non detenere, a mia conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica, e/o dei dispositivi medici oltre a quelli di seguito elencati.

1a. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho svolto lavoro dipendente ed ho recepito compensi relativi alla produzione di farmaco/dispositivo medico o sanitario/altra tecnologia in via di sviluppo:

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Descrizione delle attività:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

1b. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho agito in qualità di consulente per la/le seguente/i organizzazione/i (del paziente, HTA, organismi di ricerca pubblici o privati , ...):

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Descrizione del titolo consultivo:

Onorario: Sì / No

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

Nome dell'organizzazione:

Descrizione del titolo consultivo:

Onorario , Sì / No

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

2. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho svolto studi clinici in relazione allo sviluppo di un farmaco / dispositivo medico / procedura diagnostica / altra tecnologia sanitaria/farmaceutica:



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Nome del farmaco/dispositivo medico/procedura diagnostica/altra tecnologia sanitaria/farmaceutica:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

Nome dell'organizzazione:

Nome del farmaco / dispositivo medico / procedura diagnostica / altra tecnologia sanitaria/farmaceutica:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

3. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho partecipato ad un comitato o organo consultivo simile per la seguente ricerca medica su un farmaco / dispositivo medico / altra tecnologia in via di sviluppo:

SI/NO

I dettagli della ricerca:

Nome dell'organizzazione:

Nome del ricerca medica su un farmaco / dispositivo medico / altra tecnologia in via di sviluppo:

Descrizione dei compiti:

Onorario : Sì / No

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

3a . Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho recepito a livello personale un contributo o indennità di viaggio per la seguente ricerca medica su un farmaco / dispositivo medico / altra tecnologia in via di sviluppo:

SI/NO

Nome dell'organizzazione (casa farmaceutica / produttore /organizzazione sanitaria):

Descrizione del fondo:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

3b. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso mi sono state pagate le spese congressuali da sponsor / casa farmaceutica / produttore /organizzazione sanitaria:



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Descrizione del congresso:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

3c. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho ricevuto fondi di ricerca sotto forma di contratti di sovvenzione, regali, ricerche commissionate o borse di studio da parte di casa farmaceutica / produttore / organizzazione sanitaria.

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Descrizione della ricerca:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

3d. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho ricevuto forniture di farmaci o attrezzature oppure ricevuto sostegno di tipo amministrativo da parte di casa farmaceutica / produttore / organizzazione sanitaria.

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Descrizione della fornitura/attrezzatura/sostegno:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

4. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho prodotto una presentazione per incontri organizzati da casa farmaceutica / produttore / organizzazione sanitaria dietro compenso per partecipazione:

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Descrizione della riunione:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

5. Negli ultimi 3 anni e quello in corso ho svolto attività o contribuito alla progettazione di un farmaco / dispositivo medico / altra tecnologia in via di sviluppo in cambio di un pagamento personale:



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

SI/NO

Nome dell'organizzazione:

Descrizione delle attività:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

6. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho tenuto una posizione manageriale nel seguente istituto, in cui si svolge ricerca medica che è stata finanziata da casa farmaceutica / produttore /organizzazione sanitaria:

SI/NO

Nome dell'istituto:

Descrizione dei compiti:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

7. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho ricevuto il pagamento di diritti e/o posseduto quote di partecipazione, titoli, diritti di opzione, quote di capitale (ad esclusione di fondi comuni o prodotti analoghi in cui l'investitore non ha alcun controllo sulla selezione delle quote), diritti da brevetti o altre forme di proprietà intellettuale da parte di casa farmaceutica / produttore /organizzazione sanitaria:

SI/NO

Nome dell'istituto:

Descrizione degli interessi finanziari:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

8. Negli ultimi 3 anni e in quello in corso ho avuto interessi finanziari in aziende (anche solo potenzialmente) fornitrici del SSN o in società direttamente collegate a casa farmaceutica / produttore /organizzazione sanitaria:

SI/NO

Nome dell'istituto:

Descrizione degli interessi finanziari:

Periodo di tempo (periodo di inizio - fine):

9. Ho relazioni di parentela o affinità con soggetti collegati a casa farmaceutica / produttore /organizzazione sanitaria, i suoi rappresentanti commerciali o i suoi titolari di fornitura:



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

SI/NO

Nome dell'istituto:

Descrizione della relazione di parentela/affinità:

10. Un membro della mia famiglia è stato impegnato in attività di cui agli articoli 1-8 sopra indicati:

Sì / No:

Nome dell'istituto:

Se sì, descrizione delle attività:.....

11. L'organizzazione nella quale sono impiegato riceve un fondo o altri finanziamenti da un'industria farmaceutica (io non percepisco alcun introito personale).

SI/NO

Nome dell'istituto:

12. Sono impegnato in un'attività che potrebbe essere percepita come un conflitto di interessi

Sì / No:

Nome dell'istituto:

Se sì, descrizione dell'attività:.....

Oltre agli interessi sopra dichiarati e tenuto conto di quanto previsto dalla Legge 6 novembre 2012 n. 190, in fede dichiaro di non detenere nessun altro interesse o fatto di cui ritengo debba essere portata a conoscenza l'AGENAS.

(In caso di qualsiasi altro interesse o fatto, specificarlo di seguito)

.....
.....



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Nel caso in cui intervengano fatti o interessi che modifichino la situazione esistente rispetto a quanto dichiarato con il presente atto, sarà mia cura darne immediata comunicazione ad AGENAS e compilare una nuova dichiarazione specificando i cambiamenti intervenuti.

Questa dichiarazione non mi esenta, pertanto, dall'obbligo di dichiarare ad AGENAS qualsiasi potenziale conflitto di interesse che dovesse sorgere in futuro.

Luogo e Data

IL DICHIARANTE



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

DICHIARAZIONE DI RISERVATEZZA

Per "*Informazioni riservate*" si intendono tutte le informazioni, i fatti, i dati e tutte le altre questioni a cui si accede o si viene a conoscenza, direttamente o indirettamente, in ragione delle attività di collaborazione con Agenas.

Per "*Documenti riservati*" si intendono tutti i progetti, le informazioni preparatorie, gli elaborati e qualsiasi altro materiale, nonché tutti i dati e le informazioni in esso contenute, a cui si ha accesso direttamente o indirettamente, in ragione delle attività di collaborazione con Agenas.

Il/la sottoscritto/a

DICHIARA SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITA'

Di tenere riservate tutte le nuove informazioni che potrà ricevere durante il contributo alla realizzazione il suddetto Report e a non rivelare qualsiasi informazione e/o ad utilizzarle in proprio favore, salvo approvazione scritta da parte del Coordinatore del Report a cui partecipa personalmente.

In particolare,

sugli obblighi di riservatezza il sottoscritto si impegna a :

- Di trattare con la massima riservatezza ogni documento e/o testo ricevuto o mostrato nel corso della collaborazione con Agenas in quanto è fatto divieto di divulgare e comunicare in qualunque modo o forma le informazioni, i dati e le conoscenze riservate a soggetti che non siano autorizzati.
- Di utilizzare tali informazioni, dati e conoscenze nella misura e con i mezzi strettamente necessari allo svolgimento delle attività oggetto della collaborazione con Agenas e con modalità che non compromettano in alcun modo il carattere della riservatezza.
- Di non copiare o riprodurre, in tutto o in parte, le informazioni, i dati e le conoscenze riservate se non per esigenze operative strettamente connesse allo svolgimento delle attività.
- Di disporre dei documenti come materiale riservato, e non farne alcun ulteriore uso.
- Di non divulgare a terzi alcuna informazione e alcun dato che non sia pubblicamente accessibile.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

- di non utilizzare alcuna informazione e alcun dato collegati direttamente o indirettamente con le attività oggetto della collaborazione con Agenas, a vantaggio proprio o di terza parte;
- di essere consapevole di non poter divulgare alcuna informazione e alcun dato inerenti il lavoro dell'Agenas.

Sulle misure di sicurezza, il sottoscritto si impegna a:

- adottare tutte le cautele e le misure di sicurezza necessarie a proteggere le informazioni, i dati e le conoscenze riservate e ad assicurare che non venga in alcun modo compromesso il carattere della loro riservatezza.
- Il trattamento di eventuali dati personali e sensibili dovrà avvenire nel rispetto della normativa vigente in materia, in particolare del Decreto Legislativo n. 196 del 30 giugno 2003 e sue successive modificazioni.
- Durata
- Questa dichiarazione è in vigore fino a che le informazioni ed i dati non siano resi pubblici legittimamente.
- Gli obblighi di riservatezza si estendono dalla sottoscrizione del presente accordo fino a 5 anni dalla naturale scadenza del contratto/incarico in oggetto, salvo eventuali estensioni del periodo di validità dell'accordo di riservatezza stesso da concordare in seguito tra le parti.

Autorizzo codesta Agenzia al trattamento dei dati personali sopra riportati ai sensi del D.Lgs. 196/2003.

Luogo e data :

IL DICHIARANTE