



L'APIC ha finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale, che svolge in via principale a favore dei propri associati e i loro familiari come di qualunque persona affetta da colangiocarcinoma o che assista una persona che ne è affetta.

In particolare, scopo dell'Associazione è favorire il miglioramento dei servizi e dell'assistenza socio-sanitaria in favore dei pazienti affetti da malattie neoplastiche delle vie biliari (Colangiocarcinoma e Tumori della Colecisti)

Temi che si vorrebbero proporre nel confronto.

Il colangiocarcinoma è uno dei tumori maligni più difficilmente trattabili conosciuti (*Disease free survival* a 5 anni: 2% e diagnosi in crescita del 4% annuo) e la diagnosi è spesso tardiva con tumore in fase IV. Gli sforzi per migliorare questi dati sono concentrati su anticipare la diagnosi, profilazione molecolare tempestiva per arrivare a immunoterapia mirata e farmaci target, cui si ricorre in qualunque caso sia possibile, anche dopo un'operazione riuscita – la chirurgia è a tutt'oggi l'unica terapia valida. Il panorama odierno è complesso con alcuni farmaci disponibili per uso compassionevole (Durvalumab per esempio), altri non rimborsabili e dal costo proibitivo per i pazienti (Enhertu per i casi HER+), altri disponibili solo in clinical trials di non facile e tempestiva reperibilità ecc. La frammentazione regionale del SSN frena ulteriormente le scelte del paziente che affronta, inoltre, un tema estremamente complesso in deficit di informazioni.

Si chiede un confronto aperto tra i bisogni dei pazienti affetti da CCA, o più in generale BTC, portando un'analisi qualitativa dei problemi riscontrati dai nostri associati nell'accesso alle cure di ultima generazione e si chiede cosa AIFA può fare per migliorare le aspettative di vita di chi ha un tumore delle vie biliari. Si propone anche una franca discussione sull'opportunità di snellire l'approccio agli studi clinici su tumori rari quali il CCA e ridurre i tempi tra il risultato scientifico e il beneficio clinico per i pazienti.

Vorremmo in particolare trattare quattro cose e suggerirne una quinta.

- (A) I tempi di approvazione di un medicinale che abbia superato i test richiesti sia più celere. L'FDA approva prontamente, anche solo dopo la prima fase di studi clinici, quella che

prova l'efficacia del medicamento. L'EMA ci mette intorno a un anno. L'AIFA due o tre anni. In totale, dunque, tre-quattro anni, quando la maggioranza delle persone con una diagnosi di BTC non c'è più. Certo, i farmaci target non salvano, ma allungano la vita per lo più tra i sei mesi e un anno abbondante e la rendono meno gravosa, più sostenibile.

- (B) Siccome i farmaci a bersaglio richiedono una profilazione molecolare, l'AIFA permettendo questi farmaci dovrebbe ottenere che alla diagnosi sia fatta a ciascun paziente quella profilazione.
- (C) Un punto più delicato. I farmaci target sono, relativamente, indifferenti al tumore e sensibili alle mutazioni molecolari. Ogni farmaco accettato, lo è dopo una serie di studi clinici, per i tumori rari gli studi clinici sono pochi perché non offrono un sufficiente ritorno economico. L'AIFA già consente che un medico possa decidere di ricorrere a qualunque farmaco ritenga utile per il paziente. Se il farmaco non è già accettato dall'Agenzia stessa però deve essere offerto a titolo gratuito. Bisognerebbe studiare una via meno stretta, riconoscendo forme di studi clinici più elastici che considerino le mutazioni assieme ai tipi di tumore, e non solo i tipi di tumore.
- (D) Un punto più delicato. I farmaci target sono, relativamente, indifferenti al tumore e sensibili alle mutazioni molecolari. Ogni farmaco accettato, lo è dopo una serie di studi clinici, per i tumori rari gli studi clinici sono pochi perché non offrono un sufficiente ritorno economico. L'AIFA già consente che un medico possa decidere di ricorrere a qualunque farmaco ritenga utile per il paziente. Se il farmaco non è già accettato dall'Agenzia stessa però deve essere offerto a titolo gratuito. Bisognerebbe studiare una via meno stretta, riconoscendo forme di studi clinici più elastici che considerino le mutazioni assieme ai tipi di tumore, e non solo i tipi di tumore.

Un suggerimento:

- (E) Il costo di un farmaco potrebbe essere discusso meglio se lo si facesse a livello europeo, perché aprire un mercato di 450 milioni di persone circa ha un impatto notevole per chi produce un farmaco (si veda la storia della ditta che ha prodotto per prima il Tibsovo, le conseguenze che si aspettava all'apertura del mercato europeo, e le conseguenze che ci sono state perché questo non si aprì. Probabilmente, si potrebbero studiare coefficienti per costi diversi per i diversi paesi tenendo conto dei redditi medi in ciascuno di essi



Memoria del Gruppo di Lavoro PRO4all per AIFA Incontra

12 dicembre 2023

- **Il progetto PRO4all**

Il gruppo di lavoro PRO4all – composto da **AIM, AIOM, AISM, FAVO, FICOG, SDA Bocconi, SIN e UNIAMO** – si è costituito ormai più di due anni fa per stimolare il dibattito sulla promozione e utilizzo dei *Patient Reported Outcomes* (PROs), gli esiti di salute riferiti dai pazienti sul loro stato di benessere. La raccolta e l'impiego di questi parametri, in fase di *trial* clinico e di valutazione regolatoria, permetterebbe un giudizio più completo sulle tecnologie sanitarie, riuscendo a quantificare anche gli aspetti intangibili e soggettivi del benessere di una persona. Il progetto PRO4all ha conosciuto due fasi di sviluppo. La prima fase ha portato alla produzione di 4 paper scientifici pubblicati su riviste specialistiche per ampliare la letteratura in materia di utilizzo dei PRO:

1. **Patient-Reported Outcome Measures in Oncology Drugs Approved by the European Medicines Agency, 2017-2021:** si è indagato sull'utilizzo a livello di EMA dei PRO/PROMs per i farmaci oncologici approvati dall'Agenzia nel periodo 2017-2021, guardando alle schede di valutazione EPAR.
2. **Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia:** si è indagato sull'impiego dei PRO/PROMs nei processi di negoziazione del rimborso e della innovatività dei farmaci in AIFA nel periodo 2017-2021.
3. **The Assessment of Patient-Reported Outcomes for the Authorisation of Medicines in Europe: A Review of European Public Assessment Reports from 2017 to 2022:** si è indagato sull'impiego dei PRO/PROMs nei processi autorizzativi dei medicinali presso EMA nel periodo 2017-2022.
4. **Patient-reported outcome measures in drugs for neurological conditions approved by European Medicines Agency 2017–2022:** si è indagato sull'utilizzo a livello di EMA dei PRO/PROMs per i farmaci neurologici approvati dall'Agenzia nel periodo 2017-2022, guardando alle schede di valutazione EPAR.

Altre pubblicazioni sono attualmente in fase di stesura e saranno sempre il frutto di un'attenta analisi dell'impiego dei PRO.

La seconda fase mira invece a veicolare i messaggi contenuti nelle ricerche prodotte all'attenzione dei decisori pubblici allo scopo di ribadire alle Istituzioni l'urgenza di raccogliere informazioni sullo stato di salute direttamente dai pazienti. Il gruppo di lavoro ha quindi iniziato un percorso che li ha portati a condensare le informazioni principali estrapolate dai paper scientifici all'interno di un Manifesto, le cui richieste e suggerimenti hanno condiviso con le Istituzioni.

L'auspicio del gruppo di lavoro PRO4all è che, basandosi su evidenze e dati scientifici solidi, si arrivi alla standardizzazione e applicazione universale degli esiti di salute nell'ambito della ricerca clinica, nonché alla compilazione di linee guida sulla raccolta dei PRO in fase valutativa dei trattamenti, oltre che all'ascolto della voce del paziente in ogni fase del percorso di vita di una terapia tramite un costante e periodico confronto con le associazioni di pazienti più rappresentative per area di patologia con gli organi consultivi di AIFA, auspicando una presenza istituzionalizzata dei rappresentanti dei pazienti in questo Ente.



- **Il valore della voce dei pazienti**

Il sistema sanitario non può prescindere dal coinvolgimento dei pazienti e della comunità scientifica. **Ascoltare la voce del paziente e raccoglierne le istanze mediante misurazioni condivise e validate può portare infatti ingenti benefici nelle decisioni di politica sanitaria.** Il dato riferito dal paziente presenta infatti diversi vantaggi: permette di considerare gli aspetti soggettivi relativi al benessere della persona, compresa la sua qualità della vita, le scale funzionali e i sintomi, monitora l'andamento di un trattamento, potenzialmente migliorando l'aderenza del paziente, fornisce input importanti per la definizione del valore di una terapia, contribuisce alla personalizzazione delle terapie in base alle esigenze del paziente, facilita l'interpretazione dei risultati degli studi clinici e misura la qualità dei servizi sanitari in un determinato contesto, indirizzandone entro certi limiti l'utilizzo. L'ascolto della voce del paziente può contribuire quindi a rendere il Sistema Sanitario più sostenibile e a più a misura della persona.

Per raggiungere questi obiettivi è fondamentale pervenire a una chiara disciplina sulla raccolta e l'impiego dei Patient Reported Outcomes. La misurazione dei PRO avviene attraverso strumenti, scale e questionari, nell'insieme chiamati **Patient-reported outcome measures (PROMs)** che, combinati con i dati clinici, forniscono un quadro più completo dello stato di salute del paziente. La raccolta di questi dati consente di ottenere la prospettiva della persona che vive la malattia riguardo a un determinato trattamento, andando aldilà del dato clinico di sicurezza ed efficacia tradizionalmente misurato dagli sperimentatori, e raccogliendo quindi le **istanze riferite agli aspetti soggettivamente percepiti del benessere della persona: funzionamento fisico e cognitivo, burden sociale e benessere psichico ed emotivo.**

L'esito riportato dal paziente, che la letteratura conferma essere spesso diverso dal giudizio del medico o dell'infermiere (in quanto gli operatori sanitari rischiano in particolare di sottostimare alcuni sintomi), è quindi **essenziale per prendere decisioni patient-centered, quantificare gli effetti reali delle terapie e misurarne il rapporto beneficio/rischio.** È quindi ormai diffusa la consapevolezza che le misurazioni effettuate direttamente dal paziente possono integrare i dati di efficacia e di tossicità, abitualmente utilizzati per registrare un farmaco e valutarne l'impiego in clinica.

- **Lo stato dell'arte sul coinvolgimento dei pazienti**

Nel 2005 la European Medicines Agency (EMA) ha pubblicato il "*Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life Measures in the Evaluation of Medicinal Products*", un documento che esamina criticamente tutti gli aspetti inerenti alla metodologia della misurazione di *outcomes* soggettivi (impiego di strumenti che catturano gli aspetti rilevanti della malattia, strumenti validati, utilizzati prima e dopo il trattamento proposto, dati soggettivi subordinati al dato di efficacia clinica nelle malattie gravi che espongono il paziente al rischio di morte).¹

Anche la FDA negli Stati Uniti ha dato nel 2009 una prima indicazione pratica sull'impiego dei PRO come endpoint nei trial clinici attraverso la pubblicazione del paper "*Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*".

In entrambi i contesti regolatori il coinvolgimento dei pazienti è una realtà ormai consolidata. La legislazione europea prevede oggi la partecipazione dei pazienti, con lo stesso ruolo di tutti gli altri membri, in quattro dei comitati scientifici dell'EMA, mentre in FDA il meccanismo di coinvolgimento delle associazioni pazienti è

¹ Arpinelli, F., *Patient-reported outcomes (PROs): la visione di FDA ed EMA nel processo di registrazione del farmaco*, Tendenze nuove n.1/2014



ancora più rodato, permettendo a queste ultime di partecipare, in talune circostanze specifiche, alle votazioni dell'*Advisory Committee* che supporta l'ente regolatorio nella presa delle decisioni.

Nel contesto italiano il tema dei PRO e della prospettiva dei pazienti nella pratica clinica e regolatoria sta cominciando a prendere sempre più piede, anche nel dibattito politico e istituzionale. Tuttavia, al momento, l'Italia si trova più indietro rispetto all'esperienza europea e americana, **non disponendo ad oggi di linee guida dedicate circa la raccolta dei PROMs o meccanismi strutturati di coinvolgimento delle associazioni pazienti e delle società scientifiche** nei lavori regolatori. Recentemente l'AIFA, nelle linee guida per la compilazione del dossier di prezzo di rimborso da parte delle aziende farmaceutiche aggiornate nel 2020, ha incoraggiato la raccolta di alcuni dati sulla *Health-Related Quality of Life (HRQoL)*, ma, per quanto questo sia un importante passo in avanti nella giusta direzione, ulteriori elementi che premiano la rilevazione degli esiti riferiti dal paziente, come per esempio questionari sulla sintomatologia, non sono ad oggi considerati e dovrebbero invece essere presenti.

I dati relativi alle procedure di rimborsabilità presso AIFA rivelano che l'attenzione dell'Agenzia italiana nei confronti dei PRO sta aumentando ma la mancanza di criteri e ambiti di utilizzo chiari di questi parametri vanifica gran parte del potenziale che gli esiti riferiti dai pazienti potrebbero avere nella valutazione di una terapia. Ne è una prova il fatto che soltanto il 28,3% dei farmaci non innovativi tende a incorporare i PRO in fase di negoziazione.² Migliore è invece il dato relativo ai farmaci innovativi, anche se è da notare come, proprio per via dell'assenza di linee guida chiare, molte schede di innovatività non riportino espressamente quali PRO sono utilizzati e attraverso quali strumenti di misurazione sono raccolti. A questo si aggiunge il fatto che l'AIFA **non prevede meccanismi strutturati di coinvolgimento dei pazienti all'interno dei comitati consultivi**, che sono invece costituiti da un massimo di sette componenti, tutti selezionati unicamente tra esperti clinici italiani provenienti dalle principali aree terapeutiche di riferimento.

Negli ultimi anni si sono verificati degli importanti passi in avanti. Ne è esempio il fatto che nel periodo 2017-2021 la proporzione di trial clinici di fase III in oncologia che hanno considerato il parametro della *quality of life* come endpoint è aumentata significativamente rispetto al periodo 2012-2016.³ Tuttavia, come osservato, l'utilizzo dei PRO in Italia appare al giorno d'oggi troppo eterogeneo e poco armonizzato, anche a causa della scarsità di linee guida che sistematizzano e facciano chiarezza circa l'interpretazione e la raccolta di questi parametri. Questo aspetto, che rischia di disperdere una fonte informativa essenziale rappresentata dal dato riferito dai pazienti, si nota tanto nella fase autorizzativa presso l'EMA quanto nelle scelte di prezzo e rimborso presso l'AIFA

Le associazioni di pazienti e le società scientifiche devono giocare un ruolo più attivo nella fase di costruzione delle politiche sanitarie ed essere coinvolte nella definizione degli obiettivi, delle linee guida e di indirizzo, dei percorsi di presa in carico, degli strumenti con cui realizzarli e degli indicatori con cui valutare i risultati.

² Malandrini Francesco et al. (2023), *Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia*, Glob Reg Health Technol Assess 2023; 10: 12-17

³ Marandino L, Trastu F, Ghisoni E, et al. *Time trends in health-related quality of life assessment and reporting within publications of oncology randomised phase III trials: a meta-research study*. BMJ Oncology 2023;2:e000021.



- **Azioni concrete per un nuovo ruolo del paziente**

Partendo da queste premesse, le associazioni di pazienti e la comunità scientifica concordano sulla necessità di colmare alcune lacune oggi esistenti nella raccolta dei PRO e nell'ascolto della voce dei pazienti nei percorsi regolatori. Tra i nodi da sciogliere e le azioni che sarebbe necessario intraprendere vi sono:

1. Stesura di **linee di indirizzo** per **regolamentare la promozione e l'utilizzo dei PRO** nelle fasi 2 e 3 della ricerca clinica, nella fase regolatoria, in sede di compilazione del dossier di prezzo e rimborso e nella *real-world evidence*, includendo la necessità di raccogliere **parametri specifici per patologia** e promuovere l'impiego degli stessi nella prassi dell'AIFA.
2. **Prevedere la presenza e la partecipazione attiva di rappresentanti delle associazioni di pazienti** negli organi interni dell'AIFA, traendo esempio da alcune *best practice* consolidate a livello europeo, e promuoverne il confronto con le istituzioni, anche recependo position paper, ricerche ed esperienze consolidate di *patient engagement*.
3. **Sensibilizzare il mondo della comunità clinica e scientifica, i comitati etici nazionali e territoriali e le Istituzioni** sull'importanza di dare la massima diffusione all'utilizzo degli esiti riferiti dai pazienti, alla loro raccolta e valorizzazione nelle scelte e nel monitoraggio di terapie e di percorsi assistenziali, tramite *Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs)*, attraverso anche l'implementazione degli strumenti informatici necessari alla loro raccolta e utilizzo.
4. Facilitare una convergenza insieme ai protagonisti delle varie aree terapeutiche circa l'**identificazione e la standardizzazione dei PROMs** specifici per patologia, al fine di promuovere una maggiore armonizzazione della disciplina.

Oggetto: Misure di Contrasto all'Antimicrobico-resistenza (AMR)

Come ampiamente sottolineato dalla Strategia Farmaceutica per l'Europa e dalla revisione della Legislazione farmaceutica, il contrasto all'AMR deve avvenire su più fronti: mediante interventi di *antimicrobial & diagnostic stewardship*, di *Infection Control*, aumento delle coperture vaccinali, un'intensa attività di sensibilizzazione rivolta alla popolazione, ma anche favorendo la **disponibilità di nuove opzioni terapeutiche** per i pazienti, ad oggi estremamente limitate.

La scoperta degli antibiotici, a partire dalla seconda metà del XX secolo ha rivoluzionato l'approccio al trattamento e alla prevenzione delle malattie infettive e ha permesso un'evoluzione dirompente della medicina moderna. Tuttavia, l'antimicrobico-resistenza (AMR), che provoca 4,3 milioni di infezioni e 79.000 morti nei Paesi OCSE all'anno, di cui 1/3 in Italia, causando un possibile calo del PIL mondiale di 3.400 miliardi di dollari entro il 2030, rischia di vanificare queste conquiste.

Oggi, le resistenze nelle 12 principali combinazioni patogeno/antibiotico si attestano intorno al 20% nei Paesi OCSE; nel 2035, senza adeguati provvedimenti, per alcuni Paesi come il Nostro si stima che circa **il 90% delle infezioni saranno resistenti**. Questo significa che i sistemi sanitari, compreso il Nostro, non avranno antibiotici validi per curare i pazienti affetti da malattie gravi come polmonite e infezioni del sangue, ciò comporta il rischio di vanificare - a causa di un'infezione - le cure dei pazienti ad alto rischio di sviluppo di infezione ospedaliera, come **pazienti oncologici, da sottoporre a trapianti o interventi chirurgici, immunocompromessi o con patologie croniche concomitanti**.

Da tempo ormai il mercato degli antibiotici viene soprannominato "**broken market**". È elevata la complessità e rischiosità del processo di ricerca e sviluppo di un nuovo antibiotico: secondo dati OCSE, solo l'1,5% delle molecole in pipeline accedono alla pratica clinica, un rapporto che scende a 1 su 30 per le nuove classi di antibiotici. Infatti, attualmente si dispone di un numero limitato di antibiotici: dal 2017 sono stati approvati solo 12 nuovi antibiotici, 10 dei quali appartengono a classi esistenti che riportano già meccanismi di resistenza antimicrobica. Anche quando si riesce ad arrivare con successo a svilupparne di sicuri ed efficaci, la breve durata dei trattamenti, così come le politiche di *stewardship* antimicrobica, che (correttamente) raccomandano un **uso limitato** e appropriato degli antibiotici, riservando quelli più innovativi alle linee successive di trattamento, incidono sui volumi di utilizzo degli antibiotici, già caratterizzati da prezzi di rimborso decisamente più bassi di altre classi di farmaci.

Pertanto, a differenza di quanto accade per tutte le principali aree terapeutiche (oncologia, cardiovascolare, respiratorio), ciò rende gli antibiotici un investimento ad altissimo rischio e viene minata la **sostenibilità a lungo termine delle poche aziende che ancora investono per rendere disponibili opzioni terapeutiche prioritarie per la salute pubblica**. Questa situazione sottolinea l'enorme *unmet need* clinico e l'urgente necessità di introdurre politiche e incentivi volti a sostenere la R&S e l'accesso di nuovi antimicrobici specialmente di tipo *Reserve*, destinati ai pazienti gravi con limitate opzioni di cura.

Alla luce delle diverse esperienze già avviate in altri Paesi Europei (*vedi Tabella n.1*), l'auspicio è che anche in Italia si lavori affinché possa esserci un **contesto normativo e regolatorio** favorevole a sperimentare un sistema di incentivi e agevolazioni di tipo *Push* - cioè, incentivando la ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici per infezioni resistenti - e *Pull* - garantendone effettivamente la disponibilità - che assicuri un giusto ritorno sull'investimento per gli antibiotici più innovativi e, al contempo, incoraggi l'accesso e i giusti

sforzi di *stewardship*. In Italia, il sistema premiante per le molecole innovative ad alto valore terapeutico aggiunto che riescono a soddisfare un importante bisogno terapeutico è costituito ad oggi dal Fondo per i farmaci innovativi, tale strumento di policy potrebbe essere adeguatamente adattato tenendo in considerazione le **peculiarità del comparto dei nuovi antibiotici Reserve**, assimilabile per prevalenza al comparto dei farmaci orfani e per benefici diretti e indiretti di salute pubblica a quello dei vaccini.

Tabella n.1 – Pull incentives identificati come best practices

COUNTRY	NAME	TIMELINE	MECHANISM TYPE	ANTIBIOTICS TARGETED
France	Exception for antibiotics with ASMR level IV (minor)	In effect since 2021	Medicines with 'moderate' or higher added therapeutic benefit are guaranteed a price not lower than the lowest price across four reference countries. In 2021, this extended to antibiotics with 'minor' added therapeutic benefit	Antibiotics assessed as being ASMR level IV (minor), as well as antibiotics assessed as AMR I, II, and III
	Exemptions in clawback scheme	In effect since 2019	Sales of orphan and generic drugs (including relevant antibiotics) exempted from turnover liable to clawback	Antibiotics considered as orphan or generic drugs
	Price renegotiation for medicines at risk of shortages	In effect since 2021	Since 2015, companies may request permission for a price increase from the reimbursement authority if continued commercialization would otherwise not be viable and demand is documented. From 2021, this price increase is negotiated for each individual molecule only for antibiotics rather than for individual indications.	This mechanism has been used for antimicrobials, although details are confidential
Germany	Changes in pharmaceutical legislation	In effect since 2017	<i>Ad hoc</i> exception of antimicrobials from internal price reference groups	Decided by reimbursement authority <i>ad hoc</i> taking into consideration resistance patterns
	Health Insurance Law	In effect since 2020	Automatic exception of 'reserve' antibiotics from internal price reference groups; accelerated reimbursement review process following EMA approval	'Reserve' antibiotics*
Sweden	Annual revenue guarantee	In effect since 2020	PHAS sets a minimum guaranteed annual revenue for selected originator antibiotics, in exchange for a predefined available supply volume	'Critical' pathogens in the WHO Priority Pathogens List (PPL)
United Kingdom	Innovative models for the evaluation and purchase of antimicrobials	In effect since 2022	Annual fee, negotiated based on AMR-specific HTA, delinked from volume supplied	Pathogens on the WHO Priority Pathogens
USA	GAIN Act	In effect since 2012	5 years of additional market exclusivity; faster regulatory review	Antibiotic or antifungal drug-resistant pathogens and other qualifying pathogens (QIDP pathogens)
	Updates in hospital reimbursement system rule	In effect since 2019	Increased reimbursement of cost to hospitals for procurement of newer antibiotics	Antibiotic or antifungal drug-resistant pathogens and other qualifying pathogens (QIDP pathogens)
	PASTEUR Act	Proposed, still under discussion	Contracts granted to selected new antimicrobials with minimum guaranteed revenues over 5+ years	To be defined, if the Act is passed, by a specially created Committee on Critical Need Antimicrobials

Ref: Table 6 - Policy Brief "How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics? Policy options for existing and new medicines" – made by EU Observatory on Health System and policies in partnership with WHO