

## Unmet clinical need e nuovi farmaci

FRANCESCA CAPRARI<sup>1</sup>, ALESSANDRO ALFANO<sup>2</sup>, GIULIANO BUZZETTI<sup>3</sup>, AGOSTINO CONSOLI<sup>4</sup>,  
FILIPPO DE BRAUD<sup>5</sup>, FRANCESCA PATARNELLO<sup>6</sup>, ANDREA PITRELLI<sup>7</sup>, MASSIMO RICCABONI<sup>8</sup>,  
GIUSEPPE ROSSI<sup>9</sup>, RICCARDO SAMELE<sup>10</sup>, DARIO SCADUTO<sup>11</sup>, PIERLUIGI VIALE<sup>12</sup>,  
CLAUDIO JOMMI<sup>13</sup>, PATRIZIA POPOLI<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Market Access and Government Affairs, Pierre Fabre, Milano; <sup>2</sup>Regional and Key Access Manager Chiesi, Parma; <sup>3</sup>Dephaforum, Milano; <sup>4</sup>DMSI & CAST, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara; <sup>5</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Università di Milano; <sup>6</sup>Market Access & Government Affairs, AstraZeneca, Milano; <sup>7</sup>Market Access & Government Affairs, Shionogi, Roma; <sup>8</sup>Scuola IMT Alti Studi di Lucca; <sup>9</sup>ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>10</sup>Market Access, GSK, Milano; <sup>11</sup>Value and Access, Abbvie, Roma; <sup>12</sup>IRCCS Policlinico Sant'Orsola, Università di Bologna; <sup>13</sup>Cergas, SDA Bocconi, Milano; <sup>14</sup>Istituto Superiore di Sanità, Roma.

*Pervenuto il 27 settembre 2021. Accettato il 5 novembre 2021.*

**Riassunto.** Il dibattito intorno all'unmet clinical need (UCN) è ancora molto vivo. Come si definisce l'UCN? In che modo esso influenza la definizione degli esiti clinicamente rilevanti in un'area terapeutica? Chi definisce l'UCN? Quali conseguenze ha il riconoscimento di diverse gradazioni di UCN? In questo articolo si affronteranno le questioni poste in premessa e si formuleranno alla fine alcune proposte per il contesto italiano. L'articolo si basa sulla discussione nell'ambito di un panel di esperti. Tale obiettivo è tanto più stimolante in quanto questo lavoro si colloca in un periodo storico che da un lato vede l'avvio di un nuovo corso delle regole negoziali (DM 02/08/19 e Linee-guida per la compilazione del dossier di Prezzo e Rimborso – AIFA, 2021) dall'altro pone sfide senza precedenti emerse durante la crisi pandemica. Il Gruppo di Lavoro ha formulato spunti e proposte per valorizzare ulteriormente il ruolo dell'UCN nei processi decisionali, anche alla luce della nuova procedura negoziale, e per contribuire ad affinare gli strumenti di gradazione dell'UCN e del valore dei farmaci nell'interesse dei pazienti e dell'intera società.

**Key words.** Percorso regolatorio, nuovi farmaci, unmet clinical need.

---

### Premessa

Il dibattito intorno all'unmet clinical need (UCN) è presente da molto tempo e ha influenzato i processi di sviluppo dei farmaci, la definizione degli endpoint clinici e la valutazione dei farmaci nelle decisioni di approvazione e rimborsabilità<sup>1</sup>.

Come si definisce l'UCN? In che modo esso influenza la definizione degli esiti clinicamente rilevanti in un'area terapeutica? Chi definisce l'UCN? Quali conseguenze ha il riconoscimento di diverse gradazioni di UCN? Sono questi alcuni dei principali temi al centro del dibattito internazionale, al quale hanno contribuito, in fasi diverse, enti di ricerca, società scientifiche, autorità regolatorie, associazioni di pazienti e industria nel tentativo di indirizzare gli investimenti verso aree prioritarie, di meglio valutare il rapporto rischio/beneficio di una terapia e così prioritizzare l'uso di risorse pubbliche.

*Unmet clinical need and new therapeutic options.*

**Summary.** The debate around unmet clinical need (UCN) is still very much alive. How do we define UCN? How does it influence the definition of clinically relevant outcomes in a therapeutic area? Who defines UCN? What are the consequences of recognizing different grading of UCN? In this paper we will address these questions and finally formulate proposals for the Italian context. The paper is based on a discussion within a panel of experts. This topic is even more stimulating as this work takes place in a historical period which, on the one hand, sees the start of a new course of negotiation rules recently published by AIFA and, on the other hand, poses unprecedented challenges that emerged during the pandemic crisis. The working group formulated suggestions and proposals to further enhance the role of the UCN in decision-making processes, also in the light of the new negotiation procedure, and to help refine the tools for grading the UCN and the value of medicines in the interests of patients and society as a whole.

**Key words.** Health regulatory, new therapeutic options, unmet clinical need.

In questo articolo, che costituisce l'output di una discussione multi-stakeholder, si affronteranno le questioni poste in premessa e si formuleranno alla fine alcune proposte per il contesto italiano. Tale obiettivo è tanto più stimolante in quanto questo lavoro si colloca in un periodo storico che da un lato vede l'avvio di un nuovo corso delle regole negoziali<sup>2</sup> e dall'altro pone sfide senza precedenti emerse durante la crisi pandemica. Quest'ultima non è parte del dibattito in oggetto, ma inevitabilmente lo influenza e lo indirizza verso aspetti che l'emergenza ha amplificato e focalizzato.

---

### Metodologia

Il lavoro si basa sulla discussione nell'ambito di un panel di esperti. Il panel è stato organizzato all'interno di un'iniziativa che dal 2018 si svolge a Mogliano Veneto (Treviso) come seminario multidisciplinare

e multi-stakeholder. Tale seminario si pone l'obiettivo di discutere aspetti di politica farmaceutica attraverso la costituzione di tanti gruppi di lavoro (GdL) quanti sono i temi trattati. La sintesi dei lavori nell'ambito dei panel, con le proposte emerse, diventa oggetto di pubblicazione<sup>3,4</sup>. Nel 2020 il seminario si è svolto in modalità remota nei giorni 5 e 6 novembre con il titolo "Temi caldi per SSN e farmaco tra Europa, Italia e Regioni: il punto dopo (e con) il Coronavirus". Questo articolo riporta quanto è stato prodotto dal GdL dedicato a "Unmet Need e Nuovi Farmaci" e che si è focalizzato su tre aspetti: 1) come definire univocamente l'UCN; 2) chi lo definisce; 3) quali possono essere le conseguenze del riconoscimento di un UCN.

Punto di partenza del GdL è stato uno studio sullo stesso argomento di Vreman et al.<sup>1</sup>. Tale studio ha raccolto le definizioni di UCN presenti in letteratura (inclusa la letteratura grigia) e le ha classificate in tre categorie: 1) definizioni che includono solo la disponibilità di trattamenti alternativi; 2) definizioni che considerano la disponibilità di trattamenti alternativi e la gravità/peso della malattia come fattori qualificanti l'UCN; 3) definizioni che includono la disponibilità di trattamenti alternativi, la gravità/peso della malattia e la dimensione della popolazione (figura 1).

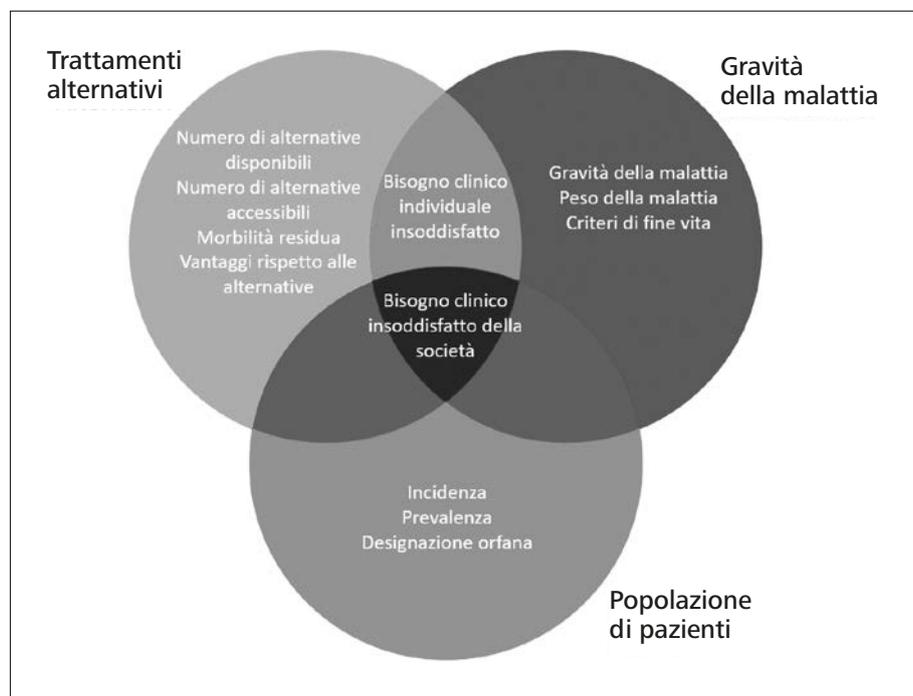
Vreman et al.<sup>1</sup>, a partire dalle evidenze raccolte in letteratura, hanno realizzato una survey multi-stakeholder, coinvolgendo enti regolatori, agenzie di HTA, pagatori, gruppi di pazienti e industria. Le diverse componenti indicate graficamente nella figura 1 rappresentano una buona sintesi delle principali questioni relative all'ambito in oggetto.

Nell'articolo di Vreman et al.<sup>1</sup>, la gravità/peso della malattia sono stati considerati più rilevanti per la misurazione dell'UCN della dimensione della popolazione o del numero di trattamenti alternativi. Un particolare rilievo è stato attribuito nell'ambito delle procedure HTA ai benefici incrementali che un farmaco in valutazione offre in confronto alla terapia standard. È chiaramente emerso che tanto maggiore sarà il beneficio incrementale offerto da un nuovo trattamento, tanto maggiore sarà la sua capacità di rispondere a un UCN. Questo aspetto è stato considerato particolarmente rilevante in un processo decisionale sulla rimborsabilità e/o sulla definizione delle priorità in un sistema sanitario.

Il panel ha condiviso i risultati del lavoro di Vreman et al.<sup>1</sup> e ha discusso ulteriori aspetti, che riportiamo di seguito.

### La definizione di UCN

La prima considerazione fatta per inquadrare la definizione di UCN è stata la distinzione tra la sua dimensione macro, o di sistema, e micro, o riferita al singolo farmaco. Una si riferisce alla funzione di *priority setting* che l'UCN potrebbe svolgere al fine di valutare le aree di maggiore bisogno nell'ambito del SSN. Esse diventerebbero, dato l'elevato bisogno, quelle aree da individuare precocemente per indirizzare e concentrare gli investimenti in ricerca negli anni a venire. L'altra dimensione fa riferimento all'UCN valutato nell'ambito di un processo di HTA, o comunque di decisione sulla rimborsabilità di



**Figura 1.** Elementi delle definizioni di unmet medical need rilevati da Vreman et al.<sup>1</sup>.

un singolo farmaco. In questo caso, il valore di una nuova terapia è funzione del livello di UCN e, in presenza di livelli crescenti di bisogno soddisfatto, del suo beneficio incrementale rispetto alle alternative disponibili. Il GdL si è concentrato su questo ambito di riflessione.

La tabella 1 mostra i quesiti identificati dal GdL che concorrono a definire l'ambito e l'importanza dell'UCN. Le relative risposte saranno influenzate dalla gravità di una condizione, dal fatto che si tratti di una patologia cronica o acuta e dalla sua rilevanza epidemiologica (malattia rara o frequente). In questo senso, la prevalenza e la "transitorietà" della patologia non sono tanto dimensioni dell'UCN, ma condizioni che ne influenzano il peso, la gradazione.

L'UCN aumenterebbe, infatti, con l'aumentare delle dimensioni della popolazione solo se si considerasse la prospettiva della società. Se si valutasse, invece, la prospettiva individuale la dimensione della popolazione sarebbe irrilevante. Su questo specifico aspetto si innesta la questione legata alle malattie rare: la designazione di farmaco orfano rappresenta, in teoria, un elemento che alza il grado attribuito all'UCN.

Nonostante ci fosse consenso rispetto agli elementi rappresentati nella tabella 1, è emerso che le risposte alle domande formulate possano essere ragionevolmente diverse a seconda che siano poste a un paziente, a un clinico o a un ente regolatorio. Di conseguenza, la valutazione complessiva dell'UCN può differire in funzione dei pesi che ciascun elemento del bisogno terapeutico assume nelle diverse prospettive.

**Tabella 1.** Elementi principali che guidano la valutazione dell'UCN.

Disponibilità/accettabilità di trattamenti alternativi
Quale definizione di esito è clinicamente rilevante per individuare l'entità del bisogno clinico in una data condizione di salute?
In che misura i trattamenti disponibili rispondono alle esigenze cliniche?
Esistono limitazioni all'utilizzo dei trattamenti disponibili, incluse le problematiche non cliniche?
Esistono sottopopolazioni che non sono trattate adeguatamente con le alternative disponibili (mancata efficacia, assenza di dati, mancanza di accesso, ecc.).
Gravità della malattia
La condizione è associata a una riduzione dell'aspettativa della vita?
La condizione è associata a una riduzione della qualità della vita?
La condizione è associata a conseguenze su altri organi?

Oltre alle dimensioni sopra riportate, esistono aspetti non prettamente clinici e tuttavia rilevanti, che concorrono a definire in senso olistico il perimetro dei bisogni insoddisfatti e riconducono quindi a una visione più ampia di unmet need. Si tratta di elementi legati alla via di somministrazione (più o meno conveniente), alla diffusione/accessibilità delle alternative disponibili, all'impatto sulle preferenze del paziente. Nella maggior parte dei casi, questi aspetti non sono presi in considerazione dai framework di valutazione disponibili (quali per esempio quelli elaborati dall'ASCO<sup>5</sup> o dall'ESMO<sup>6</sup>) che si concentrano su aspetti più clinicamente rilevanti. Ciò è riconducibile essenzialmente a due fattori: 1) tali framework sono per lo più elaborati da società scientifiche che raramente coinvolgono il punto di vista dei pazienti; 2) la definizione di UCN è strettamente legata a quella degli esiti clinicamente rilevanti nell'area terapeutica (AT) di riferimento e non sempre includono scale di QoL specifiche di patologia.

Se può essere difficile fornire una definizione univoca di UCN, è invece possibile identificare endpoint specifici di un determinato setting, i quali dipendono sia dalla natura della malattia sia dalle evidenze che è ragionevole raccogliere in un'AT. Per esempio, per malattie molto rare, il basso tasso di arruolamento può rendere difficile costruire evidenze di qualità standard; a pazienti che versano in condizioni estremamente acute, come nel caso delle infezioni batteriche multiresistenti nei pazienti critici, può essere impossibile sottoporre un consenso informato; il dato di overall survival in setting adiuvanti può essere impercorribile per confondimenti durante la lunga sopravvivenza.

In sintesi, il concetto di UCN dovrebbe essere specifico dell'AT e la sua definizione dovrebbe coinvolgere, oltre all'autorità regolatoria, stakeholder esperti. In questo senso, l'attività di *horizon scanning* espletata da AIFA potrebbe consentire la programmazione di una vera e propria collaborazione sistematica (almeno con i clinici di riferimento) dedicata all'identificazione delle specificità di un'area: dagli esiti clinicamente rilevanti a eventuali considerazioni sulla qualità dell'evidenza che ragionevolmente può essere generata, dalla magnitudine dell'effetto clinicamente significativa al bisogno terapeutico residuo tenuto conto dei farmaci che progressivamente si rendono disponibili nel tempo.

### Chi definisce l'UCN

Alla luce delle considerazioni fatte, risulta chiaro che la rilevanza del bisogno clinico non è solo funzione della presenza di alternative terapeutiche, ma anche di come sono definiti e possono essere misurati gli endpoint nella specifica AT. In altre parole, la definizione di UCN dipende in larga misura dal contesto nel quale si effettua la sua valutazione. Identificare

gli esiti clinicamente rilevanti in un setting richiede competenze specifiche che non necessariamente risiedono nelle agenzie regolatorie.

Per questo motivo, il GdL del seminario ha rilevato la necessità di un coinvolgimento ampio e trasparente di clinici esperti che, attraverso la descrizione della pratica clinica, informino il processo di valutazione dei farmaci e ne supportino la decisione sulla rimborsabilità. Quest'ultima, infatti, dovrebbe poggiare su un equilibrato mix tra considerazioni metodologiche, statistiche che valgono in generale ed esigenze cliniche del professionista chiamato a valutare il paziente nella sua singolarità e complessità<sup>7</sup>. In sintesi, il percorso regolatorio dovrebbe poter partire da una profonda conoscenza della pratica clinica e solo successivamente valutare UCN, valore terapeutico e qualità dell'evidenza. Un simile approccio permetterebbe una maggiore comprensione dell'impatto che le decisioni sulla rimborsabilità hanno sulla popolazione reale.

Dal dibattito è emerso chiaramente l'auspicio che la definizione di UCN, oltre a essere contestualizzata rispetto all'AT, sia anche il frutto di un dialogo tra tutte le parti interessate all'esito dei processi regolatori. Ciò è necessario affinché la valutazione dell'UCN, da cui muove il processo decisionale sulla innovatività e rimborsabilità dei farmaci in Italia, si basi su un'interpretazione la più possibile univoca e comprensiva della pluralità di esigenze nonché della complessità della realtà clinica e della singolarità dei pazienti.

Durante l'emergenza covid si è realizzato una collaborazione stretta e costante tra AIFA e comunità scientifica per definire trial utili a fornire le evidenze necessarie nei tempi più rapidi, per affinare i protocolli terapeutici e migliorare gli esiti di salute nella popolazione colpita dal virus. L'auspicio è che tale prassi si consolidi per diventare patrimonio culturale e metodologico anche dopo l'emergenza. Essa potrebbe essere mutuata e applicata a setting per i quali l'interpretazione dell'evidenza richieda una specifica contestualizzazione con il contributo di clinici e pazienti esperti: per esempio, nel setting neo-adiuvante, adjuvante o di prima linea in alcune neoplasie e, in generale, quando il trattamento precoce migliori l'efficacia ovvero laddove le valutazioni debbano rifarsi necessariamente a endpoint surrogati o siano accettabili miglioramenti incrementali apparentemente ridotti.

### **L'impatto dell'unmet clinical need**

L'UCN ha un ruolo chiave nei processi di valutazione dei farmaci sia per la definizione del rapporto rischio/beneficio (approvazione), sia ai fini delle decisioni di assegnare a un farmaco l'etichetta di innovatività (con i conseguenti vantaggi in termini di accesso), sia ai fini della rimborsabilità. Per esempio, nell'ambito della procedura europea per l'immissione in commercio,

l'UCN è un criterio di ammissibilità alla procedura di autorizzazione condizionata, alla valutazione accelerata, alla designazione di farmaco orfano e al programma Priority Medicines (PRIME)<sup>8</sup>.

Ciò accade in quanto il concetto di UCN non risponde solo a un criterio di rilevanza del trattamento rispetto alla storia naturale della malattia, ma anche a un criterio di urgenza della condizione patologica. In questo caso, infatti, può essere accettabile un maggiore livello di incertezza dell'evidenza a fronte di un più rapido accesso alla terapia, nell'attesa che i dati raggiungano il necessario livello di maturità.

Nei singoli Paesi, la definizione di UCN è particolarmente importante quando è considerata un elemento predittivo del valore di un farmaco, ovvero del prezzo rimborsato. In Italia, per esempio, la valutazione congiunta di 1) bisogno terapeutico, 2) valore terapeutico aggiunto, 3) qualità delle prove rappresenta il modello di attribuzione del carattere di innovatività a un farmaco (o, più precisamente, a una specifica indicazione terapeutica) da parte di AIFA<sup>9</sup>. In questo caso, l'UCN concorre a determinare il riconoscimento o meno di vantaggi al produttore: l'accesso a fondi *ad hoc*, tempi più rapidi di inserimento nei proutuari locali, l'esenzione da payback, prezzi nominali ipoteticamente più elevati<sup>10</sup>.

In presenza di alternative terapeutiche, è interessante osservare quanto sia difficile misurare la capacità di un trattamento di rispondere a un UCN se non siano disponibili confronti diretti e addirittura non siano praticabili neppure confronti indiretti. La progressività, inoltre, con la quale le evidenze si generano rende le valutazioni valide all'interno di un dato lasso temporale. Un'eventuale flessibilità del processo decisionale rispetto all'utilizzo di date terapie potrebbe consentire un'introduzione più precoce di farmaci che sarebbero però rivalutati successivamente, alla luce di nuovi dati.

Sussiste da anni una forte domanda di riduzione dei tempi di valutazione per la rimborsabilità dei farmaci in Italia, anche se recenti evidenze mostrano tempi in linea con altri Paesi<sup>11</sup>, soprattutto laddove l'UCN è ritenuto elevato da clinici e pazienti. Potenzialmente, il bisogno terapeutico elevato rappresenta un prerequisito per un percorso accelerato, come per esempio previsto nella procedura "100 giorni" della legge Balduzzi del 2012. Nella realtà, tuttavia, è emerso dal dibattito come sia difficile riscontrare una relazione di causa-effetto in tal senso per l'allungamento degli iter regolatori in corso. L'ipotesi avanzata è che tra i motivi possano risiedere anche le divergenti valutazioni che industria e commissioni competenti attribuiscono al bisogno terapeutico in un setting o le diverse aspettative di valorizzazione di una terapia che potrebbe colmare in qualche misura quel bisogno.

L'esistenza di importanti strumenti di early access previsti dal quadro normativo italiano, proprio in presenza di elevati bisogni terapeutici<sup>3</sup>, rappresenta una

risposta all'esigenza di abbreviare i tempi di accesso a una terapia. Tali provvedimenti, infatti, attraverso un approccio adattativo, consentono, in determinate condizioni, l'utilizzo di una terapia prima che ne venga valutata la rimborsabilità.

La pluralità di voci rappresentata all'interno del GdL ha fatto emergere diverse ricadute possibili di queste opzioni. Dal punto di vista dei valutatori, per esempio, se un farmaco è stato reso disponibile nella lista di farmaci rimborsati benché off-label, prevista dalla legge 648/96, sarebbe appropriato tenerne conto in fase negoziale e riconoscere (per esempio con uno sconto) che il SSN ne ha anticipato la disponibilità per i pazienti pur a fronte di evidenze incomplete. Da parte delle Aziende, invece, ci si attende che alla richiesta d'inserimento nella "lista 648" corrispondano tempi di accesso accelerati. Lo stesso vale per i dati che in alcuni casi vengono generati attraverso strumenti di early access e che potrebbero integrare le evidenze provenienti dagli studi registrativi (risultando quindi particolarmente preziosi per patologie a bassa prevalenza).

### Implicazioni pratiche

Per dare un contributo concreto, il GdL ha elaborato alcune proposte che, se accolte, andrebbero a integrare il nuovo quadro normativo delineato dal DM 02/08/2019.

#### DEFINIZIONE PIÙ AMPIA DI BISOGNO TERAPEUTICO, OLTRE LE DIMENSIONI CLINICHE

La prima proposta è relativa alla definizione di UCN e la sua interpretazione. Oggi, le linee guida per l'applicazione del DM 02/08/2019 stabiliscono al paragrafo B.5 che il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto, da cui consegue quanto l'introduzione del prodotto sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti. Il valore terapeutico aggiunto di un nuovo prodotto, invece, è determinato dall'entità del beneficio clinico apportato rispetto al/i comparatore/i.

Il GdL auspica che possano essere esplicitamente considerati anche altri elementi che concorrono a valutare il bisogno complessivo di una persona in una data condizione di salute: vie di somministrazione, difficoltà o limitazioni ad accedere alle alternative disponibili, ostacoli a una aderenza ottimale, e in generale gli aspetti anche non squisitamente clinici che impattano sul paziente e sul caregiver, che rientrano nel concetto di "disease burden" e, come sopra specificato, in una definizione più ampia del concetto di "unmet need".

#### COME DEFINIRE IL BISOGNO TERAPEUTICO

In questo ambito il GdL ha fatto emergere due considerazioni. In primo luogo, ritiene utile che si tenga conto di più punti di vista, e in particolare di quello dei pazienti esperti, perché è possibile che i diversi criteri per la valutazione dell'unmet need complessivo abbiano rilevanza o peso differente per i diversi stakeholder.

Secondariamente, il GdL auspica che la gradazione dell'UCN sia valutata a monte, come esito dell'attività di *horizon scanning* e non contestualmente alla negoziazione di prezzi e rimborsi a livello nazionale, con la supervisione di clinici esperti delle specifiche aree terapeutiche. Questi esperti sarebbero chiamati a identificare gli endpoint critici da considerare e la qualità dell'evidenza che ci si può attendere in ciascun setting.

#### CONSEGUENZE DEL RICONOSCIMENTO DI UN BISOGNO TERAPEUTICO

L'attuale quadro normativo prevede già alcune conseguenze premiali nel caso in cui un farmaco dimostri, con evidenza di elevata qualità, la capacità di rispondere a un UCN importante (riconoscimento dell'innovatività, riduzione dei tempi della procedura negoziale, strumenti di early access, ecc.).

Dove le alternative disponibili sono insoddisfacenti e l'urgenza o la rilevanza del bisogno terapeutico elevate, il GdL ha ritenuto che, in presenza di un valore terapeutico aggiunto dimostrato, l'early access sia lo strumento più critico nella prospettiva del paziente. In questi casi, persino un livello di incertezza normalmente giudicato insoddisfacente potrebbe essere tollerato e gestito attraverso strumenti adattativi o rivalutazioni periodiche.

Il GdL, quindi, propone di considerare una procedura iterativa che preveda la rimborsabilità condizionata da future verifiche degli esiti nel tempo, per consentire un accesso più veloce a fronte di una reversibilità della decisione.

#### L'IMPORTANZA DEL DIALOGO PRECOCE

Nella disamina di tutti gli elementi sopra esposti, è stata spesso richiamata la necessità di un momento di confronto tra l'azienda titolare e AIFA, al fine di approdare prima della sottomissione della domanda di rimborsabilità a una convergente interpretazione dell'UCN. Essendo quest'ultimo il punto di partenza di ciascuna valutazione, appare evidente il suo ruolo chiave nell'esito del processo regolatorio in generale e nel conferimento dell'innovatività in particolare. Cogliere una simile opportunità di dialogo in un momento relativamente precoce potrebbe consentire una sensibile diminuzione delle richieste di au-

dizione o del ricorso ad approfondimenti successivi al deposito della richiesta di rimborsabilità, con un conseguente abbattimento dei tempi medi di una procedura.

Il DM 02/08/2019 aveva acceso le speranze che le nuove regole di negoziazione del prezzo introducessero uno strumento per soddisfare tale esigenza. Le linee guida implementative del decreto, emanate dall'agenzia a fine 2020, hanno tuttavia introdotto lo *scoping meeting* in una fase successiva alla sottomissione del dossier prezzo e rimborso. Pur in assenza di una chiara definizione di questo strumento e dei suoi obiettivi, è chiaro che non si tratterà di uno strumento di dialogo precoce e, in questo senso, scarsamente utile a rendere più efficiente il processo. È plausibile, infatti, che uno *scoping meeting* prolunghi l'iter regolatorio in corso esattamente come oggi avviene per la cosiddetta audizione in Commissione Tecnico Scientifica (CTS). Ogni giudizio, tuttavia, deve essere sospeso in attesa di una maggiore chiarezza interpretativa e implementativa della nuova procedura.

## Conclusioni

Si sente l'esigenza di continuare ad affinare strumenti per meglio misurare il valore di una terapia in funzione della salute incrementale che apporta nel sistema, nonché delle sofferenze, dei disagi e dei costi che evita. In questo contesto l'UCN si conferma per il GdL un aspetto importante del processo di valutazione. Il suo peso nel processo valutativo, tuttavia, è funzione della contestuale dimostrazione di un beneficio clinico che, a sua volta, assume caratteristiche specifiche di AT.

Esistono casi nei quali l'urgenza e la rilevanza del bisogno clinico giustificano una maggiore incertezza nell'evidenza a supporto e in tali circostanze forme di rimborsabilità condizionata sarebbero auspicabili. Nella valutazione dei dati ai fini della decisione sulla rimborsabilità dei farmaci, è raccomandato il coinvolgimento di clinici esperti e, possibilmente, di rappresentanti di pazienti.

Il GdL ha formulato spunti e proposte per valorizzare ulteriormente il ruolo dell'UCN nei processi decisionali, anche alla luce della nuova procedura negoziale. Occasioni di dialogo come quella qui descritta rappresentano occasioni preziose per continuare ad affinare gli strumenti di gradazione dell'UCN e del valore dei farmaci nell'interesse dei pazienti e dell'intera società.

**Conflitto di interessi:** A. Consoli ha ricevuto fees in qualità di speaker da Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Sigma-Tau, Takeda. Advisory Boards: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Farmaceutici, MSD, Novo-Nordisk; in qualità di Consultant: AstraZeneca, Novo-Nordisk; ha ricevuto research grant da: Eli Lilly, Novo-Nordisk. F. de Braud ha ricevuto fees in qualità di Consultant di Advisory Board da Roche, EMD Serono, NMS Nerviano Medical Science, Sanofi, MSD, Novartis, Incyte, BMS;

in qualità di speaker da: BMS, Healthcare Research & Pharmacoeconomics, Merck Group, ACCMED, MSD, Pfizer, Servier, Sanofi, Roche, AMGEN. C. Jommi ha ricevuto negli ultimi due anni research grant da Abbvie, Amgen, Astrazeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Boehringer I, Celgene, EuroQoL Foundation, FSK, Janssen C, MSD, Novartis, Hofmann La Roche, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Takeda, Teva e ha partecipato come speaker a eventi o advisory board organizzati da Amgen, Astrazeneca, BMS, Celgene, CSL Behring, Dephaforum, Gilead, Incyte, MA Provider, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, Wellmera (ora Alira Health). G. Rossi ha ricevuto fees in qualità di consultant di advisory boards da: Celgene, Alexion, Amgen, Abbvie, Pfizer, Jazz, Astellas, Takeda. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## Bibliografia

1. Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A, et al. Unmet Medical Need: an introduction to definitions and stakeholder perceptions. *Value Health* 2019; 22: 1275-82.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019. Disponibile su: <https://bit.ly/305lWCy> [ultimo accesso 8 novembre 2021].
3. Apolone G, Ardizzoni A, Buzzetti G, et al. Early access in oncology: why is it needed? *Global & Regional Health Technology Assessment* 2019; 20 giugno.
4. Jommi C, Apolone G, Cicchetti A, et al. Prezzo, rimborso e accesso ai farmaci in Italia: le proposte di riforma di quattro panel di esperti. *Politiche Sanitarie* 2019; 20: 168-79.
5. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology value framework: revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2925-34.
6. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-73.
7. Benato M. La cultura medica e la pratica di cura. *QuotidianoSanità.it* 2019; 4 aprile.
8. Wang T, McAuslane N, Liberti L, et al. Building synergy between Regulatory and HTA Agencies beyond processes and procedures. Can we effectively align the evidentiary requirements? A survey of stakeholder perceptions. *Value Health* 2018; 21: 707-14.
9. Fortinguerra F, Tafuri G, Trotta F, et al. Using GRADE methodology to assess innovation of new medicinal products in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 93-105.
10. Galeone C, Bruzzi P, Jommi C. Key drivers of innovativeness appraisal for medicines: the Italian experience after the adoption of the new ranking system. *BMJ Open* 2021; 11: e041259.
11. Newton M, Scott K, Troein VP. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. Aprile 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/3o5dWK0> [ultimo accesso 8 novembre 2021].

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Francesca Caprari  
E-mail: francesca.caprari@icloud.com