

Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia

Francesco Malandrini¹, Cesare Borroni², Michela Meregaglia^{1,2}, Massimiliano Sarra³, Oriana Ciani¹

¹Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS), SDA Bocconi School of Management, Milano - Italy

²Dipartimento di Scienze Del Farmaco, Università Degli Studi Del Piemonte Orientale, Novara - Italy

³Agenzia Italiana del Farmaco, Roma - Italy

The role of patient-reported outcomes in reimbursement decisions and drug innovation in Italy

The attention paid by regulatory authorities to patient-reported outcomes (PROs) and their related measures (PROMs) has progressively increased to allow for a more complete description of the patient's health status. This work aimed at investigating the use of PROs/PROMs in relation to reimbursement agreement and innovativeness recognition by the Italian Medicines Agency (AIFA).

The list of European Public Assessment Reports (EPARs), downloaded from the European Medicine Agency (EMA) website, was analyzed to identify drugs authorized between 2017 and 2021. The associations between the use of PROs/PROMs in the EPARs and the reimbursement and innovativeness status in Italy were explored through Chi² test and logistic regression. In addition, each innovativeness report was analyzed to identify any further evidence about the consideration of PROs/PROM in the decision-making process.

Of the 403 EPARs analyzed, 197 (48.9%) reported the use of PROs/PROMs. A subsample of 229 drugs with a reimbursement class (A, H, or C) officially assigned by AIFA was further investigated. Of them, 49.3% reported the use of PROs/PROMs. The Chi² test revealed a statistically significant association between the use of PROs/PROMs and innovativeness ($p = 0.001$) and orphan status ($p = 0.012$). In the logistic regression, orphan status and availability of PROs/PROMs are significant predictors of the innovativeness status. However, of the 46 innovative drugs, only 9 (19.6%) explicitly reported a consideration of a PRO/PROM in their innovativeness reports. Robust instrument's validation, reliable data collection and growing potential's awareness are keys to increase the consideration of PROs at every step of the drug development process.

Keywords: European Public Assessment Reports, Innovativeness, Italian Drug Agency, Patient-reported outcomes, Patient-reported outcome measures, Reimbursement

Introduzione

Le autorità sanitarie e i pagatori riconoscono sempre più spesso l'importanza della prospettiva del paziente e degli esiti riferiti dal paziente nel processo decisionale riguardante l'introduzione di nuove tecnologie sanitarie (1-3). In questo contesto, i *Patient-Reported Outcomes* (PROs) sono utilizzati per valutare diversi costrutti che misurano lo stato di salute soggettivamente percepito dal paziente.

La definizione più comune è quella fornita dalla *Food and Drug Administration* (FDA), vale a dire "qualsiasi dato sullo stato di salute del paziente che proviene direttamente dal paziente stesso, senza l'interpretazione del clinico o di altre figure" (4). In maniera analoga, l'*European Medicine Agency* (EMA) definisce un PRO come "qualsiasi risultato valutato direttamente dal paziente stesso e basato sulla percezione da parte del paziente di una malattia e del suo trattamento". L'esito riportato dal paziente può spaziare dallo stato funzionale alla qualità della vita (*health related quality of life*, HRQL) e dalla sintomatologia a disturbi come ansia e depressione (5,6). Per massimizzare la loro influenza sul processo decisionale, occorre garantire qualità e trasparenza della raccolta dati, una validazione psicometrica delle loro misure nelle popolazioni target e pubblicazioni in riviste *peer-reviewed* (1).

Gli strumenti utilizzati per misurare i PROs sono le *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs), generalmente questionari o domande di natura generica o specifica. I primi sono strumenti più ampi che trattano aspetti generali della salute (p. es., dolore, fatica e ansia) e che possono essere

Received: November 2, 2022

Accepted: January 26, 2023

Published online: February 9, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Oriana Ciani
Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)
SDA Bocconi School of Management
Via Sarfatti 10
20141 Milano - Italy
oriana.ciani@unibocconi.it



utilizzati in qualsiasi tipologia di paziente, anche in individui sani, permettendo un confronto tra patologie e interventi differenti. Le seconde, invece, sono sviluppate per una particolare categoria di pazienti, con il vantaggio di catturare i sintomi e le problematiche di una determinata patologia o condizione; tuttavia, non consentono un confronto tra una molteplicità di condizioni e, quindi, risultano meno rilevanti ai fini dell'allocazione delle risorse nella prospettiva economico-sanitaria (7).

L'EMA è l'agenzia che si occupa della valutazione scientifica, dell'approvazione e del successivo monitoraggio (farmacovigilanza) dei farmaci ad uso umano e veterinario in Europa. Tramite la procedura centralizzata, le aziende possono presentare una singola domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorisation*) che, se valutata positivamente dall'EMA e rilasciata dalla Commissione Europea, consente di commercializzare il prodotto in tutta l'Unione Europea e in tutto lo Spazio Economico Europeo (8). L'EMA pubblica informazioni dettagliate sulle medicine valutate dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) e dal CVMP (*Committee for Medical Products for Veterinary Use*) nell'ambito della procedura centralizzata attraverso gli *European Public Assessment Reports* (EPARs). Un EPAR è un insieme di documenti che descrive in dettaglio le informazioni tecniche e le valutazioni riguardanti i singoli farmaci cui è stata concessa o rifiutata l'autorizzazione alla commercializzazione (9).

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è responsabile della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sul territorio nazionale, qualora non sia già stata ottenuta a livello comunitario mediante la procedura centralizzata. In seguito, l'AIFA intraprende un processo di negoziazione con l'azienda produttrice per l'ammissione alla rimborsabilità, la definizione del prezzo e il possibile riconoscimento dell'innovatività. Entro 60 giorni dalla data di pubblicazione della sintesi della Decisione della Commissione Europea nella Gazzetta Ufficiale dell'UE di nuove AIC, l'AIFA emette il provvedimento di classificazione nella sezione dedicata ai medicinali non ancora valutati ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (classe C non negoziata, CNN). Il medicinale classificato CNN può essere commercializzato in Italia, ma la spesa per l'acquisto non è rimborsata dal SSN. In parallelo, il titolare dell'AIC centralizzata può presentare ad AIFA la richiesta di rimborsabilità (con conseguente negoziazione del prezzo) e la richiesta del riconoscimento dell'innovatività (10).

La negoziazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche per la rimborsabilità e il prezzo dei medicinali è disciplinata dal Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 (11). La procedura negoziale è attivata dall'azienda farmaceutica e si conclude nei successivi 180 giorni. La Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA si esprime in particolare sul valore clinico del farmaco e sul valore terapeutico aggiunto rispetto ai comparatori di riferimento, quindi trasmette la documentazione al Comitato prezzi e rimborso (CPR), che avvia l'iter per la negoziazione del prezzo con l'azienda interessata. Ai fini della rimborsabilità, i farmaci sono quindi suddivisi in tre classi. La classe A comprende i farmaci essenziali e quelli per le malattie croniche, interamente rimborsati dal SSN

(a meno che non sia presente una nota AIFA che vincola la rimborsabilità a specifiche condizioni patologiche o terapeutiche in atto) e dispensati attraverso le farmacie territoriali o le strutture sanitarie pubbliche. La classe H comprende i farmaci a esclusivo uso ospedaliero utilizzabili solo in ospedale o che possono essere distribuiti dalle strutture sanitarie (anch'essi, quindi, a carico del SSN). La classe C comprende invece i farmaci per i quali non si è raggiunto un accordo sulla rimborsabilità e sul prezzo, pertanto a totale carico del paziente.

La definizione di innovatività, la sua valutazione e il conferimento dello status di medicinale innovativo spettano ad AIFA e alla sua CTS sulla base di tre elementi: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta del riconoscimento dell'innovatività. In particolare, con la determina n. 1535/2017 (12), AIFA ha individuato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi. Gli esiti possibili derivanti dalla valutazione sono: il riconoscimento dell'innovatività, che comporta i benefici economici derivanti dall'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici e dall'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente e il riconoscimento dell'innovatività condizionata o potenziale, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente. L'obiettivo è, da un lato, quello di garantire un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili e, dall'altro, di incentivare lo sviluppo di farmaci che offrono sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

In anni recenti, l'AIFA ha dimostrato un'attenzione crescente nei confronti dei PROs e delle misure ad essi correlate. Nel contesto delle valutazioni economiche che prendono in considerazione nuovi medicinali, l'AIFA suggerisce che la misura degli anni di vita aggiustati per la qualità (*Quality Adjusted Life Year*, QALY), diffusamente utilizzata in diversi contesti regolatori, sia di potenziale interesse, anche se con la consapevolezza che essa non sia in grado di cogliere tutti gli elementi che concorrono al valore (13).

Nelle "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" (14), con riferimento alla presentazione delle analisi costo-efficacia e costo-utilità allegata alla domanda, si specifica che "le modalità per la conduzione della ricerca e l'identificazione delle informazioni sulla qualità della vita dovranno essere dettagliatamente descritte, in particolare in termini di popolazione considerata e di modalità di elicitazione delle preferenze" (metodi diretti e indiretti). Laddove possibile, si richiede l'utilizzo di "dati riferiti al contesto italiano". In una nota, l'AIFA specifica inoltre che "per la misurazione della qualità della vita, vengono considerati sia i questionari generici (p. es., EQ-5D-3L, SF-36) sia gli strumenti specifici di malattia. Al fine di considerare i risultati sull'impatto sulla qualità della vita dei pazienti, verranno valutati gli aspetti metodologici relativi alla raccolta dei dati HRQL, al disegno dello studio, nonché alla rilevanza clinica dei risultati raggiunti".

In un articolo pubblicato sul proprio sito nel maggio 2018 (15), l'AIFA definisce i PROs come "fonte di dati preziosi per la valutazione dei medicinali", ribadendo che "nel contesto regolatorio attuale sta assumendo sempre maggiore importanza il punto di vista dei pazienti durante il processo di valutazione e di approvazione dei medicinali".

Alla luce di questa introduzione e del crescente interesse verso i PROs da parte degli enti regolatori, il presente lavoro ha l'obiettivo di indagare sulla diffusione di queste misure nel contesto decisionale dell'AIFA per l'ammissione alla rimborsabilità e il riconoscimento dell'innovatività di nuovi farmaci autorizzati dall'EMA tra il 2017 e il 2021.

Metodi

A partire dall'elenco degli EPARs scaricato dal sito dell'EMA in data 27/12/21 (16), sono stati individuati tutti i farmaci autorizzati tra gennaio 2017 e dicembre 2021, esistendo già uno studio sui farmaci oncologici precedentemente autorizzati (17). Sono stati inoltre esclusi i farmaci veterinari e quelli successivamente ritirati.

In primo luogo, per ciascun farmaco, sono stati analizzati i corrispondenti EPARs e, in particolare, i "Public Assessment Reports" (in formato PDF) nella sezione "Assessment History". La presenza dei PROs e/o delle loro misure (PROMs) è stata individuata effettuando una ricerca nei documenti utilizzando le seguenti parole chiave: "patient-reported outcomes", "functioning/functions", "health related quality of life", "HRQoL/HRQL", "index", "instrument", "patient-reported", "patient reported", "quality of life", "QoL", "questionnaire(s)", "scale", "symptom(s)", "subjective", "VAS", "wellbeing".

In un secondo tempo, il campione di farmaci autorizzati dall'EMA dal 2017 al 2021 è stato classificato in base allo status di orfano come dichiarato dall'EMA e secondo i criteri di rimborsabilità e innovatività, come riportati sul sito dell'AIFA (elenco farmaci di fascia A e H (18), ultimo aggiornamento: 15/12/2021; elenco farmaci innovativi (19), ultimo aggiornamento gennaio 2022; elenco storico farmaci innovativi (20), ultimo aggiornamento 30/09/2021). Per i farmaci non

rimborsati è stata individuata anche la classe di appartenenza (fascia C, CNN, non più in commercio oppure farmaco estero).

Tali gruppi sono stati posti in relazione all'uso dei PROs/PROMs (sì/no) risultante dall'analisi degli EPARs e delle schede di innovatività (21-29), revisionate poi singolarmente per i soli farmaci innovativi per valutare la considerazione degli esiti riferiti dai pazienti nell'assegnazione del valore terapeutico aggiunto.

Il test del Chi² è stato applicato per rilevare differenze statisticamente significative tra gruppi di farmaci nell'uso dei PROs/PROMs e altre variabili di interesse. Infine, è stata effettuata una regressione logistica multivariata per valutare l'impatto dell'utilizzo dei PROs/PROMs e dello status di orfano sulla probabilità di ottenere il riconoscimento di innovatività. Un valore di *p-value* (p) inferiore al 5% è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state svolte con il supporto di Stata 16 (Stata Corp).

Risultati

L'analisi ha identificato un campione di 1.866 farmaci analizzati dall'EMA, da cui sono stati esclusi: 278 farmaci ad uso veterinario, 282 farmaci ritirati dal commercio, 50 farmaci rifiutati e 856 farmaci approvati prima del 2017. Si è così arrivati a ottenere un campione di 400 farmaci e di 403 EPARs, in quanto per tre farmaci (Xeljanz, Dupixent e Jyseleca) erano presenti due indicazioni terapeutiche diverse. Di questi, 197 EPARs, pari al 48,9% del campione, riportavano la presenza di almeno un PRO e/o una PROM e 206 EPARs (51,1%) invece non consideravano i PROs/PROMs.

La Tabella I mostra la suddivisione per classi di rimborsabilità dei farmaci analizzati e l'uso dei PROs/PROMs come riportato dagli EPARs. La differenza nell'uso dei PROs/PROMs in base alle classi di rimborsabilità non è statisticamente significativa. Si mostra inoltre in maniera più specifica la categoria "in attesa/assenza di rimborso" (n = 174): i farmaci senza AIC sono in numero limitato, mentre la maggior parte appartiene alla classe CNN (non in commercio), dove si collocano i farmaci ancora in contrattazione con l'AIFA per il rimborso.

TABELLA I - Uso dei PROs/PROMs per classi di rimborsabilità aifa

PRO/PROM	Rimborsati			Classe C	In Attesa/Assenza di rimborso	Totale EPAR
	Totale	Classe A*	Classe H*			
Sì	105 (49,8%)	37 (45,7%)	68 (52,3%)	8 (44,4%)	84 (48,3%)	197 (48,9%)
No	106 (50,2%)	44 (54,3%)	62 (47,7%)	10 (55,6%)	90 (51,7%)	206 (51,1%)
Totale	211 (100%)	81 (100%)	130 (100%)	18 (100%)	174 (100%)	403 (100%)

Pearson Chi² (2) = 0,23 p = 0,89

*Le classi A e H sono parte dei farmaci rimborsati e non rientrano nel calcolo del Chi².

CNN	CNN (non in commercio)	Ritirati (non in commercio)	Non autorizzati (senza AIC)	Altro	In Attesa/Assenza di rimborso
22 (12,8%)	93 (53,4%)	25 (14,4%)	26 (14,9%)	8 (4,6%)	174 (100%)

Nota sui farmaci in Attesa/Assenza di rimborso: CNN, farmaci in attesa di negoziazione di rimborsabilità e prezzo; Ritirati, farmaci che attualmente non risultano in commercio; Non autorizzati (senza AIC), farmaci che non sono mai stati autorizzati in Italia; Altro, farmaci esteri che sono utilizzati in Italia dalle strutture del SSN o farmaci la cui fascia non è specificata.



L'analisi è stata quindi circoscritta al sottogruppo di farmaci a cui è stata assegnata ufficialmente una classe di rimborsabilità (n = 229), escludendo i 174 farmaci "in attesa/assenza di rimborso". In questo campione, l'uso dei PROs/PROMs è presente nel 49,3% dei casi (Tab. II).

Le percentuali di utilizzo dei PROs/PROMs in base alla classe di rimborsabilità risultano simili (classe A: 45,7%; classe H: 52,3%; classe C: 44,4%) e non rivelano differenze statisticamente significative. La differenza rimane non statisticamente significativa anche aggregando le due classi di rimborsabilità e confrontando quindi i farmaci rimborsati (A e H: 49,8%) con i non rimborsati (C: 44,4%).

TABELLA II - Uso dei PROs/PROMs per classi di rimborsabilità aifa (esclusi i farmaci in attesa/assenza di rimborso)

PRO/PROM	Classe A	Classe H	Classe C	Totale
Sì	37 (45,7%)	68 (52,3%)	8 (44,4%)	113 (49,3%)
No	44 (54,3%)	62 (47,7%)	10 (55,6%)	116 (50,7%)
Totale	81 (100%)	130 (100%)	18 (100%)	229 (100%)

Pearson Chi² (2) = 1,07 p = 0,59

Nella Tabella III si pone in relazione l'uso dei PROs/PROMs con lo status di farmaco innovativo mostrando come, a differenza della rimborsabilità, si rileva in questo caso una differenza statisticamente significativa (p = 0,001), poiché i farmaci innovativi presentano una frequenza d'uso decisamente superiore rispetto ai non innovativi (71,7% vs 43,7%). I 46 farmaci innovativi sono stati ulteriormente suddivisi in base al riconoscimento dell'innovatività piena (n = 29) o condizionata (n = 17), rilevando come l'uso dei PROs/PROMs sia quasi equivalente nelle due categorie (72,4% vs 70,6%).

TABELLA III - Uso dei PROs/PROMs in base allo stato di innovatività piena e condizionata

PRO/PROM	Innovativi	Non innovativi	Totale
Sì	33 (71,7%)	80 (43,7%)	113 (49,3%)
No	13 (28,3%)	103 (56,3%)	116 (50,7%)
Totale	46 (100%)	183 (100%)	229 (100%)

Pearson Chi² (1) = 11,55 p = **0,001**

PRO/PROM	Innovatività piena	Innovatività condizionata	Totale
Sì	21 (72,4%)	12 (70,6%)	33 (71,7%)
No	8 (27,6%)	5 (29,4%)	13 (28,3%)
Totale	29 (100%)	17 (100%)	46 (100%)

Pearson Chi² (1) = 0,02 p = 0,89

I farmaci orfani presentano un maggior utilizzo di PROs/PROMs rispetto ai non orfani (65,3% vs 45,0%) e tale differenza risulta statisticamente significativa (p = 0,012) (Tab. IV). Inoltre, la maggior parte dei farmaci innovativi appartiene alla classe dei farmaci orfani (30 su 46) e, viceversa, la

maggior parte dei farmaci orfani è innovativa (30 su 49) e tali differenze risultano statisticamente significative (p < 0,001).

TABELLA IV - Uso dei PROs/PROMs in base allo status di orfano

PRO/PROM	Orfano	Non orfano	Totale
Sì	32 (65,3%)	81 (45,0%)	113 (49,3%)
No	17 (34,7%)	99 (55,0%)	116 (50,6%)
Totale	49 (100%)	180 (100%)	229 (100%)

Pearson Chi² (1) = 6,35 p = **0,012**

Per corroborare questa osservazione, i risultati della regressione logistica multivariata confermano che lo status di orfano (OR = 11,56; p < 0,001) e la presenza di PROs/PROMs (OR = 2,16; p = 0,039) sono entrambi predittivi del riconoscimento di innovatività con coefficienti statisticamente significativi (Tab. V).

TABELLA V - Associazione tra riconoscimento di innovatività, designazione di status di orfano ed uso di PROs/PROMs

Innovatività	OR	SE	p-value	[95% CI]	Sig.
Utilizzo di PRO/PROM	2,16	0,81	0,039	1,04 4,49	**
Status di orfano	11,56	4,08	0,000	5,79 23,08	***
Costante	0,03	0,01	0,000	0,02 0,07	***
AIC	230,38				
BIC	242,38				
Pseudo R ²	0,27				

***p < 0,01 **p < 0,05 *p < 0,1

SE: standard error; CI: confidence interval; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion

Tra i 46 farmaci innovativi, in realtà solo 9 (20%) riportano esplicitamente la considerazione di PROs/PROMs nelle schede di innovatività. Il principio attivo di questi 9 farmaci (di cui 5 sono orfani), unitamente all'area terapeutica e alla tipologia di PRO o PROM indicata, è riportata nella Tabella VI.

Discussione

Questo lavoro analizza la presenza dei dati PROs/PROMs nel contesto dell'ammissione alla rimborsabilità e del riconoscimento dell'innovatività a livello nazionale, mediante una revisione degli EPARs pubblicati dall'EMA e dei documenti prodotti a livello nazionale dall'AIFA nel quinquennio 2017-2021. Nello specifico, l'uso dei PROs/PROMs riscontrato negli EPARs (197 su 403, pari al 48,9%) è stato posto in relazione all'assegnazione delle classi di rimborsabilità e al riconoscimento dello status di innovatività da parte dell'AIFA. Dei 403 farmaci individuati nell'esame degli EPARs, l'attenzione si è focalizzata sui 229 (56,8%) che risultavano in commercio in Italia al momento dell'analisi, nello specifico 81 (35,4%) in classe A, 130 (56,7%) in classe H e 18 (7,9%) in classe C, di cui 113 (49,3%) riportavano l'uso di almeno un PRO/PROM. L'analisi statistica ha rivelato un'associazione non significativa

TABELLA VI - Elenco dei farmaci (9 SU 46) che riportano nelle schede di innovatività esplicita considerazione di PROs/PROMs

Principio attivo	Ref.	Farmaco orfano	Area Terapeutica	Patologia	PRO/PROM utilizzato
Dupilumab	(21)	NO	Dermatologia	Dermatite atopica	Dermatology Life Quality Index (DLQI)
Brigatinib	(22)	NO	Cancro	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	Qualità della vita
Emicizumab	(23)	NO	Malattie del sangue	Emofilia A	Qualità della vita
Niraparib	(24)	Sì	Cancro	Neoplasie delle tube di Falloppio; Neoplasie peritoneali; Neoplasie ovariche	Qualità della vita
Mogamulizumab	(25)	Sì	Infezioni	Sindrome di Sezary; Micosi fungoide	PRO (Sintomatologia)
Ivacaftor Tezacaftor Elexacaftor	(26)	Sì	Malattie genetiche	Fibrosi cistica	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)
Patisiran	(27)	Sì	Malattie genetiche	Amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina	Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy
Volanesorsen	(28)	Sì	Malattie endocrine e metaboliche	Iperlipoproteinemia di tipo I	Qualità della vita (studio ReFOCUS)
Encorafenib	(29)	NO	Cancro	Melanoma; Neoplasie del colon-retto	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)

tra l'uso dei PROs/PROMs e il riconoscimento della rimborsabilità, ma significativa rispetto all'innovatività, poiché i farmaci innovativi presentano una frequenza di utilizzo significativamente più elevata rispetto ai non innovativi (71,7% vs 43,7%). Tuttavia, dei 46 farmaci innovativi, soltanto 9 riportavano espressamente l'utilizzo di PROs/PROMs nelle schede di innovatività analizzate individualmente, di cui 4 si limitano esclusivamente a citare la considerazione della HRQL (PROs), senza specificare lo strumento (PROM) utilizzato per misurarla. Inoltre, si è registrata un'associazione positiva tra uso dei PROs/PROMs e i farmaci orfani ed entrambi risultano significativamente associati al riconoscimento dell'innovatività nel contesto di una regressione multivariata.

La maggior parte delle ulteriori comparazioni effettuate tra uso dei PROs/PROMs e le variabili di sotto-classificazione dei farmaci (dati non mostrati) ha rivelato differenze non statisticamente significative, dimostrando le criticità nell'individuare quali categorie di farmaci privilegino questo tipo di evidenza e le ragioni sottostanti a tale scelta. Le analisi, inoltre, sono state replicate escludendo i farmaci classificati come generici (n = 45), ottenendo associazioni non significative in tutti i confronti.

In questo studio, tuttavia, non è stato possibile indagare le ragioni dell'assegnazione dei farmaci alle diverse classi di rimborsabilità (A, H e C) e di conseguenza quali valutazioni sui PROs/PROMs siano state effettuate in questa fase, non essendo tali documenti liberamente accessibili sul sito dell'AIFA.

Negli ultimi anni, si assiste a una progressiva apertura da parte delle agenzie del farmaco nei confronti delle valutazioni dirette dei pazienti per quantificare gli effetti reali delle terapie e misurarne il rapporto beneficio/rischio secondo

una logica paziente-centrica. Nel 2020, l'EMA ha pubblicato la propria strategia denominata "*Regulatory Science Strategy to 2025*" (30), con l'obiettivo di favorire l'integrazione tra scienza e tecnologia nello sviluppo dei farmaci, di incentivare la qualità scientifica delle valutazioni, di promuovere terapie incentrate sul paziente in collaborazione con i sistemi sanitari e di affrontare le minacce sanitarie emergenti. In questo documento, l'agenzia rivela la propria volontà di sviluppare modalità sistematiche per incorporare gli esiti riportati dal paziente e le preferenze del paziente per la valutazione dei benefici e dei rischi delle terapie.

Tuttavia, nonostante questo interesse crescente per gli esiti riferiti dal paziente nella generazione di evidenze scientifiche a supporto dei farmaci in fase di sviluppo, il ruolo effettivo dei PROs e delle misure ad essi correlate risulta ancora incerto. I risultati di questo studio dimostrano un ruolo ancora limitato per questo tipo di misure, anche rispetto a decisioni di rimborsabilità e innovatività a livello nazionale, dove soltanto la metà dei farmaci analizzati riportava l'uso dei PROs/PROMs. Le recenti Linee Guida AIFA per la compilazione del dossier da parte delle aziende farmaceutiche (14), che incoraggiano la raccolta di dati di HRQL e la realizzazione di analisi costo-utilità, soprattutto per alcune tipologie di farmaci (p. es., nuovi principi attivi e farmaci orfani), potranno dare un ulteriore impulso alla diffusione dei PROs a livello nazionale e facilitare l'interpretazione delle evidenze già esistenti (p. es., nelle schede di innovatività).

Conclusioni

I dati raccolti mediante le PROMs contribuiscono alla ricerca clinica, perché misurano l'efficacia del trattamento

secondo la prospettiva del paziente, considerano gli aspetti intangibili della patologia, forniscono input per modelli di valutazione economica e contribuiscono all'analisi, all'interpretazione e alla diffusione dei risultati degli studi tra i pazienti e la popolazione in generale. Inoltre, le evidenze generate mediante i PROs potrebbero migliorare l'aderenza dei pazienti ai trattamenti, ridefinendo questi ultimi sulla base degli esiti rilevati dai pazienti stessi, fornendo una valutazione olistica del trattamento in esame e, in generale, valutando la qualità dei servizi sanitari in un determinato contesto. Questi dati racchiudono un grosso potenziale da valorizzare nei contesti decisionali delle agenzie regolatorie, per l'approvazione di un nuovo farmaco ma anche, come nel caso dell'AIFA in Italia, per le decisioni inerenti alla rimborsabilità, al prezzo o all'innovatività del medicinale. In conclusione, è necessario rendere chiari i criteri e gli ambiti di utilizzo dei PROs nel processo di valutazione delle terapie al fine di non disperdere una fonte informativa tanto essenziale e oggi sottoutilizzata e frammentata, come dimostrato dal presente lavoro. L'impiego di misure oggettive e rigorose e standard di raccolta dei dati riconosciuti internazionalmente, in modo da garantirne l'affidabilità e la confrontabilità in diversi contesti, sono il punto di partenza per favorire l'uso sistematico dei PROs/PROMs e per promuovere un processo di valutazione in cui il paziente sia al centro in ogni fase dello sviluppo del farmaco.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest in connection to this research.

Financial support: This research was funded by an unrestricted grant by Roche SpA.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Brogan AP, DeMuro C, Barrett AM, D'Alessio D, Bal V, Hogue SL. Payer Perspectives on Patient-Reported Outcomes in Health Care Decision Making: oncology Examples. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(2):125-134. [CrossRef PubMed](#)
- Brettschneider C, Lüthmann D, Raspe H. Informative Value of Patient Reported Outcomes (PRO) in Health Technology Assessment (HTA). [CrossRef](#)
- EUnetHTA. Joint Action on HTA 2012-2015, HTA Core Model User Guide. 2016. [Online](#). (Accessed November 2022)
- FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2014. [Online](#) (Accessed November 2022)
- Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights.* 2013;6:61-68. [CrossRef PubMed](#)
- EMA. Marketing Authorization. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. European public assessment reports: background and context. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Procedura di autorizzazione centralizzata. [Online](#) (Accessed November 2022)
- Ministero della Salute. Decreto 2 agosto 2019. Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (20A03810). (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Criteri per la valutazione dell'innovatività. Allegato 1. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazioni economiche. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. 2019. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Melazzini M. Esiti riferiti dal paziente: fonte di dati preziosi per la valutazione dei medicinali. 2018. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. European Public Assessment Reports (EPAR). Table of all EPARs for human and veterinary medicines. [Online](#) (Accessed November 2022)
- Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, D'Alessio D, Romano CD. A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016). *Value Health.* 2019;22(2):203-209. [CrossRef PubMed](#)
- AIFA. Elenchi Farmaci di Classe A e H AIFA (15-12-2021). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Elenco Farmaci Innovativi (gennaio 2022). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Storico Farmaci Innovativi (30-09-2021) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività DUPIXENT (gennaio 2018). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività ALUNBRIG (luglio 2020). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività HEMLIBRA (giugno 2018). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività ZEJULA (gennaio 2018). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività Poteligeo (aprile 2020). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività KAFTRIO (gennaio 2021) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività ONPATTRO (novembre 2018) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività Waylivra (settembre 2020) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività Braftovi (maggio 2021) [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. Regulatory Science to 2025. [Online](#) (Accessed November 2022)

