

Il bisogno insoddisfatto: definizioni, evidenze di letteratura e implicazioni per l'HTA

Claudio Jommi¹, Michela Meregaglia^{1,2}, Carmine Pinto³

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

²Cergas, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi - Italy

³Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS Arcispedale di Reggio Emilia - Italy

Unmet need: definitions, literature evidence and implications for HTA

The present paper illustrates the definition of unmet need provided by the peer-reviewed literature and the Health Technology Assessment (HTA) authorities across Europe in the assessment and appraisal process and within the early access schemes for medicines.

The analysis relied on a descriptive review of the peer-reviewed literature and HTA documents on the definition of need (disease severity) and the way it is satisfied (existence and validity of alternatives).

HTA agencies were found using (i) a narrow definition of need, focused on the clinical impact and the impact on health-related quality of life of the disease and (ii) a broad definition of comparators, including treatments used off-label in the clinical practice. Most of the contributions of the literature advocated for a broader definition of need, including additional dimensions (for example, the socio-economic impact of the disease) and the effects of existing treatments beyond their risk-benefit profile (for example, acceptability to patients).

On the one hand, these contributions should be considered by HTA agencies, considering its multi-disciplinary and multi-stakeholder nature. On the other one, the explicit inclusion of the unmet need domains, at present disregarded, should depend on the decisions taken on the ground of the assessment.

Keywords: Early Access, Health Technology Assessment, Unmet need

Introduzione

Il presente articolo illustra una riflessione strutturata sul concetto di bisogno insoddisfatto (*unmet need*), nell'ambito della tutela della salute, riflessione che si è sostanziata:

- in una ricognizione degli elementi chiave della sua definizione e del suo potenziale utilizzo nelle politiche di regolazione dell'accesso ai farmaci;
- in una revisione descrittiva (non sistematica) di letteratura scientifica (*peer-reviewed*) e grigia sulla definizione di bisogno insoddisfatto e sulle aree di incertezza in riferimento a una valutazione sia di reale impatto che di riconoscimento formale;

- in alcune riflessioni conclusive che possono essere di supporto a un'eventuale revisione del sistema di valutazione dell'*unmet need*.

Un quadro di riferimento

Il bisogno insoddisfatto, nell'ambito dei sistemi di tutela della salute, presenta due accezioni (1). La prima, più ampia, è di natura programmatica e consiste nell'individuazione delle aree di maggiore bisogno e nell'indirizzo, verso tali aree, degli investimenti in R&S (Ricerca e Sviluppo), con riferimento sia alle politiche pubbliche sia alle scelte di impresa. Una seconda accezione, più ristretta e di natura valutativa, è riferita al posizionamento di una nuova tecnologia sanitaria rispetto al livello di bisogno insoddisfatto. In questa seconda accezione, l'*unmet need* è una delle dimensioni dell'HTA (*Health Technology Assessment*), a supporto della definizione dell'innovatività (p. es., in Italia) e delle condizioni di accesso (p. es., prezzo e rimborso) e di utilizzo (p. es., indirizzo al comportamento prescrittivo). Il presente contributo fa riferimento alla seconda accezione e, in particolare, alle terapie farmacologiche.

I due termini "bisogno" e "insoddisfatto", per quanto intrinsecamente collegati (la soddisfazione di un bisogno diminuisce l'entità del bisogno stesso), possono essere utilmente separati ai fini di una valutazione della dimensione stessa dell'*unmet need* e del suo impatto.

Received: July 2, 2023

Accepted: August 28, 2023

Published online: October 2, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale
Largo Donegani 2
28100 Novara - Italy
claudio.jommi@uniupo.it



Il concetto di bisogno può essere declinato in relazione alla prospettiva di lettura della gravità della patologia. La letteratura fa in genere riferimento a una visione più o meno allargata di “*medical need*” (2) o più o meno inclusiva di “*therapeutic need*” (3,4). In questa sede si preferisce utilizzare un approccio che evidenzi in modo più chiaro, attraverso terminologie distinte, la prospettiva di visione del “bisogno”. In una prima prospettiva, di natura clinica (*clinical* o *medical need*), la gravità della patologia (e quindi l’entità del bisogno) viene letta in termini prognostici di sopravvivenza (durata della vita attesa alla diagnosi). In una prospettiva più ampia (*health need*), viene colto anche l’impatto sulla qualità di vita dei pazienti correlata allo stato di salute. In una prospettiva ancora più ampia (*need*), viene misurato l’impatto del trattamento della malattia sulla qualità di vita non collegata allo stato di salute (p. es., modalità di somministrazione dei farmaci complesse che richiedono al paziente frequenti accessi in ospedale) o della patologia stessa e del suo trattamento su dimensioni diverse dalla qualità di vita, come la perdita di produttività, che includono gli effetti sulle condizioni lavorative (p. es., un farmaco può consentire periodi temporali di controllo di malattia che possono lasciare invariata la sopravvivenza, ma impattare in maniera rilevante sulla produttività lavorativa del paziente).

Nel prosieguo si farà riferimento genericamente all’espressione *unmet need*, a meno che i documenti da cui sono state tratte le evidenze non specifichino “*medical/clinical*” o “*health*” (in questo caso il termine “*medical/clinical*” o “*health*” verrà inserito tra parentesi tra “*unmet*” e “*need*”).

È importante sottolineare come i due fattori (impatto sulla salute e impatto sulla qualità di vita non collegata allo stato di salute) possano essere interdipendenti. Per un paziente, sapere di poter disporre in futuro di una terapia efficace può avere un effetto che agisce su dimensioni diverse dalla salute (5). Al contrario, una maggiore aderenza al trattamento, in quanto la terapia risulta più accettabile per il paziente (6), ha un effetto sulla sua stessa efficacia (7).

Un’ulteriore accezione di bisogno insoddisfatto è quella di *unmet care need*, recentemente indagata nell’ambito dell’indagine europea *EU Statistics on Income and Living Conditions* (EU-SILC), che fa riferimento alle difficoltà di accedere ai servizi sanitari a causa principalmente di costi elevati, tempi di attesa o distanza da percorrere (8). Tale accezione, per quanto richiami il concetto di *unmet need*, è però prevalentemente *out-of-scope*, in quanto riferita a problematiche di accesso collegate al contesto socio-economico e non alle caratteristiche intrinseche delle terapie.

Nella pratica dell’HTA, la prospettiva adottata (ampia o ristretta all’impatto clinico) dipende da tre fattori:

- il ruolo che viene attribuito alla salute, vale a dire quanto viene valorizzato l’impatto della salute sul sistema socio-economico; questo aspetto condiziona anche l’entità delle risorse allocate non solo al sistema sanitario, ma più in generale alle politiche che agiscono sugli stili di vita delle persone e che impattano sulla loro salute (4);
- il coinvolgimento paritario dei portatori di interesse e nello specifico dei decisori e degli utilizzatori finali, vale a dire pagatori, clinici e pazienti, nella valutazione del bisogno insoddisfatto, nel contesto più ampio dell’HTA (9);

- l’evoluzione nel tempo del concetto stesso di salute verso un’ideale convergenza verso la definizione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di salute come stato di “completo benessere fisico, psichico e sociale” (10).

In questo senso il sistema di prioritizzazione dei bisogni deve far fronte da una parte a una legittima crescita delle aspettative della popolazione e, dall’altra, alla necessità comunque di indirizzare l’uso di risorse per definizione scarse verso i bisogni più rilevanti.

Il concetto di “insoddisfazione” può essere letto in modo finalistico, vale a dire quanto nei fatti la prognosi di una malattia sia migliorata per effetto della presenza e dell’uso di tecnologie sanitarie, o strumentale, vale a dire in termini di inclusione/esclusione di terapie alternative a quelle di cui si effettua una valutazione di HTA. Il primo aspetto è certamente più rilevante, ma il secondo aiuta a definire in modo più specifico il posizionamento di una nuova alternativa terapeutica (cosiddetto “posto in terapia”) e a determinarne il valore comparativo e, quindi, la coerenza tra valore e costo.

Nello specifico, il concetto di “insoddisfazione” può prevedere un approccio più o meno inclusivo di alternative, passando da assenza di alternative terapeutiche ad assenza di valide alternative terapeutiche sotto il profilo clinico e ad assenza di valide alternative anche nella prospettiva dei pazienti.

La valutazione della validità delle alternative terapeutiche, a sua volta, richiede:

- una definizione che, collegata al concetto stesso di bisogno, può essere interpretata in senso più o meno restrittivo come: efficacia clinica, validità terapeutica, che integra l’impatto clinico con la qualità di vita collegata allo stato di salute, e validità sociale, che integra l’impatto terapeutico, con fattori non collegati allo stato di salute, ma impattanti sulla qualità di vita dei singoli pazienti e della società nel suo complesso;
- l’individuazione, in collaborazione con esperti e in ottica multi-disciplinare, degli indicatori (p. es., valutazione degli *endpoint* surrogate) e degli strumenti/metodi più idonei di misurazione degli effetti di alternative (qualità degli studi clinici e degli studi di valutazione degli esiti di salute e dell’esperienza riportata dai pazienti), affinché vi siano una rappresentazione e una comprensione di tutti i domini specificati sopra e il peso assoluto e relativo di ciascuno di essi.

La valutazione del grado di bisogno insoddisfatto, assoluto o relativo (*ranking*), può essere utilizzata essenzialmente in due tipologie di politiche pubbliche. Le prime sono le politiche di prioritizzazione dell’accesso, in termini sia regolatori (approvazione del farmaco) che di rimborsabilità. Il bisogno insoddisfatto può essere poi considerato come componente del valore nel sistema di determinazione/negoziazione del prezzo ispirato a una logica *value-based*: per esempio, utilizzando valori-soglia del rapporto incrementale di costo-efficacia maggiori in caso di farmaci per indicazioni a elevato bisogno insoddisfatto (nel caso tali valori-soglia vengano utilizzati per rimborsabilità e prezzi).

Le evidenze di letteratura

Con riferimento alla letteratura scientifica, sono stati consultati database bibliografici (Embase, Pubmed, Google Scholar), usando come parole chiave “*unmet need*” e “*medical*” o “*clinical*” o “*health*” per gli anni 2018–2023 ed estratti solo i *paper* che affrontassero aspetti definitori e generalisti, vale a dire non riferiti a specifiche patologie.

Per la letteratura grigia si è fatto riferimento a motori di ricerca e ai siti dei soggetti che effettuano valutazioni di HTA ed esprimono giudizi (p. es., *ranking* di beneficio insoddisfatto) nei principali Paesi europei (Francia, Germania, Italia, Spagna, Regno Unito).

A fronte di una massa imponente di riferimenti bibliografici, i *paper peer-reviewed* che hanno affrontato aspetti definitori sono quattro (1,3-4,9,11), e peraltro, la bibliografia in essi contenuta conferma la scarsità di contributi sul tema. Un quinto recente *paper* (12) ha invece affrontato il tema del bisogno insoddisfatto come *driver* della scelta degli investimenti in ricerca e, quindi, in una prospettiva programmatica più che di applicazione all’HTA.

Il riferimento più rilevante è un *paper* pubblicato nel 2019 (9) che riporta i risultati di uno studio finalizzato a individuare la definizione corrente di *unmet (medical) need* in letteratura e a discutere tali risultati con i portatori di interesse (*stakeholder*, vale a dire autorità regolatorie, soggetti pagatori, organizzazioni di professionisti sanitari, associazioni di pazienti, imprese, ecc.) attraverso confronti semi-strutturati e *workshop*.

In generale, la revisione ha individuato 16 definizioni di *unmet need* di cui:

- tutte citano la presenza/validità di terapie alternative: il 18% solo la presenza e la numerosità, il 44% la validità e il 38% la necessità di produrre evidenze di beneficio incrementale per l’accesso al rimborso (valutazione indiretta della validità delle terapie esistenti);
- il 38% cita la gravità/severità/*burden* di patologia, non meglio specificati;
- il 6% (di fatto 1 su 16) cita la dimensione della popolazione *target*.

La discussione con gli *stakeholder* ha evidenziato, non sorprendentemente, come la definizione di *unmet (medical) need* sia fortemente condizionata dall’obiettivo, dal *framework* di riferimento della valutazione (che dipende, tra gli altri aspetti, dalla prospettiva adottata nella valutazione di impatto di una patologia) e dagli *stakeholder* interpellati (9). I pagatori hanno, per esempio, espresso l’esigenza di avere dati solidi di impatto delle patologie e dei trattamenti sulla salute. I pazienti hanno sottolineato l’importanza di avere un concetto estensivo di bisogno che includa aspetti di qualità di vita non necessariamente collegati allo stato di salute (p. es., l’accettabilità della terapia) e di impatto socio-economico della malattia. I soggetti che svolgono HTA a supporto delle decisioni dei pagatori hanno segnalato come, oltre alle dimensioni di impatto sulla salute, sia rilevante il livello di qualità delle prove e di incertezza degli esiti. Le imprese, oltre a sostenere un approccio olistico del concetto di bisogno, hanno evidenziato l’importanza di valutazioni di *unmet need* il più possibile strutturate.

Per quanto esistano elementi di differenziazione, gli *stakeholder* interpellati da Vreman et al. (9) hanno evidenziato che la dimensione della popolazione *target* non rappresenta un *driver* dell’*unmet need* sia nel senso che una popolazione più ampia meriti una maggiore attenzione in quanto numericamente più impattante sia nel senso opposto che il bisogno sia maggiore quando il *target* è più ristretto, essendo minore la probabilità di sviluppo di terapie per tale popolazione *target*. Tale aspetto può essere rilevante nelle politiche di programmazione *ex ante*, fornendo, come di fatto è avvenuto, sistemi di incentivo allo sviluppo di soluzioni terapeutiche per malattie rare e orfane di trattamento. Tuttavia, la rarità non è di per sé coincidente con un bisogno insoddisfatto. È la minore probabilità che le imprese sviluppino farmaci per malattie rare (essendo la struttura dei costi delle imprese farmaceutiche sbilanciata su quelli fissi e, con riferimento ai costi di R&S, sommersi) a richiedere attenzione per lo sviluppo di farmaci per queste patologie.

Il secondo *paper* ha sottolineato l’esigenza di avere una definizione il più possibile inclusiva delle diverse prospettive degli *stakeholder* (11). Ciò richiede un loro coinvolgimento non solo nel processo di HTA, aspetto che viene peraltro richiamato nella definizione stessa di HTA come valutazione multi-disciplinare e *multi-stakeholder*, ma anche nella definizione *ex ante* del *framework* di riferimento per la valutazione del bisogno insoddisfatto. Un coinvolgimento nel processo, ma non nel *framework*, rischia di ridurre i margini di consenso; l’opposto rischia di ridurre la legittimazione delle scelte basate sulla valutazione.

Il terzo *paper*, recentemente pubblicato, propone alcune riflessioni di un gruppo di lavoro multi-disciplinare e *multi-stakeholder* sul tema dell’*unmet (clinical) need* in Italia (1). In sintesi, le raccomandazioni del gruppo di lavoro sono che:

- il concetto di bisogno (e di rilevanza della patologia) sia allargato, includendo il *burden* di patologia nella prospettiva dei pazienti e dei *caregiver*, gli effetti dei trattamenti esistenti sulla qualità di vita non collegata allo stato di salute (p. es., accettabilità/*convenience* per i pazienti) e le conseguenze che quest’ultima determina in relazione all’aderenza al trattamento;
- per quanto il *framework* di riferimento per la valutazione del bisogno (clinico) insoddisfatto sia unico, lo stesso debba essere declinato per patologia, in quanto alcuni indicatori clinici di impatto delle terapie (essenzialmente, gli *endpoint* surrogati) sono specifici per patologia;
- la valutazione dell’entità del bisogno (clinico) insoddisfatto debba avvenire con il contributo degli *stakeholder* (in particolare gli utilizzatori finali, vale a dire clinici e pazienti);
- tale valutazione possa essere effettuata ben prima del lancio di un nuovo farmaco (o dell’estensione della sua indicazione), in quanto le conoscenze sul bisogno insoddisfatto sono già disponibili;
- il concetto di alternative debba essere ristretto a farmaci effettivamente accessibili e, quindi, in primo luogo, rimborsati dal SSN (Servizio Sanitario Nazionale).

Un’analisi molto simile riporta le riflessioni di esperti del sistema sanitario belga interrogati da KCE (*Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg – Belgian Healthcare*

Knowledge Centre) (3,4). Tale riflessione è partita dalla definizione di bisogno (clinico) insoddisfatto, inteso, nel sistema belga di HTA, in senso restrittivo come patologia grave che mette a rischio di vita i pazienti, e dall'individuazione di alternative disponibili, considerando solo l'assenza di terapie alternative rimborsate.

Con riferimento al bisogno, gli esperti hanno suggerito di ampliare la valutazione di impatto della patologia, includendo dimensioni che vanno al di là degli effetti su sopravvivenza e qualità di vita collegata allo stato di salute, quali il benessere psico-sociale, la fragilità dei pazienti e l'impatto sulla qualità di vita dei *caregiver*. Rispetto al tema delle alternative disponibili, l'indicazione è quella di considerare il bisogno insoddisfatto anche quando le terapie disponibili sono complesse da gestire per il paziente, in termini, per esempio, di somministrazioni ripetute e di frequenti accessi in ospedale.

L'ultimo studio tratto dalla letteratura e qui citato per completezza ha affrontato, in prospettiva programmatica e non di valutazione HTA, i fattori esplicativi delle scelte di investimento in ricerca per farmaci (12). L'analisi è stata effettuata tramite una *survey* rivolta a un *pool* di esperti accademici e di impresa in materia di R&S. Lo studio ha evidenziato come il dominio "*medical need and societal values*" rappresenti uno dei tre fattori maggiormente impattanti sulle scelte di ricerca in campo farmaceutico, insieme all'accesso a tecnologie e dati e alla possibilità di collaborazioni multi-disciplinari.

La considerazione degli *unmet need* nell'HTA

Le definizioni di bisogno insoddisfatto di soggetti che svolgono attività di HTA (o valutazioni di domini inclusi nell'HTA) sono state analizzate per i principali Paesi europei in cui tali definizioni sono state rintracciate: Belgio, Francia, Italia, Inghilterra, Scozia e Spagna. Tali definizioni sono collegate a decisioni che condizionano l'accesso, tra cui gli schemi di accesso precoce, sui quali è stato recentemente pubblicato un paper di analisi comparativa dei principali Paesi europei (13), e la negoziazione di rimborsabilità e prezzo.

Nella recente proposta di revisione della normativa europea sui medicinali da parte della Commissione Europea, è previsto

- per i farmaci che rispondono ad un'esigenza medica insoddisfatta un allungamento della *data protection* di 6 mesi (ridotta, come standard per gli altri farmaci, da 8 a 6 anni). Tali farmaci si qualificano come tali se (i) almeno una delle indicazioni terapeutiche riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante e (ii) sono soddisfatte le seguenti condizioni: non esiste un medicinale autorizzato nell'UE per tale malattia o se, nonostante esistano medicinali autorizzati per tale malattia nell'UE, la malattia è associata a una morbilità o mortalità che rimane elevata; l'impiego del medicinale comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata;
- per i farmaci orfani destinati a rispondere a un'elevata esigenza medica insoddisfatta il mantenimento di 10 anni della *market exclusivity* (ridotta a nove anni per altri farmaci orfani). La elevata esigenza medica insoddisfatta verrebbe riconosciuta quando (i) non vi è alcun medicinale autorizzato nell'UE che tratti la condizione clinica in questione oppure,

nonostante l'esistenza di medicinali autorizzati per la condizione clinica in questione nell'UE, il richiedente dimostra che il medicinale orfano, oltre a presentare un beneficio significativo, apporterà un progresso terapeutico eccezionale; (ii) l'impiego del medicinale orfano comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata (14).

In Italia il concetto di bisogno (terapeutico) insoddisfatto è specificato con riferimento all'acquisizione dello *status* di innovatività per un farmaco (priorizzazione di accesso) nonché nell'ambito dei programmi di accesso precoce a carico direttamente (Legge 648/96) o indirettamente (Fondo 5%) del SSN.

Con riferimento alla determinazione dell'innovatività, la Determina AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) 1535/2017, in Allegato 1 (15), specifica che la richiesta di innovatività può essere effettuata per patologie gravi, intese come malattie a esito potenzialmente mortale, che inducono ospedalizzazioni ripetute, che pongono il paziente in pericolo di vita e che causano disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità di vita.

Nel documento si specifica che il bisogno (terapeutico) insoddisfatto è condizionato dalla disponibilità (e dal valore) di terapie alternative. Tale bisogno terapeutico è classificato come:

- massimo: assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione;
- importante: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono alcun impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- moderato: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- scarso: presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
- assente: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Per quanto il bisogno (terapeutico) insoddisfatto sia una delle variabili considerate per ottenere l'innovatività, la letteratura ha messo in evidenza che le altre due dimensioni (valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove) sono molto più determinanti (16-18).

Lo stesso *ranking* per il bisogno insoddisfatto viene replicato nelle Linee Guida per la compilazione del *dossier* a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale (19).

Le Linee Guida forniscono invece indicazioni più generali sui comparatori da utilizzare per la negoziazione dei prezzi, che si presume vengano utilizzate anche nella richiesta di innovatività, essendo i due dossier inviati in contemporanea. Nello specifico:

- la Sezione B.4 (scelta dei comparatori) indica che, per comparatori, si intendono le alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano per la popolazione

target su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, vale a dire:

- lo *Standard of Care* raccomandato da Linee Guida nazionali, con particolare riferimento a quelle pubblicate nel Sistema Nazionale delle Linee Guida o, in assenza, da Linee Guida europee e internazionali aggiornate
- le alternative utilizzate nella pratica clinica, tenuto conto di indicazioni terapeutiche, medesima popolazione *target* ed eventuali sottopopolazioni e profili di efficacia, tollerabilità e sicurezza, anche alla luce dei principi sin qui adottati dall'AIFA in materia di valutazione dell'equivalenza terapeutica e/o di sovrapposibilità terapeutica;
- il Paragrafo 2.2 dell'Allegato 2, dedicato alle evidenze di costo-efficacia e costo-utilità, indica, come comparatore, lo *Standard of Care* appropriato al contesto assistenziale italiano, inteso come:
 - la strategia di trattamento raccomandata da Linee Guida nazionali o internazionali
 - il trattamento o la combinazione di trattamenti più utilizzati nella pratica clinica italiana
 - il *Best Supportive Care*, la sorveglianza attiva o nessun intervento, in assenza di alternative terapeutiche.

Il tema del bisogno insoddisfatto ricorre anche nella definizione di eleggibilità ai programmi di accesso precoce.

Nello specifico, l'inclusione dei farmaci nella Lista 648 (accesso di coorte a totale carico del SSN) è prevista in caso di assenza di valide alternative terapeutiche (e in presenza di studi di Fase II che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione per la quale si richiede l'ingresso in Lista 648). L'eleggibilità all'inserimento in Lista 648 è prevista anche in presenza di valide alternative terapeutiche per ragioni di economicità e in condizioni di appropriatezza prescrittiva, ma questo rappresenta un'estensione dell'applicabilità della Legge 648/96, che non fa riferimento alle logiche del bisogno insoddisfatto (20). Per l'accesso al Fondo 5% (accesso nominale) non è richiamato invece un criterio esplicito di bisogno terapeutico insoddisfatto bensì una categoria di farmaci per i quali è più probabile un posto in terapia caratterizzato da un bisogno insoddisfatto, vale a dire i farmaci orfani per il trattamento di malattie rare, e una categoria di farmaci per i quali è più urgente l'accesso, vale a dire i farmaci che rappresentano una speranza di terapia, per particolari e gravi patologie.

Un secondo Paese dove il concetto di bisogno (clinico) insoddisfatto è frequentemente citato è la Francia. In particolare, nel documento redatto dalla HAS (*Haute Autorité de Santé*) sui principi di *assessment* e *appraisal* da parte della Commissione di Trasparenza (21) si specifica che il bisogno (clinico) insoddisfatto viene utilizzato (i) per la valutazione del beneficio clinico (SMR, *Service Médical Rendu*) e, quindi, l'accesso al rimborso, (ii) come criterio per la valutazione comparativa tra farmaci e la valutazione del beneficio clinico aggiunto (ASMR, *Amélioration du Service Médical Rendu*), specificando che, oltre alla dimensione del valore aggiunto, un beneficio che è insoddisfatto o inadeguatamente soddisfatto può essere considerato un valore in quanto tale nella negoziazione dei prezzi e (iii) come fattore *driver* per la richiesta di Accesso Precoce (AP, *Accès Précoce*).

Nella presente analisi si farà riferimento al primo e al terzo ambito di applicazione del concetto di bisogno (clinico) insoddisfatto, in quanto il secondo non è ulteriormente elaborato.

La definizione di beneficio (clinico) si basa sulla valutazione del profilo assoluto di rischio/beneficio, del posto in terapia, della natura preventiva, curativa o sintomatica degli effetti e del beneficio sulla salute pubblica, che, a sua volta, dipende:

- dalla gravità della patologia, che contempla non solo l'effetto su mortalità e morbilità, ma anche sul percorso assistenziale del paziente, e dal livello di soddisfazione del bisogno, distinguendo tra bisogno insoddisfatto e parzialmente soddisfatto, in presenza di alternative clinicamente rilevanti;
- dalla prevalenza della patologia (bassa/alta), che agisce come fattore "integrativo" di valutazione in caso di bisogno parzialmente soddisfatto.

Lo stesso documento fornisce poi una definizione generica ed estensiva di cosa si intende per alternativa clinicamente rilevante, vale a dire un farmaco, con o senza AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), o qualunque altra tecnologia/procedura sanitaria che abbia lo stesso ruolo nella strategia terapeutica e che abbia la stessa popolazione *target* del farmaco oggetto di valutazione sotto il profilo del beneficio clinico.

Il programma di coorte di AP, introdotto nel 2021, a parziale sostituzione del precedente programma ATU (*Autorisation Temporaire d'Utilisation*), prevede la possibilità di accesso ad alcuni farmaci (22):

- prima dell'AIC e fino a conclusione della negoziazione del prezzo;
- con prezzo liberamente determinato dalle imprese (se si tratta di un nuovo prodotto; se si tratta di nuova indicazione, viene utilizzato il prezzo già negoziato);
- con clausole di salvaguardia di impatto finanziario (tetti di spesa annuali e *payback* in caso di prezzo negoziato inferiore a quello liberamente determinato dalle imprese in fase di AP);
- con un programma di raccolta dati a carico delle imprese.

L'eleggibilità all'ingresso in AP, richiesta dalle imprese e valutata dall'ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*) e dalla HAS, dipende da alcuni criteri:

- patologia *target*, che deve essere grave, rara o disabilitante. Viene specificato che gravità ed effetti disabilitanti vengono valutati nel contesto clinico di riferimento e tale valutazione è basata sulla descrizione dei sintomi, sugli organi coinvolti, sui tassi di mortalità e sugli effetti sulla qualità di vita dei pazienti;
- assenza di un'alternativa appropriata, tra quelle clinicamente rilevanti (cfr. *supra*). Nello specifico per alternativa appropriata si intendono un farmaco o un prodotto non farmacologici:
 - raccomandati per lo stesso "livello" nel percorso terapeutico al momento della valutazione, includendo anche una terapia usata *off-label*, ma alla luce di Linee Guida nazionali o internazionali redatte da soggetti

- pubblici o società scientifiche e, in particolare, di un'opportuna documentazione sulla loro efficacia
- accessibili nella pratica clinica routinaria in Francia, al momento della valutazione
- rimborsati con fondi pubblici, al momento della valutazione
- con dati di efficacia e sicurezza tali da suggerire che, potenzialmente, il paziente non perderebbe benefici usando una tale terapia al posto di quella per cui si richiede l'AP;
- impossibilità di ritardare il trattamento, perché questo comporterebbe un rischio importante e immediato per la salute dei pazienti; tale aspetto dipende, a sua volta, dalla presenza o meno di un trattamento alternativo appropriato;
- presunzione di innovatività, che viene identificata sulla base:
 - delle caratteristiche del farmaco, che
 - deve essere un "nuovo" trattamento che offre un sostanziale miglioramento in termini di efficacia, profilo di sicurezza, accettabilità per i pazienti e impatto sul loro percorso terapeutico
 - non deve presentare incertezze rilevanti sul profilo di sicurezza
 - del piano di sviluppo: per esempio, viene raccomandato uno studio comparativo di Fase II e di Fase III, con la sola eccezione di indicazioni rare.

Anche nel Regno Unito, il concetto di *unmet need* è collegato sia a schemi di accesso precoce che a valutazioni di HTA. Con riferimento ai primi, dal 2014 è in vigore un sistema di accesso precoce ai medicinali (*Early Access to Medicines Scheme*, EAMS) (23) che mira a offrire ai pazienti affetti da patologie potenzialmente letali o gravemente debilitanti l'accesso a medicinali che non dispongono ancora di AIC, quando vi sono un elevato *unmet medical need* e una presunzione di valore terapeutico. La valutazione (PIM, *Promising Innovative Medicine*) viene effettuata dalla *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA). Nello specifico, lo status di PIM e, quindi, l'accesso a un EAMS vengono assegnati se:

- la patologia è grave, nel senso sopra specificato;
- la valutazione di severità viene supportata da dati epidemiologici/clinici, con una particolare attenzione al tema della qualità di vita dei pazienti;
- vi è un elevato *unmet medical need*, inteso come assenza di alternative terapeutiche o presenza di alternative con limitazioni rilevanti;
- le evidenze preliminari di tipo clinico/non clinico fanno presumere un rapporto beneficio-rischio atteso favorevole (impatto terapeutico importante ed effetti collaterali meno rilevanti dell'efficacia attesa).

Si sottolinea però che i farmaci in programma EAMS sono a carico dell'industria, qualificando il programma, quindi, più come uso compassionevole che come accesso precoce.

Il NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) in Inghilterra cita e definisce in modo strutturato il concetto di bisogno (di salute) insoddisfatto nell'ambito dell'attività di HTA, sostenendo che tale bisogno dipende dalla gravità della patologia e dalla disponibilità di alternative terapeutiche (24).

La gravità della patologia viene stimata sulla base degli anni di vita persi in condizioni di salute perfetta, misurati attraverso i QALY (*Quality Adjusted Life Years*) e considerando lo *Standard of Care* offerto dal NHS (*National Health Service*).

La perdita di QALY viene misurata (i) in senso assoluto, vale a dire come differenza, *lifetime*, tra QALY con patologia e senza patologia (intesi come QALY della popolazione generale, caratterizzata dalla stessa distribuzione per età e sesso dei pazienti affetti dalla patologia), e (ii) in senso relativo, vale a dire come rapporto tra QALY persi e QALY rimanenti che la popolazione generale, caratterizzata dalla stessa distribuzione per età e sesso dei pazienti affetti dalla patologia, avrebbe a disposizione in assenza della patologia.

Il concetto di alternativa terapeutica viene sostanzialmente ricondotto alla pratica clinica e specificato nella fase di *scoping* per la valutazione successiva del NICE. Le alternative terapeutiche, infatti, sono quelle utilizzate nella pratica clinica consolidata nel NHS (se si tratta di farmaci prescritti sia con nome commerciale sia come generici o biosimilari) e possono non essere esplicitamente approvate per la popolazione *target* definita. I farmaci utilizzati nell'ambito di accordi di *managed access* (p. es., i farmaci inseriti nel *Cancer Drug Fund*) non possono essere considerati nell'ambito della pratica clinica consolidata.

Uno studio recente (25) ha valutato l'influenza del bisogno insoddisfatto sulle decisioni di HTA dello SMC (*Scottish Medicine Consortium*) in Scozia tra il 2004 e il 2021, giungendo alla conclusione che la presenza di *unmet need* (che coincide nell'analisi con farmaco orfano, farmaco ultra-orfano o per il fine vita) non influenza le decisioni di rimborso, che dipendono invece dalla qualità delle evidenze cliniche e dalla costo-efficacia.

In Belgio, gli *unmet medical need* sono considerati nell'ambito di due programmi distinti di accesso precoce (3). Il primo è rappresentato dall'uso compassionevole, destinato a malattie cronicamente o gravemente debilitanti o a malattie considerate pericolose per la vita e che non possono essere trattate in modo soddisfacente da un medicinale autorizzato. Lo schema prevede l'uso di medicinali che non hanno ancora ricevuto l'AIC per una particolare esigenza medica insoddisfatta. Tali farmaci sono coperti dall'industria. Il secondo consiste nel programma di UMNP (*Unmet Medical Need Procedure*). Il target è rappresentato da una patologia grave o che mette a rischio la vita, per la quale non è disponibile alcun trattamento alternativo rimborsabile (Legge del 7 febbraio 2014 e Regio Decreto del 12 maggio 2014). In questi casi, si prevede un rimborso temporaneo anticipato a carico del sistema mutualistico.

In Spagna, il concetto di bisogno insoddisfatto viene associato al solo uso compassionevole (Regio Decreto 1015/2009, in fase di revisione). L'AEMPS (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) può concedere in accesso anticipato farmaci per patologie gravi, quando non è disponibile alcuna alternativa (oppure quando le alternative sono state utilizzate in precedenza e hanno avuto esito negativo). In tal caso, le aziende possono fornire il farmaco, in genere gratuitamente (i casi di cessione a titolo oneroso sono molto rari), a seconda della fase di sviluppo (26).

La Tabella I riporta, in termini comparativi, le principali caratteristiche della definizione di *unmet need* nei Paesi considerati, escludendo i programmi di uso compassionevole.

TABELLA I - Analisi comparativa delle definizioni di unmet need*

	Belgio	Francia	Francia	Italia	Italia	Italia	Italia	UK	UK
Tipologia	Accesso Precoce	Accesso Precoce	Valutazione SMR	Accesso Precoce (648/Fondo 5%)	Innovatività	P&R	Accesso Precoce	HTA (NICE)	
Quale bisogno	Medico	Clinico	Clinico	Terapeutico	Terapeutico	Terapeutico	Medico	Salute	
Patologia target	Grave o che mette a rischio la vita	Grave, rara o disabilitante (valutazione su sintomi, organi coinvolti, tassi di mortalità, effetti sulla qualità di vita dei pazienti)	Grave, in termini di mortalità, morbilità ed effetti sul percorso assistenziale del paziente. Alta prevalenza (fattore "integrativo" di valutazione in caso di bisogno parzialmente soddisfatto)	Nessuna specifica nella 648/Rare (focus orfani), nel Fondo 5%	Grave: esito potenzialmente mortale, ospedalizzazioni ripetute, patologia che pone il paziente in pericolo di vita e che causa disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità di vita	Non ci sono riferimenti espliciti alla gravità della patologia, ma si chiede di fornire informazioni utili alla valutazione (mortalità, disabilità, anni di vita persi per disabilità e morte prematura, DALY, qualità di vita dei pazienti ed ogni aspetto che caratterizza l'impatto della condizione clinica sui pazienti e sulla società)	Potenzialmente letale o gravemente debilitante (valutazione di severità supportata da dati epidemiologici/clinici, con una particolare attenzione al tema della qualità di vita dei pazienti)	Grave: QALY persi per effetto della patologia, considerando lo standard of care offerto dal National Health Service	
Livello/ Alternative terapeutiche	Assenza di trattamenti alternativi	Assenza di un'alternativa appropriata, tra quelle clinicamente rilevanti: farmaco o prodotto non farmacologico (i) raccomandato per lo stesso "livello" nel percorso terapeutico al momento della valutazione, includendo anche una terapia usata <i>off-label</i> , ma alla luce di Linee Guida nazionali o internazionali redatte da soggetti pubblici o società scientifiche e, in particolare, se la sua efficacia è documentata, (ii) accessibile nella pratica clinica routinaria in Francia, al momento della valutazione, (iii) rimborsato con fondi pubblici, al momento della valutazione, (iv) con dati di efficacia e sicurezza tali da suggerire che, potenzialmente, il paziente non perderebbe benefici usando il farmaco per il quale si richiede l'AP	Due livelli: insoddisfatto (assenza di alternative terapeutiche); parzialmente soddisfatto (esistenza di alternative clinicamente rilevanti, vale a dire farmaco con o senza AIC o qualunque altra tecnologia/procedura sanitaria che abbia lo stesso ruolo nella strategia terapeutica e abbia la stessa popolazione target del farmaco oggetto di valutazione sotto il profilo del beneficio clinico)	Assenza di valide alternative terapeutiche	Cinque livelli (riferiti all'indicazione specifica): assenza di opzioni terapeutiche, presenza di alternative terapeutiche che non producono un impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati, presenza di alternative terapeutiche con impatto limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente, presenza di alternative terapeutiche con impatto elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza e presenza di alternative terapeutiche in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole	- Cinque livelli (analoghi a innovatività) - Comparatori: alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano per la popolazione target su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto (Standard of Care raccomandato da Linee Guida nazionali o, in assenza, internazionali aggiornate; alternative utilizzate nella pratica clinica, tenuto conto di indicazioni terapeutiche, medesima popolazione target ed eventuali sottopopolazioni e profili di efficacia, tollerabilità e sicurezza, anche alla luce dei principi adottati da AIFA in materia di valutazione dell'equivalenza terapeutica e/o di sovrapposibilità terapeutica)**	Elevato: assenza di alternative terapeutiche o presenza di alternative con limitazioni rilevanti	Alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica consolidata nel NHS che possono anche non essere approvate per la popolazione target definita	

*A esclusione dei Programmi di Uso Compassionevole. **Si presume che i criteri di identificazione dei comparatori vengano utilizzati anche per la richiesta di innovatività. DALY = Disability Adjusted Life Years; P&R = Prezzo e Rimborsio.

Conclusioni

L'analisi della letteratura internazionale, sia *peer-reviewed* che "grigia", ha messo in evidenza come la discussione sul tema del bisogno insoddisfatto sia ancora in corso, per quanto lo stesso possa avere un ruolo rilevante nelle decisioni di accesso precoce o prioritizzato e nella negoziazione del P&R dei farmaci.

Un elemento che accomuna i soggetti pubblici che utilizzano il bisogno insoddisfatto per le decisioni di accesso è una visione piuttosto restrittiva del concetto di bisogno. Il bisogno va misurato infatti in relazione all'impatto che una patologia ha su mortalità, qualità di vita correlata allo stato di salute ed esiti clinici validati. Tuttavia, anche nei contesti più orientati a una visione restrittiva della severità della patologia, vale a dire considerando il suo impatto clinico e sulla qualità di vita collegata allo stato di salute, sono stati introdotti elementi di valutazione differenti. Per esempio, nel sistema francese:

- la gravità della malattia viene associata anche alla qualità di vita non collegata allo stato di salute dei pazienti (considerando, per esempio, gli effetti della malattia sul percorso assistenziale);
- la presunzione di innovatività relativa (o comparativa) include anche l'accettabilità della terapia per i pazienti.

A fronte di una visione restrittiva di bisogno, la tendenza è quella di adottare un approccio inclusivo nella valutazione delle alternative terapeutiche da considerare per misurare quanto il bisogno sia soddisfatto. In generale, i farmaci utilizzati *off-label* o, comunque, per indicazioni più ampie che includano quella rispetto alla quale si valuta il livello di soddisfacimento del bisogno, sono inclusi tra le "valide" alternative terapeutiche, purché il loro utilizzo sia consolidato nella pratica clinica e supportato da dati sul profilo di efficacia.

Altrettanto chiara è la tendenza da parte della comunità degli *stakeholder* (si pensi alla discussione sul *framework* di AIFA, riportata sopra, e alla valutazione del bisogno insoddisfatto in Belgio) a mettere in discussione la visione restrittiva di bisogno collegata solo agli effetti della patologia su mortalità e qualità di vita correlata allo stato di salute. Gli stessi *stakeholder*, per i motivi che sono stati citati in premessa, sottolineano l'importanza di valutare l'impatto della patologia sotto il profilo socio-economico e la qualità di vita in senso più ampio rispetto a quella generata dallo stato di salute (includendo, per esempio, il disagio generato da terapie troppo complesse da gestire o le perdite di produttività lavorativa).

In prospettiva, è importante che si rifletta su questa istanza e che il concetto di *unmet need*, almeno sotto il profilo della qualificazione/rilevanza del bisogno, diventi progressivamente più inclusivo, comprendendo anche gli effetti della patologia sulle condizioni socio-economiche dei pazienti e dei *caregiver*, pur definendo ovviamente dei *ranking* di rilevanza dei diversi domini della gravità di una patologia e adattando dei domini alle scelte per le quali l'*unmet need* viene considerato (p. es., accesso precoce, patologie per le quali si considera l'innovatività, negoziazione di prezzo e rimborso, ecc.). Sarebbe anche auspicabile, pur in subordine rispetto al primo elemento, che venga allargato il concetto di qualità di

vita ad aspetti non strettamente correlati allo stato di salute (per esempio, impatto di terapie somministrate con elevata frequenza in setting complessi).

Questa osservazione è ancora più rilevante se si considerano due aspetti.

Il primo è il contesto della legislazione europea. Da una parte si è già segnalato come la riforma della legislazione europea preveda una revisione della durata della *data protection* con un potenziale allungamento per i farmaci orfani che rispondono a un *high unmet medical need*. Dall'altra, va ricordata l'attivazione, a partire dal 2025 per farmaci per terapie avanzate e con indicazione oncologica e dal 2030 per tutti i nuovi farmaci e le nuove indicazioni approvate a livello centralizzato, dell'HTA a livello europeo e, nello specifico, del JCA (*Joint Clinical Assessment*), con il principio che "gli Stati Membri dovrebbero tenere conto delle relazioni sulle valutazioni cliniche congiunte elaborate" (27). Il bisogno insoddisfatto non è l'elemento chiave del JCA, che è focalizzato sulla valutazione comparativa, ma quest'ultima è comunque condizionata dalla valutazione della capacità delle alternative terapeutiche di soddisfare il bisogno. Va però sottolineato come il JCA avrà certamente come oggetto la valutazione clinica e, probabilmente, anche la qualità di vita dei pazienti collegata allo stato di salute, ma la valutazione di impatto su altre dimensioni (per esempio, accettabilità della terapia per i pazienti e impatto socio-economico della malattia) sarà affidata agli Stati Membri, con iniziative di cooperazione.

Il secondo è che le istanze degli *stakeholder* nelle politiche di prioritizzazione di accesso e nella valutazione delle nuove terapie non potranno essere completamente trascurate. Questo dovrà avvenire sia in fase di un'eventuale revisione del *framework* di valutazione per la negoziazione di prezzo e rimborso sia in fase di gestione delle valutazioni, che richiederanno forme più strutturate di interazione con i portatori di interesse e, in particolare, con clinici e pazienti.

Acronimi

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AP	Accès Précoce
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
DALY	Disability Adjusted Life Years
EAMS	Early Access to Medicines Scheme
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
JCA	Joint Clinical Assessment
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (Belgian Healthcare Knowledge Centre)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
QALY	Quality Adjusted Life Years
P&R	Prezzo e Rimborso
PIM	Promising Innovative Medicine



R&S	Ricerca e Sviluppo
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
UMNP	Unmet Medical Need Procedure

Disclosures

Conflict of interest: CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work. CP reports outside the submitted work personal fees for advisory role, speaker engagements and travel and accommodation expenses from Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Bristol Meyer Squibb, Celgene, Clovis Oncology, Eisai, Ipsen, Janssen, Incyte, Merck-Serono, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi, and Servier. MM has no conflict of interest to declare.

Financial support: The Department of Pharmaceutical Sciences, Università del Piemonte Orientale, received an unconditional grant from Incyte Srl for this work.

Bibliografia

1. Caprari F, Alfano A, Buzzetti G, et al. [Unmet clinical need and new therapeutic options.]. *Recenti Prog Med.* 2022;113(3):161-166. [PubMed](#)
2. EFPIA. Let's discuss the future of Unmet Medical Needs (UMN) in EU Policies. Report from a multi-stakeholder workshop ([Online](#)) (Accessed August 2023).
3. Cleemput I, Devriese S, Christiaens W, Kohn L. Multi-criteria decision analysis for the appraisal of medical needs: a pilot study. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 272. [CrossRef](#) (Accessed May 2023).
4. Cleemput I, Devriese S, Kohn L, Westhovens R. A multi-criteria decision approach for ranking unmet needs in healthcare. *Health Policy.* 2018;122(8):878-884. [CrossRef PubMed](#)
5. Lakdawalla D, Malani A, Reif J. The insurance value of medical innovation. *J Public Econ.* 2017;145:94-102. [CrossRef](#)
6. Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Soc Sci Med.* 2017;188:137-156. [CrossRef PubMed](#)
7. Murphy J, Coster G. Issues in patient compliance. *Drugs.* 1997;54(6):797-800. [CrossRef PubMed](#)
8. OECD. (2021), Health at a Glance 2021: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris ([Online](#)) (Accessed May 2023).
9. Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A, et al. Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions. *Value Health.* 2019;22(11):1275-1282. [CrossRef PubMed](#)
10. World Health Organization. Consitution. [Online](#) (Accessed May 2023).
11. Zhang K, Kumar G, Skedgel C. Towards a New Understanding of Unmet Medical Need. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(6):785-788. [CrossRef PubMed](#)
12. Kusynová Z, Pauletti GM, van den Ham HA, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK. Unmet Medical Need as a Driver for Pharmaceutical Sciences – A Survey Among Scientists. *J Pharm Sci.* 2022;111(5):1318-1324. [CrossRef PubMed](#)
13. Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract.* 2023;16(1):67. [CrossRef PubMed](#)
14. Reform of the EU pharmaceutical legislation. [Online](#) (Accessed May 2023).
15. Determina AIFA n. 1535/2017. ([Online](#)) (Accessed May 2023).
16. Jommi C, Galeone C. The Evaluation of Drug Innovativeness in Italy: Key Determinants and Internal Consistency. *Pharmaco-Econom Open.* 2023;7(3):373-381. [CrossRef PubMed](#)
17. Fortinguerra F, Perna S, Marini R, Dell'Utri A, Trapanese M, Trotta F; Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA. The Assessment of the Innovativeness of a New Medicine in Italy. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:793640. [CrossRef PubMed](#)
18. 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(1):e041259. [CrossRef PubMed](#)
19. AIFA. 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 – Versione 1.0 – 2020. ([Online](#)) (Accessed May 2023).
20. AIFA. Accesso precoce al farmaco e uso off-label. [Online](#) (Accessed May 2023).
21. Transparency Committee (HAS) doctrine. Principles of medicinal product assessments and appraisal for reimbursement purposes. 2020. [Online](#) (Accessed May 2023).
22. Transparency Committee (HAS) doctrine. Authorisation for early access to medicinal products: HAS assessment doctrine. 2021. [Online](#) (Accessed May 2023).
23. UK Government Guidance. Early access to medicines scheme (EAMS): task group and principles. 2016. [Online](#) (Accessed May 2023).
24. NICE health technology evaluations: the manual. Process and methods (PMG36) 2022. [Online](#) (Accessed May 2023).
25. Karen M, Vishnu PW. PD48 Does Unmet Need Influence the Scottish Medicines Consortium Health Technology Assessment Decisions For Rare Disease Conditions? [Online](#) (Accessed May 2023).
26. García CH. Spanish routes for making available medicines to patients before authorisation. [Online](#) (Accessed May 2023).
27. Regolamento UE. 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE. [Online](#) (Accessed May 2023).