



FORIERO

La scala ESMO-MCBS: *valutare il beneficio clinico in oncologia*

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE



L'ESMO e la sua missione globale

L'European Society for Medical Oncology (ESMO) è la principale società scientifica europea dedicata all'oncologia medica. Fondata nel 1975, con oltre 45.000 membri in tutto il mondo, ESMO rappresenta un **punto di riferimento internazionale** per la formazione, l'informazione e la diffusione della cultura oncologica. Attraverso **programmi di formazione continua, linee guida, congressi e piattaforme digitali**, ESMO promuove una **visione multidisciplinare e collaborativa** della medicina oncologica, favorendo il dialogo tra specialità e la condivisione delle migliori evidenze scientifiche.

Oltre all'attività scientifica e formativa, ESMO è impegnata a promuovere una cura oncologica razionale, responsabile e sostenibile, basata sull'integrità delle organizzazioni e su un uso appropriato delle risorse sanitarie. È in questo contesto che nasce nel 2015 la **ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.0**, la **prima versione di uno strumento validato per stratificare l'entità del beneficio clinico** dei nuovi trattamenti antitumorali, applicabile all'intero spettro dei tumori solidi [1].

Basata sui dati provenienti da trial clinici di fase III o da meta-analisi di alta qualità, la scala adotta un approccio strutturato e trasparente per classificare in modo comparabile il beneficio clinico atteso dai nuovi trattamenti oncologici. Si tratta di uno strumento dinamico, i cui criteri vengono periodicamente aggiornati in

La ESMO-MCBS: origini e principi etici

Nel 2015, l'ESMO ha introdotto **ESMO-MCBS**. Ogni nuovo farmaco antitumorale approvato dall'European Medicines Agency (EMA) o dalla Food and Drug Administration (FDA) viene infatti valutato secondo questa scala, e il relativo punteggio è pubblicamente disponibile sul sito ESMO, a garanzia di trasparenza e comparabilità tra i trattamenti. La creazione della scala è stata motivata dalla crescente consapevolezza che molti farmaci antitumorali offrono benefici clinici modesti, spesso non proporzionati ai costi elevati. La scala è quindi diventata uno **strumento etico e tecnico** per supportare le **decisioni cliniche e regolatorie**. Per ridurre **bias e arbitrarietà**, la **ESMO-MCBS** si ispira ai principi di *accountability for reasonableness*, un modello etico per i processi decisionali in sanità pubblica che promuove **trasparenza, coerenza e razionalità** nella definizione delle priorità terapeutiche.

Nel 2017, la scala è stata **aggiornata alla versione v1.1**, con **dieci revisioni metodologiche** e l'introduzione di un **nuovo modulo dedicato agli studi a braccio singolo (single-arm studies)**, ampliando così la sua applicabilità anche alle sperimentazioni condotte in contesti di malattie rare o in condizioni di elevato bisogno terapeutico non soddisfatto (*unmet medical need*)[2].

La versione v2.0 (2025) segna un'evoluzione sostanziale: introduce 13 modifiche metodologiche nei moduli 1, 2a, 2b e 2c, e aggiunge un nuovo modulo (1b) dedicato alla valutazione degli studi di de-escalation a braccio singolo nel setting adiuvante [3].

ESMO-MCBS

1 ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

Struttura della scala ESMO-MCBS v2.0

La scala si divide in due setting: curativo e non curativo. Nel setting curativo la scala ESMO-MCBS utilizza le lettere A, B e C per classificare i trattamenti in base al beneficio clinico ottenuto. Le categorie A e B rappresentano i livelli più alti di beneficio clinico. Nel setting non curativo, la scala adotta punteggi numerici da 5 a 1, dove 5 e 4 rappresentano un beneficio clinico sostanziale, come mostrato in Figura 1.

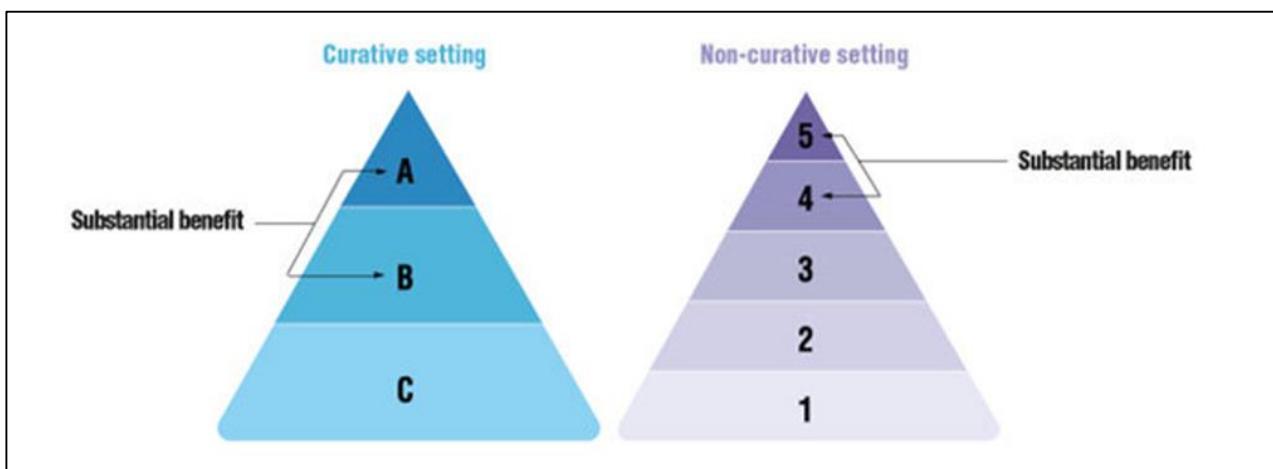


Figura 1. Rappresentazione schematica dei punteggi ESMO-MCBS v2.0 nei setting curativo e non curativo [3]

Il punteggio finale deriva da una valutazione complessiva che tiene conto di vari fattori: l'entità dell'effetto (hazard ratio, guadagno assoluto in mesi o in percentuale), la maturità dei dati e la solidità del follow-up, la presenza di un plateau nella curva di sopravvivenza (*tail of the curve*), il profilo di tossicità e l'impatto sulla qualità di vita (QoL), nonché la validità metodologica dello studio. La scala consente un *upgrade* se la qualità di vita migliora o un *downgrade* in caso di tossicità rilevante o di endpoint surrogati non confermati.

Gli endpoint utilizzati nella ricerca oncologica richiedono definizioni oggettive chiare e metodologie standard per la loro valutazione e rendicontazione. Questi aspetti sono ben sviluppati per gli esiti basati su eventi, come la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da malattia (DFS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR), che utilizza i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Analogamente, esistono standard consolidati per la segnalazione della tossicità, grazie all'applicazione universale dei Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Al contrario, la misurazione degli esiti di qualità di vita (QoL) negli studi clinici risulta più complessa e meno definita. Esistono numerosi strumenti e differenti modalità di analisi dei dati di QoL. Negli ultimi dieci anni sono state sviluppate linee guida specifiche, inizialmente con raccomandazioni sulla corretta rendicontazione dei dati QoL, seguite da indicazioni per l'integrazione della QoL nei protocolli di studio e da standard per l'analisi statistica. Tuttavia, non esiste un sistema di vigilanza che imponga il rispetto di tali linee guida come requisito preliminare per la pubblicazione.

Di conseguenza, la qualità metodologica della ricerca sulla QoL risulta variabile, esponendo questo ambito a un rischio elevato di bias. Proprio per far fronte a questa problematica, per la prima volta, la versione 2.0 integra una checklist QoL sviluppata con l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) per valutare la robustezza metodologica dei dati di qualità di vita.

La checklist prevede tre prerequisiti (endpoint prespecificato, strumento validato, significatività clinica/statistica) e quattro criteri principali: chiarezza dell'ipotesi, completezza dei dati, trasparenza di pubblicazione e coerenza dell'interpretazione clinica [4].

SEZIONE	SIGNIFICATO
Prerequisiti	Prima di tutto, lo studio deve rispettare tre condizioni: <ol style="list-style-type: none"> 1. La QoL deve essere un endpoint primario o secondario dichiarato; 2. Deve essere misurata con strumenti validati (es. EORTC QLQ-C30, EQ-5D, FACT-G); 3. I risultati devono essere statisticamente e clinicamente significativi.
Checklist di qualità	Una volta superati i prerequisiti, lo studio viene valutato su quattro parametri: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ipotesi chiara e metodologia descritta; 2. Completezza dei dati (<15% mancanti); 3. Risultati QoL riportati nel paper principale; 4. Interpretazione coerente con gli altri endpoint (OS, PFS, tossicità).

Dal 2025, non è più sufficiente soddisfare “almeno due” criteri per ottenere credito QoL: gli studi che non rispettano **tutti e quattro i requisiti** non vengono esclusi dalla scala, ma **non possono modificare il punteggio** in base ai dati di qualità di vita. Questa innovazione sposta l’attenzione verso una ricerca clinica più paziente-centrica, in cui la qualità della vita pesa quanto la sopravvivenza.

L’ESMO-MCBS v2.0: revisione metodologica

La ESMO-MCBS è gestita dal **Cancer Medicines Working Group (CMWG)** di ESMO, un gruppo multidisciplinare che riunisce **oncologi, biostatistici, farmacologi, esperti di Health Technology Assessment (HTA)** e rappresentanti del **Public Policy Committee**. Il processo di revisione della scala segue un **percorso strutturato in nove fasi** rappresentate in Figura 2.

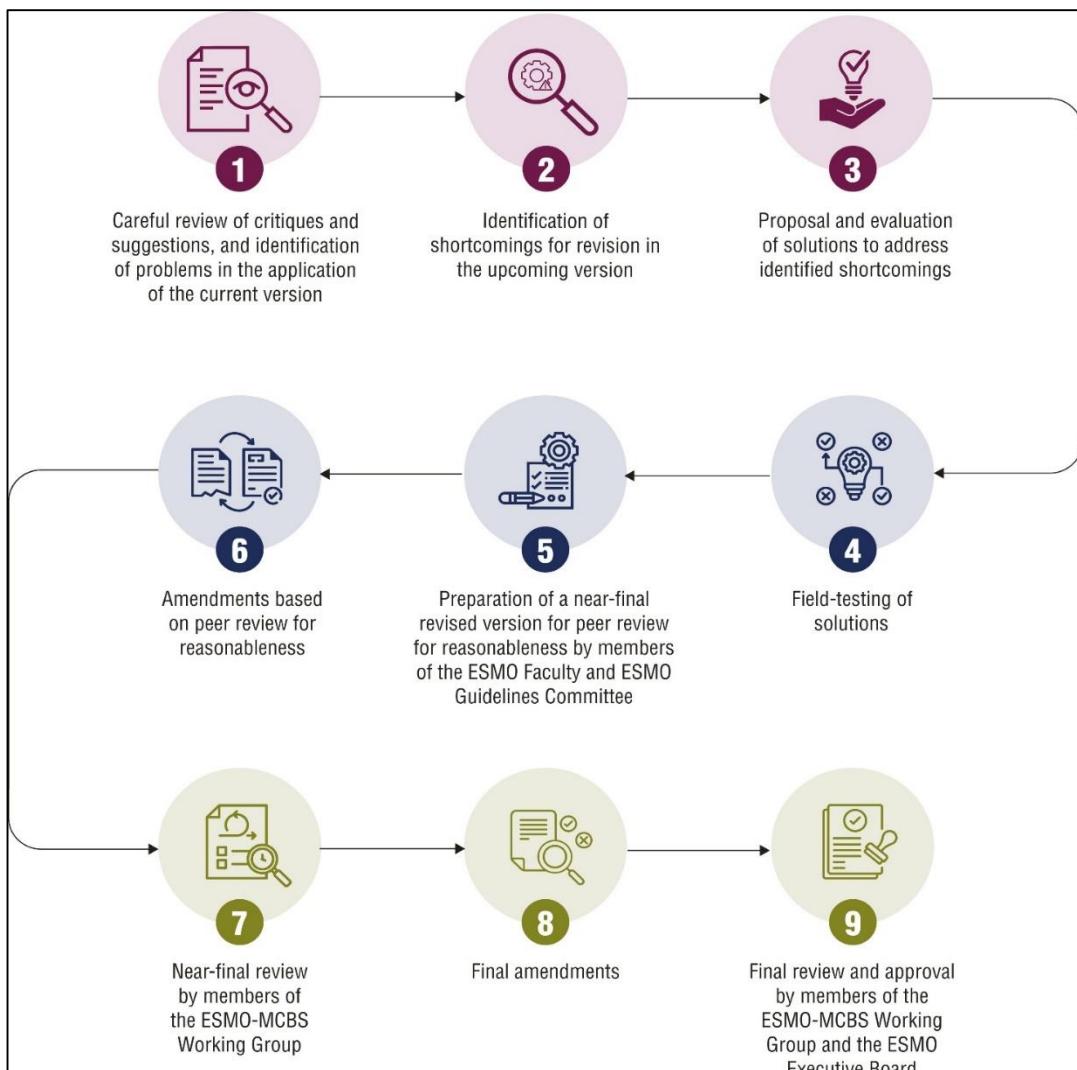


Figura 2 Processo di revisione [3]

La revisione ha introdotto **quattro elementi di particolare rilievo**, che ne rafforzano la precisione e la trasparenza:

- **Nuova valutazione degli studi “non valutabili” (NEB)** – Nella versione 1.1, alcuni studi in setting curativo erano classificati come *no evaluable benefit* (NEB). Con la v2.0, questi studi possono ora ricevere credito se dimostrano un **miglioramento del tempo libero da trattamento o da malattia** anche in assenza di un impatto significativo sulla *overall survival (OS)*.
- **Annotazioni di tossicità (AT e PT)** – Introdotte nel setting curativo, le etichette **AT (Acute Toxicity)** e **PT (Persistent Toxicity)** non modificano il punteggio, ma aggiungono un’informazione clinica rilevante. Consentono di rappresentare meglio il **bilanciamento tra beneficio e tollerabilità**, offrendo a pazienti e clinici una lettura più completa del valore terapeutico.
- **Criteri più robusti per il “tail-of-the-curve”** – L’approccio al credito per le differenze nella coda delle curve di OS e PFS è stato reso **più solido dal punto di vista statistico**.
- **Rivalutazione della tossicità globale** – La metodologia di valutazione della tossicità è stata completamente rivista: ora include anche il **tasso di interruzione del trattamento dovuto agli eventi avversi [3]**.

La scala comprende **sei moduli principali (Forms)**, differenziati in base al setting clinico e agli endpoint di riferimento, rappresentati in figura 3.

INSTRUCTIONS - ESMO-MCBS v2.0	ESMO-MCBS ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
<p>01. There are 6 forms</p> <p>Evaluation form 1a: for RCTs evaluating new approaches to adjuvant therapy or new potentially curative therapies</p> <p>Evaluation form 1b: for single arm de-escalation studies in the adjuvant setting.</p> <p>Evaluation form 2a: for therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS with separate forms:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF median OS with the standard treatment is <12 months • IF median OS with the standard treatment is ≥12 - <24 months • IF median OS with the standard treatment is ≥24 - <36 months • IF median OS with the standard treatment is ≥36 months (or not reached with ≥36 months follow-up) <p>Evaluation form 2b: for therapies that are not likely to be curative with primary endpoint PFS with separate forms:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF median PFS with standard treatment is <6 months • IF median PFS with standard treatment is ≥6 - <12 months • IF median PFS with standard treatment is ≥12 months <p>Evaluation form 2c: for therapies that are not likely to be curative with primary endpoint other than OS or PFS or non-inferiority studies.</p> <p>Evaluation form 3: for single-arm studies in “orphan diseases” and for diseases with “high unmet need” when primary outcome is PFS or ORR.</p>	

Figura 3. Form ESMO-MCBS v2.0[3]

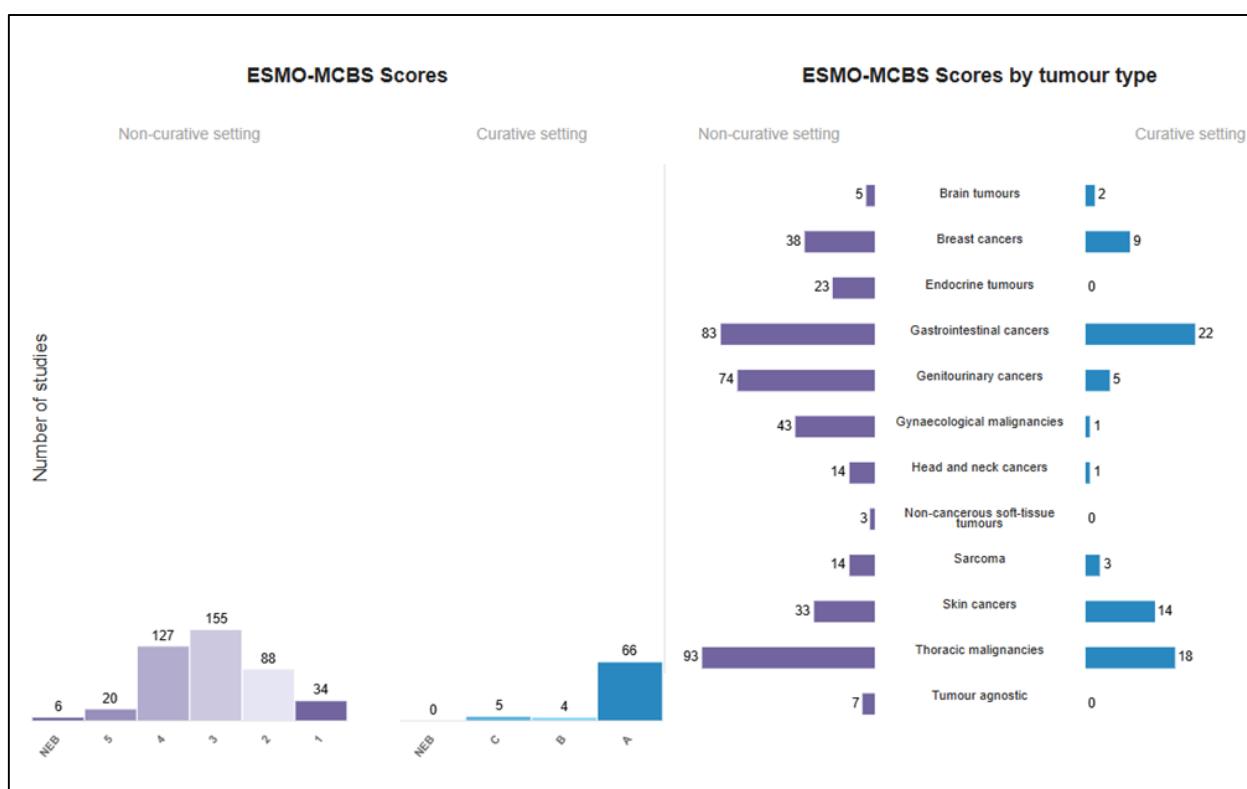


Figura 4. Distribuzione dei punteggi ESMO-MCBS complessivi e per tipo di tumore [5].

Il valore come equilibrio tra beneficio e sostenibilità

Il valore di una nuova strategia terapeutica o di un nuovo trattamento è determinato dall'entità del beneficio clinico che essa apporta, bilanciata rispetto ai suoi costi [6]. Le considerazioni sul valore sono diventate sempre più rilevanti in un'epoca caratterizzata da una rapida espansione di nuovi farmaci oncologici costosi e di altre tecnologie avanzate, come le tecniche di radioterapia di precisione o la chirurgia robotica, che spesso offrono benefici incrementali limitati all'interno di sistemi sanitari sottoposti a vincoli di spesa [7][8].

Ciò è particolarmente vero in Europa, dove i costi dell'assistenza sanitaria e gli esiti oncologici variano in modo significativo tra i diversi Paesi, e questi ultimi sono influenzati dal livello di sviluppo economico[9][10]. In alcuni casi, tali differenze negli esiti clinici tra Paesi europei possono essere attribuite a ritardi eccessivi — talvolta di anni — nella disponibilità di trattamenti altamente efficaci a un costo sostenibile per i pazienti [11][12].

Per quanto riguarda il contesto italiano un'analisi condotta dal gruppo, ha evidenziato che il valore clinico, pur essendo ormai misurabile, non rappresenta ancora un fattore determinante nei tempi di accesso.

Analizzando 48 farmaci oncologici approvati in Europa fino al 2024, lo studio ha evidenziato un tempo medio di rimborsabilità in Italia di 488 giorni, senza differenze significative tra i farmaci con alto beneficio (ESMO-MCBS 4–5) e quelli con beneficio modesto [13].

L'ESMO-MCBS potrebbe rappresentare uno strumento di riferimento utile anche nei percorsi di valutazione HTA e negoziazione del prezzo, favorendo un linguaggio condiviso nella lettura del valore clinico dei trattamenti.

In questa stessa prospettiva, un'analisi pubblicata su Annals of Oncology (2025) ha applicato la ESMO-MCBS alla valutazione di costo-efficacia delle immunoterapie nei tumori solidi metastatici. Su 23 scenari clinici analizzati, solo tre presentavano un beneficio clinico inferiore a 4, e nessuno di questi risultava costo-efficace secondo le soglie internazionali di 100.000–150.000 €/QALY. Questo dato dimostra come l'integrazione tra beneficio clinico e valore economico sia cruciale [14].

L'obiettivo, quindi, non è ridurre l'innovazione, ma riconoscerne il valore reale: una terapia con alto punteggio MCBS esprime un beneficio clinico sostanziale, documentato in termini di sopravvivenza e qualità di vita, che deve poi essere considerato anche alla luce dei costi e della sostenibilità complessiva.

Bibliografia

- [1] N. I. Cherny *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),” *Annals of Oncology*, vol. 26, no. 8, 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv249.
- [2] Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310. PMID: 28945867.
- [3] Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, Dimopoulos G, Amaral T, Barriuso J, Calles A, Kiesewetter B, Gomez-Roca C, Gyawali B, Piccart M, Passaro A, Roitberg F, Tarazona N, Trapani D, Curigliano G, Wester R, Zarkavelis G, Zielinski C, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). *Ann Oncol*. 2025 Aug;36(8):866-908. doi: 10.1016/j.annonc.2025.04.006. Epub 2025 May 22. PMID: 40409995.
- [4] S. F. Oosting *et al.*, “Methodological and reporting standards for quality-of-life data eligible for European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) credit,” *Annals of Oncology*, vol. 34, no. 4, 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.004.
- [5] ESMO MCBS Scorecards <https://www.esmo.org/frameworks-and-tools/esmo-mcbs/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards> (ultimo aggiornamento: 03/12/2025).
- [6] M. E. Porter, “What Is Value in Health Care?,” *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 26, 2010, doi: 10.1056/nejmp1011024.
- [7] A. Hoffman and S. D. Pearson, “‘Marginal medicine’: Targeting comparative effectiveness research to reduce waste,” 2009. doi: 10.1377/hlthaff.28.4.w710.
- [8] E. J. Emanuel, “The cost of marginal medicine is too high.,” 2005.
- [9] A. J. Munro, “Comparative cancer survival in European countries,” *Br Med Bull*, vol. 110, no. 1, 2014, doi: 10.1093/bmb/ldu009.
- [10] G. Gatta, A. Trama, and R. Capocaccia, “Variations in cancer survival and patterns of care across Europe: Roles of wealth and health-care organization,” *J Natl Cancer Inst Monogr*, no. 46, 2013, doi: 10.1093/jncimonographs/lgt004.
- [11] F. Ades *et al.*, “An exploratory analysis of the factors leading to delays in cancer drug reimbursement in the European Union: The trastuzumab case,” *Eur J Cancer*, vol. 50, no. 18, 2014, doi: 10.1016/j.ejca.2014.09.011.
- [12] F. Ades *et al.*, “Hurdles and delays in access to anti-cancer drugs in Europe,” *Eccancermedicalscience*, vol. 8, 2014, doi: 10.3332/ecancer.2014.482.
- [13] Romagnoli A, Marcellusi A, Lasala R. Analisi delle tempistiche di rimborsabilità dei farmaci antitumorali in Italia in relazione al beneficio clinico espresso dalla European society for medical oncology [Analysis of the reimbursement times of antitumor drugs in Italy in relation to the clinical benefit expressed by the European Society for Medical Oncology (ESMO-MCBS)]. *Recenti Prog Med*. 2025 Jun;116(6):371-379. Italian. doi: 10.1701/4518.45175. PMID: 40491402.”.
- [14] M. Pichler and J. Steyrer, “Cost-effectiveness analysis of the use of immunotherapy in metastatic solid tumours in Austria by applying the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) version 1.1,” *ESMO Open*, vol. 6, no. 4, 2021, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100198.



Vuoi approfondire?

Scrivici per ricevere il nostro commento tecnico completo o per partecipare a momenti di formazione sul tema RWD/RWE.

Contatti: forierofarma@gmail.com

Iscriviti alla newsletter <https://foriero.net>

Seguici su [LinkedIn](#)