- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 11 Sep 2026, 03:23:44

Vol. 16, N. 3, Luglio-Settembre 2015

Valore terapeutico aggiuntivo: chiamata per una definizione europea condivisa

Luciana Ballini

Chair della Plenary Assembly, EUnetHTA; Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Emilia-Romagna

Riassunto. Nonostante il valore terapeutico aggiuntivo sia riconosciuto come strumento per misurare i vantaggi terapeutici di un nuovo farmaco rispetto ai medicinali già disponibili, non esiste una definizione universalmente condivisa. Per questo l'Environment, public health and food safety committee del Parlamento europeo ha commissionato uno studio (Van Wilder et al, 2015) che approfondisse la possibilità e opportunità di sviluppare un approccio armonizzato per la valutazione del valore terapeutico aggiuntivo (*Added therapeutic value* - ATV) dei medicinali. Il rapporto descrive il contesto generale relativo all'ATV e al suo utilizzo negli Stati membri dell'Unione europea, evidenziando i diversi momenti del processo decisionale in cui l'ATV gioca un ruolo. Le prassi di utilizzo di 28 Stati membri vengono messe a confronto con una analisi approfondita dedicata a sei Stati: Austria, Francia, Italia, Polonia, Slovacchia e Svezia. Il rapporto si conclude con raccomandazioni legali e politiche per favorire il confluire dei diversi sistemi nazionali in tema di valutazione di ATV verso un approccio europeo comune.

Parole chiave. Farmaci, Hta, valore terapeutico aggiuntivo.

Abstract. Although the added therapeutic value is recognized as a tool to assess the therapeutic advantages of a new drug compared to the already available ones, there is not a generally shared definition. For this reason, the Environment, Public Health and Food Safety Committee of the European Parliament ordered a study (Van Wilder et al, 2015) intended to investigate the possibility to develop a coordinated approach for the assessment of the *Added therapeutic value* – ATV of drugs. The paper describes the general context concerning ATV and its usage in the different EU member states by highlighting different moments of the decision-making process in which ATV plays a role. The standard usage procedures of 28 EU member states are compared and a comprehensive analysis is dedicated to 6 Countries: Austria, France, Italy, Poland, Slovakia, and Sweden. The paper ends by giving a legal and political advice so that the different national systems used to assess ATV could meet in order to define a shared European approach.

Key words. Added therapeutic value, drugs, Hta.

A un *lunch event* del Parlamento europeo il 15 luglio scorso a Bruxelles sono stati presentati e discussi i risultati di uno studio (Van Wilder et al, 2015), commissionato dall'Environment, public health and food safety committee del Parlamento europeo, sulla possibilità e opportunità di sviluppare un approccio armonizzato per la valutazione del valore terapeutico aggiuntivo (*Added therapeutic value* - ATV) dei medicinali.

L'evento è stato promosso da alcuni membri del Parlamento europeo e organizzato dalla Wemos foundation in collaborazione con la European public health alliance (Epha) che – già a settembre 2014 – avevano pubblicato un *Position paper* (*Added therapeutic value: European citizens should get their money's worth*) con il quale esortavano il Parlamento europeo, la Commissione europea e il Consiglio dei ministri a riconoscere l'importanza che il valore terapeutico aggiuntivo dei nuovi medicinali ricopre per il bene della saluta pubblica, per fornire uno stimolo efficace allo sviluppo di medicinali realmente innovativi e per sostenere un mercato farmaceutico europeo più competitivo.

Il rapporto descrive il contesto generale relativo all'ATV e al suo utilizzo negli Stati membri dell'Unione europea, evidenziando i diversi momenti del processo decisionale in cui l'ATV gioca un ruolo. Le prassi di utilizzo di 28 Stati membri vengono messe a confronto con una analisi approfondita dedicata a sei Stati: Austria, Francia, Italia, Polonia, Slovacchia e Svezia. Il rapporto si conclude con raccomandazioni legali e politiche per favorire il confluire dei diversi sistemi nazionali in tema di valutazione di ATV verso un approccio europeo comune.

Nonostante il valore terapeutico aggiuntivo sia riconosciuto come strumento per misurare i vantaggi terapeutici di un nuovo farmaco rispetto ai medicinali già disponibili, non esiste una definizione universalmente condivisa. Gli autori lo definiscono come il valore terapeutico incrementale introdotto da un nuovo farmaco o intervento rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili sul mercato, in ter-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 11 Sep 2026, 03:23:44

mini di esiti clinici importanti per il paziente e di livelli rilevanti di efficacia e sicurezza. Lo strumento idoneo a stimare il valore terapeutico aggiuntivo è quello della valutazione dell'efficacia relativa (*Relative effectiveness assessment* - REA). La definizione di REA, stabilita nel 2008 dal'High level pharmaceutical forum (Hlpf) è "...la misura in cui un intervento procura più benefici che danni, se confrontato con uno o più interventi alternativi finalizzati ad ottenere i risultati desiderati e quando utilizzato nella pratica assistenziale quotidiana". Nel suo documento conclusivo l'Hlpf raccomandava agli Stati membri di adottare la comune definizione di REA, di condividere su base continuativa le informazioni e le evidenze scientifiche, invitando la rete europea di *Health technology assessment* (EUnetHTA) a sviluppare modalità collaborative transfrontaliere per la condivisione di standard e metodologie per la produzione congiunta di rapporti di REA per i nuovi medicinali immessi nel mercato. Il lavoro dei partner di EUnetHTA, iniziato nel 2010, ha già prodotto sei rapporti di valutazione e quattro di essi sono in fase di trasferimento in rapporti di *Health technology assessment* (Hta) nazionali in otto paesi dell'Unione.

Un elemento fortemente dibattuto è la definizione del momento temporale più opportuno in cui effettuare questa valutazione comparativa di un nuovo farmaco rispetto al suo processo di sviluppo. Come è noto, la valutazione comparativa verso l'alternativa terapeutica migliore disponibile sul mercato non è richiesta dagli enti regolatori per concedere l'autorizzazione all'immissione nel mercato di un nuovo farmaco. Sia che la procedura sia centralizzata ed effettuata dalla European medicine agency (Ema), oppure decentralizzata o richiesta presso i singoli Stati, il giudizio sul valore terapeutico aggiuntivo non rientra nella decisione di autorizzazione al mercato, che si basa sui criteri di qualità farmaceutica del prodotto, di sicurezza ed efficacia in condizioni sperimentali (*efficacy)*.

La valutazione del valore terapeutico aggiuntivo, condotta attraverso il REA, viene di norma effettuata al momento della decisione sulla rimborsabilità e della negoziazione del prezzo di un nuovo farmaco (tabella). Ciò significa che gli eventuali vantaggi in armonizzazione ottenuti tramite la procedura centralizzata, rischiano di vanificarsi con l'adozione di sistemi differenti di definizione e valutazione del valore terapeutico aggiuntivo.

Le organizzazioni non governative e le associazioni di pazienti premono perché la valutazione del valore terapeutico aggiuntivo di un nuovo farmaco venga effettuata prima dell'autorizzazione al mercato. Alcuni esponenti della comunità scientifica condividono questo pensiero, fino a sostenere che la sperimentazione clinica non può considerarsi etica quando finalizzata ad ottenere l'autorizzazione al mercato senza dimostrare un valore terapeutico aggiuntivo (Garattini e Bertelè, 2007).

Confronto tra le due principali fasi di approvazione di un farmaco

	Applicazione dell'autorizzazione all'immissione nel mercato	Decisione sul prezzo e sulle procedure di rimborso
Livello	Livello Unione europea: procedura centralizzata (Eu-28, Islanda, Norvegia e Liechtenstein), decentralizzata o di mutuo riconoscimento (due o più Stati membri) Livello nazionale: procedura di autorizzazione nazionale (singolo Stato membro)	Sempre nazionale/locale
Criterio	Efficacia in condizioni sperimentali (*efficacy*), sicurezza e qualità del prodotto farmaceutico	Oltre a *efficacy*, sicurezza e qualità del prodotto farmaceutico, considera efficacia reale (*effectiveness*), costo-efficacia, impatto di bilancio, gravità della patologia e qualità dell'evidenza
Analisi	Rapporto rischio-beneficio	Efficacia (*effectiveness*) relativa, valore terapeutico aggiuntivo e costo-efficacia

In termini di principio, sia l'industria farmaceutica che i valutatori e i decisori concordano sui potenziali benefici di un'armonizzazione europea nella valutazione, in quanto fornirebbe informazioni più chiare ai pazienti sulle opzioni terapeutiche a loro disposizione e renderebbe più trasparente e prevedibile il processo, riducendo i costi per l'industria e l'inutile duplicazione di valutazioni. Il verificarsi di importanti divergenze nelle decisioni di rimborsabilità dei farmaci tra i diversi Stati membri disorienta sia i produttori che i consumatori. La Direttiva europea sull'assistenza cross-frontaliera (2011/24/EU), finalizzata a definire lo scenario giuridico relativamente ai diritti dei pazienti in tema di libera scelta del luogo di cura all'interno degli Stati membri, auspica che non sussistano tra gli Stati membri grosse divergenze nei giudizi di merito nei confronti dei nuovi medicinali immessi nel mercato, pur ribadendo l'autonomia nazionale nel decidere sulla rimborsabilità ed erogabilità delle prestazioni sanitarie. La costituzione del network di Hta, supportato dal lavoro tecnico e scientifico di EUnetHTA, è pertanto fi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 11 Sep 2026, 03:23:44

nalizzata all'armonizzazione e scambio delle informazioni scientifiche su cui le decisioni dei singoli sistemi sanitari si basano.

L'analisi comparativa dei processi decisionali dei diversi sistemi sanitari ha, non sorprendentemente, evidenziato come la scelta del comparatore sia il principale determinante dell'esito della valutazione. Nonostante tutti i sistemi valutati indichino come comparatore di prima scelta il trattamento terapeutico utilizzato nella pratica clinica, vi sono differenze nello sforzo effettuato per ottenere dati comparativi. Alcuni sistemi utilizzano principalmente i dati derivati dagli studi registrativi, accontentandosi del comparatore utilizzato dall'industria nel trial clinico, mentre altri effettuano confronti indiretti quando il nuovo farmaco non è paragonato al comparatore di loro scelta. Inoltre la definizione di *best standard care* non è uniforme. Dei 28 paesi, 12 non utilizzano un metodo esplicito di quantificazione del valore terapeutico aggiuntivo, mentre per quelli che lo misurano il metodo varia, con preferenze per una scala ordinale di valore (da 'importante miglioramento' a 'nessun miglioramento') o per un giudizio dicotomico (presenza/assenza di valore terapeutico aggiuntivo). Una volta stimato, l'ATV può essere utilizzato come criterio esplicito o implicito per la negoziazione del prezzo: alcuni paesi lo utilizzano per stabilire un prezzo superiore al comparatore, per alcuni non ha alcun impatto sul prezzo, per altri è un criterio sufficiente per non richiedere analisi di costo-efficacia.

Gli autori dello studio concludono che – nonostante le differenze evidenziate – le analisi che guidano la valutazione dell'ATV sono sufficientemente simili da permettere di immaginare che la condivisione di un metodo sia perseguibile e fattibile, soprattutto grazie all'armonizzazione delle metodologie utilizzate per il REA promossa dall'EUnetHTA. Avere sviluppato una metodologia condivisa – su come effettuare i confronti diretti o indiretti, gestire gli esiti surrogati o combinati, valutare la qualità delle evidenze – non annulla di per sé la possibilità di diversi giudizi di valore. Avere una misura comune della differenza di effetto (in efficacia o in tossicità) non eguaglia avere la stessa opinione sul significato e conseguenze di quella differenza.

Una definizione armonizzata dell'ATV – potenzialmente fattibile per una popolazione sufficientemente omogenea come quella europea – potrebbe portare a una migliore prioritarizzazione dei processi di valutazione congiunta dei nuovi medicinali, consentendo ai diversi sistemi sanitari di disporre di informazioni robuste, trasferibili e tempestive al momento dell'entrata sul mercato di nuovi farmaci ad alto potenziale di ATV. Anche l'attività di *early dialogue* (dialogo precoce) con le industrie che sviluppano nuovi farmaci potrebbe disporre di un importante criterio di prioritarizzazione e scelta dei piani di sviluppo in cui coinvolgere precocemente le agenzie di Hta. Infine, una comune definizione dell'ATV porterebbe a una maggiore trasparenza e comprensione delle singole decisioni, senza minarne l'autonomia.

Non è un processo semplice: quando si interpretano i risultati degli studi clinici, si va alla ricerca di fonti affidabili per la definizione della 'differenza clinicamente significativa', ma queste fonti possono variare e comprendere linee guida per la pratica clinica, studi epidemiologici di validazione degli esiti e sulla storia naturale della malattia, oppure l'opinione di clinici esperti. Il concetto generico di 'bisogno inevaso' (*unmet need*) andrebbe quindi declinato in maniera sistematica attraverso un processo metodologico esplicito e specifico per ogni patologia e stadio della patologia in questione. Lo sforzo sarebbe doppiamente valido se utilizzato anche per identificare una lista di trattamenti innovativi necessari, ma ancora non sviluppati.

Durante l'incontro a Bruxelles sono stati presentati numerosi esempi di farmaci immessi nel mercato che hanno dimostrato di non avere nessun beneficio aggiuntivo oppure di causare maggiori effetti avversi rispetto al loro comparatore, generalmente meno costoso. Le ragioni di questo spreco e di questo danno sono ancora una volta state imputate alla bassa qualità delle evidenze su cui si basano le decisioni di rimborsabilità, alle distorsioni della pubblicazione degli studi, che privilegia solo gli studi positivi e occulta quelli negativi, alla difficoltà di accedere ai dati di tutti gli studi clinici condotti su un farmaco.

È stato rimarcato come la persistente variabilità tra gli Stati membri nella trasparenza dei loro processi decisionali e nella loro capacità o volontà di basare le proprie decisioni su evidenze di efficacia relativa, causi variabilità e iniquità di accesso ai farmaci innovativi ad alto valore terapeutico aggiunto per i pazienti dell'Unione europea. La segretezza che ammanta i processi di negoziazione dei prezzi, d'altra parte, consente ai singoli paesi di vantare – senza peraltro dimostrarlo – di avere 'spuntato il prezzo migliore' rispetto ai propri partner.

L'EUnetHTA ha rimarcato come l'Hta – spesso visto come un blocco all'accesso tempestivo dei pazienti alle innovazioni sanitarie – si trovi a metà tra un processo di regolamentazione al mercato che non tiene conto dell'ATV e un variabile utilizzo dei propri risultati da parte dei decisori. La Commissione europea ha ribadito e confermato il suo forte impegno nei riguardi di EUnetHTA e ha stanziato per la prossima – e ultima – Joint Action 12 milioni di euro (il più grosso finanziamento mai concesso). Per-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 11 Sep 2026, 03:23:44

ché questo investimento dia il ritorno atteso, occorre da una parte un impegno maggiore dell'Hta network per un trasparente utilizzo negli Stati membri dei prodotti scientifici di EUnetHTA e, dall'altra, una rivisitazione del processo di autorizzazione al mercato, possibilmente rendendo obbligatori studi registrativi a tre bracci, richiedendo sempre un confronto contro il miglior comparatore disponibile sul mercato.

Bibliografia

Garattini S, Bertelè V (2007), How can we regulate medicines better?, *BMJ,* 335 (7624): 803-805.

Van Wilder P, Mabilia V, Kuipers Cavaco Y, McGuinn J (2015), *Towards a harmonized EU assessment of the added therapeutic value of medicines*, Directorate General for Internal Policies, European Parliament June. Disponibile online al seguente indirizzo: http://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document.html?reference=IPOL_STU(2015)542219. Ultima consultazione: agosto, 2015.