

## Il valore terapeutico aggiunto secondo EMA

La European Medicine Agency (EMA) è stata più volte criticata per il modo in cui guarda alle nuove terapie. In particolare, nei casi in cui si tratta di farmaci per cui esiste già un'alternativa terapeutica, mancherebbe un giudizio esplicito su come la novità si colloca rispetto a quanto già a disposizione. Ciò avrebbe una immediata ripercussione sulla capacità di negoziazione di chi poi deve dare un valore al nuovo medicinale.

Un recente articolo affronta il tema dando l'opportunità di capire i punti di vista della stessa Agenzia<sup>1</sup>. Seguendo le più frequenti proposte, gli autori individuano quattro diversi scenari dove il valore terapeutico aggiunto potrebbe essere inserito nella valutazione dei nuovi medicinali.

- *Autorizzare solo i farmaci con valore terapeutico aggiunto.* In pratica si tratterebbe di innalzare l'attuale standard concedendo il mercato solo ai medicinali con dati di superiorità sulle opzioni oggi disponibili. In questo caso gli autori intravedono il rischio di rinunciare del tutto a terapie che se pur simili al momento della registrazione permettono col tempo di evidenziare profili di sicurezza differenti (per es. antidiabetici), diverse interazioni farmaco-farmaco (antimicotici) o diversi profili di efficacia e dimensioni di risposta (chinoloni). Si perderebbe inoltre la possibilità di avere per le stesse indicazioni medicinali che consentono di tener conto della variabilità nella risposta e nell'accettabilità individuale. Inoltre, la mancata concorrenza tra prodotti simili potrebbe vanificare il contenimento dei prezzi.

- *Richiedere al momento dell'autorizzazione studi comparativi testa-a-testa.* Anche senza il vincolo della superiorità, la richiesta di dati di efficacia nei confronti di comparatori attivi viene presentata come poco praticabile e poco flessibile. In questo caso gli autori vedono soprattutto la difficoltà di individuare confronti univoci. Allo stesso tempo, la conduzione di studi clinici randomizzati verso molteplici confronti appare di non facile attuazione. L'utilizzo del placebo diventa per l'EMA quindi uno standard di riferimento utile in aree terapeutiche che evolvono velocemente.

- *Consentire una valutazione comparativa anche attraverso confronti indiretti.* Secondo questa proposta il beneficio terapeutico aggiunto potrebbe basarsi anche su confronti indiretti. Per questi ultimi si fa riferimento a studi che confrontano indirettamente due trattamenti utilizzando i dati esistenti di due o più RCT, ciascuno con un comparatore comune (ad esempio, placebo). In questo ambito, l'EMA sottolinea l'esperienza maturata insieme alla rete di agenzie di Health Technology Assessment (HTA) e altri attori del sistema, che consentirebbe oggi di definire prima del lancio le aree in cui sarà più facile raccogliere i benefici della terapia.

- *Focalizzare il giudizio di approvazione sulla base del valore comparativo di efficacia.* L'ultima proposta suggerisce un'attenzione più esplicita alle considerazioni sulla parte che riguarda l'efficacia comparativa nelle valutazioni del rischio-beneficio e nelle relative comunicazioni. Per non cadere nell'equivoco di una definizione di beneficio o un danno assoluto, i regulator dovrebbero predire quanto più possibile i diversi scenari in cui la comparazione è più o meno possibile e quantificabile. In questo caso molto del lavoro può essere definito a priori ma anche vincolato a verifiche post-marketing.

In realtà, la valutazione dell'efficacia comparativa ha sempre rappresentato una linea di confine tra le attività degli enti che regolano il commercio dei nuovi farmaci (EMA, FDA, ecc.) e quelle delle istituzioni che ne stabiliscono il prezzo (HTA). In questo lavoro l'EMA cerca un punto di incontro, sostenendo soprattutto che la valutazione comparativa non deve essere un limite e, eventualmente, può essere anche approssimata sulla base di valutazioni indirette o posticipata alle verifiche post-marketing. Manca, in ogni caso, la risposta al perché, non tanto la trasparenza sui differenti prezzi, quanto piuttosto quella sui dati (presenti o assenti) dell'efficacia e sicurezza rispetto alle alternative terapeutiche non accompagna in modo esplicito e già da ora il giudizio finale dell'EMA su ogni nuovo medicinale.

1. Eichler HG, Enzmann H, Rasi G. Added therapeutic benefit and drug licensing. *Nature Reviews* 2019 | Drug Discovery <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00068-x>

*Le opinioni espresse dall'autore sono personali e non riflettono necessariamente quelle dell'istituzione di appartenenza.*

\*Antonio Addis, Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio – a.addis@deplazio.it