



ISPOR
Italy-Rome Chapter

**LA REAL WORLD EVIDENCE
A SUPPORTO DEI PROCESSI
DI VALUTAZIONE DI PREZZO
E RIMBORSO IN ITALIA**

1



ISPOR
Italy-Rome Chapter

LA REAL WORLD EVIDENCE A SUPPORTO DEI PROCESSI DI VALUTAZIONE DI PREZZO E RIMBORSO IN ITALIA

GRUPPO DI LAVORO

● Coordinatore:

- **Andrea Pierini** (Consiglio Direttivo ISPOR Italy Rome Chapter)

● Gruppo di Lavoro:

- **Andrea Marcellusi** (Università di Roma Tor Vergata, President Elect ISPOR Italy Rome Chapter),
- **Angela Ragonese** (Psicologa clinica)
- **Matteo Ferrario** (Socio ISPOR Italy Rome Chapter)

STEERING COMMITTEE

- **Dr. Mauro Biffoni** (Direttore del Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità e Delegato del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità per la Commissione Tecnico Scientifica (CTS), Roma)
- **Dr.ssa Patrizia Popoli** (Direttrice Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità (ISS))
- **Dr Pierluigi Russo** (Direttore Ufficio Valutazioni Economiche e Ufficio Registri di Monitoraggio AIFA)
- **Dr. Paolo Schincariol** (Responsabile SC Assistenza Farmaceutica ASUGI, membro Commissione Tecnico Scientifica Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA))

INDICE

Gruppo di Lavoro.....	II
<i>Steering Committee</i>	II
LEGENDA	2
Introduzione al documento	3
CAPITOLO 1 ● Principali Linee Guida disponibili a livello nazionale ed internazionale	4
1.1 LG ISPOR	7
1.2 LG EMA	8
1.2.1 Il progetto DARWIN	10
1.3 Conclusioni	11
Bibliografia capitolo 1	11
CAPITOLO 2 ● Il processo di valutazione dei farmaci in Italia	12
CAPITOLO 3 ● La RWE a supporto della valutazione dei farmaci in Italia	16
3.1 Valutazione tecnico-scientifica	20
3.2 Rinegoziazioni (post-registrativo):	21
3.3 Valutazione prezzo e rimborso	22



LEGENDA

Real word data	Dati ottenuti al di fuori del contesto di studi randomizzati controllati (RCT)
Real word evidence	Sono definite RWE tutte le informazioni derivate dai RWD
RCT	studi randomizzati controllati
Studi esplorativi sull'efficacia del trattamento	Questi studi in genere non ipotizzano la presenza di un effetto specifico del trattamento e / o la sua entità
Studi di valutazione dell'efficacia del trattamento (HETE)	Questi studi valutano la presenza o l'assenza di un effetto pre-specificato e / o la sua entità. Lo scopo di uno studio HETE è quello di testare un'ipotesi specifica in una popolazione specifica

INTRODUZIONE AL DOCUMENTO

ISPOR è una Società attiva sul fronte dello sviluppo di standard e pratiche relative alla raccolta ed analisi di *real world data* ed alla generazione di *real world evidence*.

Il processo di prezzo e rimborsabilità dei farmaci in Italia sta attraversando un periodo di transizione con l'adozione di nuovi strumenti (es. dossier e linee guida) che stanno avendo un impatto sui percorsi di sottomissione da parte delle Aziende e valutazione da parte dei decisori.

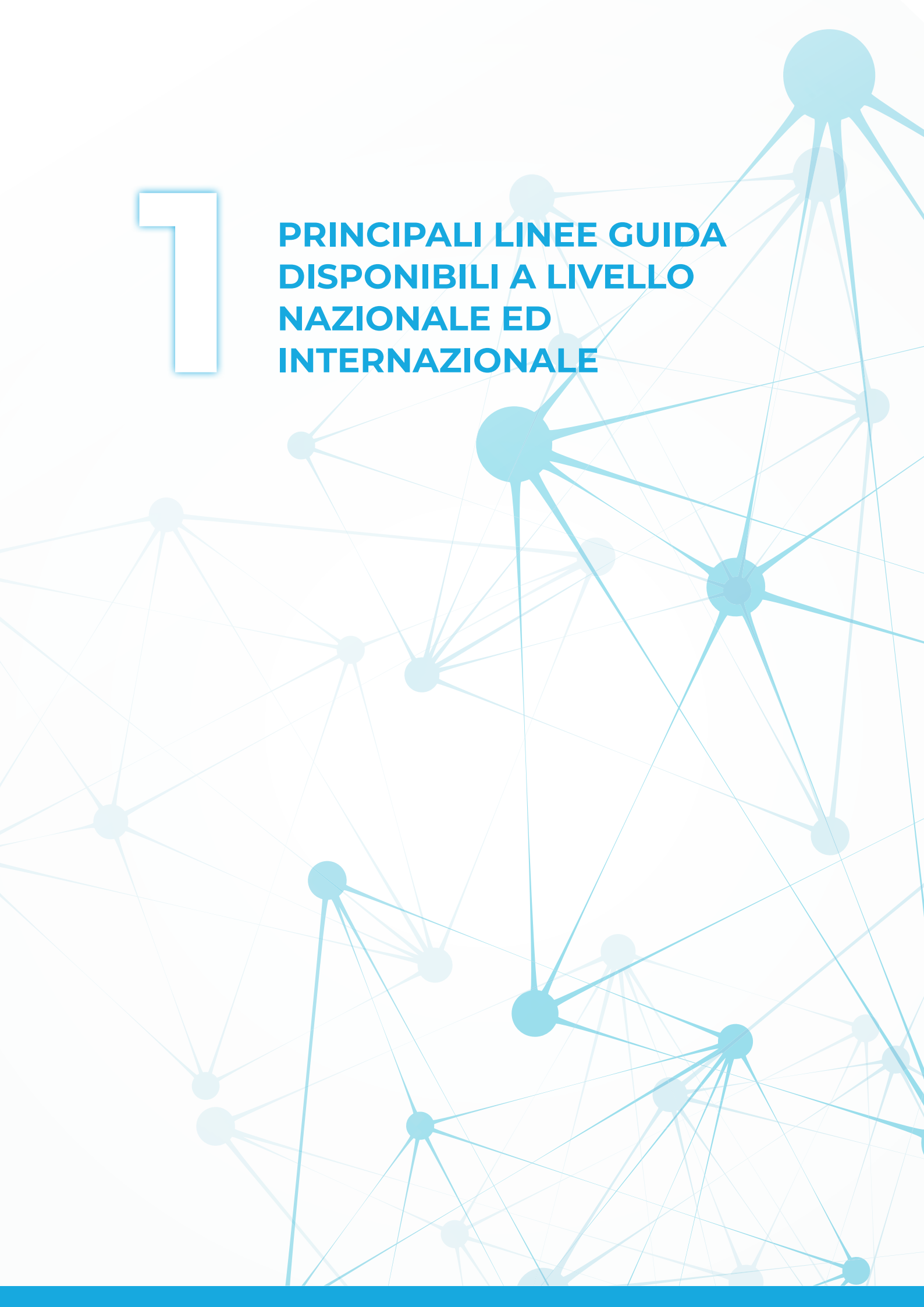
All'evoluzione del processo di valutazione dei farmaci si accompagna anche una evoluzione nel contesto che si sviluppa su alcune direttrici chiave:

- l'innovazione terapeutica ha portato a cronicizzare molte patologie che precedentemente avevano prognosi infauste (es. ambito oncologico);
- l'aspettativa di vita alla nascita è dunque aumentata con conseguente invecchiamento della popolazione (ridotta qualità di vita negli ultimi anni, aumento delle necessità di assistenza sanitaria, incremento di carico sui caregiver);
- la situazione emergenziale COVID ha messo in luce la rilevanza dell'assistenza territoriale e la necessità di ridurre il rischio di accesso agli ospedali;
- In tale evoluzione è evidente il ruolo centrale che possono giocare i dati di *real world* e le evidenze da essi generate.

Coerentemente al ruolo di ISPOR Italy-Rome Chapter di condividere mission e obiettivi di ISPOR, facendoli propri e portandoli nella regione di riferimento, si propone di sviluppare una riflessione locale rispetto al ruolo della *real world evidence* ed agli effettivi ambiti di utilizzo della stessa a supporto dei processi di valutazione delle tecnologie sanitarie, con uno specifico riferimento al processo di rimborsabilità dei farmaci.



1



**PRINCIPALI LINEE GUIDA
DISPONIBILI A LIVELLO
NAZIONALE ED
INTERNAZIONALE**

È possibile rintracciare diverse definizioni per i *Real World Data (RWD)*^[1,2,3]. In questo capitolo faremo riferimento alla definizione dell'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), che identifica come principale caratteristica di questi dati il fatto "che vengano raccolti fuori dagli studi clinici controllati interventistici tradizionali nelle circostanze di vita reale" ^[4].

Nella tabella che segue (**Tabella 1**) viene riportata una suddivisione delle diverse tipologie di RWD, proposta da un recente documento ISPOR, secondo un livello di evidenza decrescente ^[5].

Tabella 1 • Tipologie di RWD

Trial clinici pragmatici	Studi clinici randomizzati che utilizzano criteri di inclusione/esclusione dei pazienti meno rigidi rispetto ai convenzionali RCT preregistrativi, e considerano esiti il cui impatto clinico sia più vicino possibile a quello osservato nella pratica clinica
Dati osservazionali da studi di coorte prospettici	Rispetto agli RCT, non prevedono la randomizzazione dei pazienti ma, per il resto ne conservano principi, metodi ed obiettivi.
Flussi amministrativi del SSN	<p>Include i flussi con i quali regioni e province autonome amministrano il sistema di rimborso ai servizi accreditati dal SSN che erogano le cure; ad esempio i database su:</p> <p>I) la farmaceutica territoriale;</p> <p>II) le prestazioni di assistenza farmaceutica in distribuzione diretta (anch'esso riporta i codici ATC e AIC dei farmaci direttamente erogati per il tramite delle strutture ospedaliere e dei presidi delle aziende sanitarie locali);</p> <p>III) le schede di dimissione dei ricoveri effettuati in regime ordinario e di <i>day-hospital</i> in ospedali pubblici, equiparati e privati convenzionati;</p> <p>IV) gli accessi in pronto soccorso e nei dipartimenti di emergenza/accettazione di primo e secondo livello sia generali che specialistici di istituti pubblici, equiparati o privati accreditati;</p> <p>V) le prestazioni e di diagnostica strumentale previste dal Nomenclatore Tariffario Nazionale in vigore; (vi) altri, tra i quali l'assistenza al parto (scheda CEDAP), le vaccinazioni e ogni altra forma di assistenza garantita dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA);</p> <p>Include il flusso dei dati raccolti nell'ambito della piattaforma dei registri AIFA dei medicinali sottoposti a monitoraggio ed erogati dalle strutture sanitarie regionali (Registri AIFA)</p>
Altre fonti istituzionali	<p>I) <i>survey</i> ISTAT (indagini multiscopo, indagini sullo stato di salute, censimento di popolazione);</p> <p>II) registri e <i>survey</i> gestiti dall'Istituto Superiore di Sanità;</p> <p>III) database curati/gestiti da INAIL, INPS;</p>
Fonti non istituzionali	Registri di patologia con base di popolazione, ambulatoriale o ospedaliera, <i>survey</i> campionarie, <i>networks</i> di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta, ecc.

Sempre in riferimento alle diverse tipologie di dati RW, in un recente articolo [6] Flynn et al. hanno tradotto in criteri operativi e sistematizzato le definizioni indicate da EMA (secondo cui i RWD sono tutte le informazioni raccolte da fonti diverse dagli RCT e le RWE sono invece

definibili come informazioni derivate dai RWD) che vengono riportate nella tabella che segue (Tabella 2).

Tabella 2 • RWD e RWE

Incluso come RWD/RWE	Non incluso come RWD/RWE
<ul style="list-style-type: none"> ● Studi pre o post-autorizzativi non interventistici basati sul paziente eseguiti a supporto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (utilizzo primario e/o secondario dei dati) ● Utilizzo di fonti RWD (ad es. registro, cartelle cliniche elettroniche, cartelle cliniche, ecc.) per fornire bracci di confronto (storici o contemporanei) in prove a braccio singolo ● Utilizzo di fonti RWD nel contesto di RCT (ad es. per valutare la rappresentatività del braccio di controllo) ● Utilizzo di fonti di dati RWD per supportare l'implementazione di studi clinici (ad esempio, facilitando l'identificazione dei pazienti idonei o il tipo di raccolta di dati) ● Revisione della letteratura relativa al prodotto (p. es., sui dati di sicurezza nel mondo reale del prodotto in altre indicazioni) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Revisione della letteratura non correlata al prodotto (ad esempio revisioni relative alla storia naturale della malattia bersaglio o alle comorbidità associate alla malattia) ● Utilizzo di dati epidemiologici aggregati provenienti da più fonti di cui l'attribuzione non è chiara ● Studi interventistici (fase I, II), inclusi studi pre-clinici, studi tossicologici, studi dose-risposta, studi di interazione farmaco-farmaco ● Studi di fase III/IV senza uso di RWD/RWE (p. es., studio a braccio singolo senza gruppo di confronto da RWD) ● Studi di follow-up in aperto su pazienti in studi clinici ● Attività di routine di farmacovigilanza ● Sorveglianza attiva basata su segnalazioni spontanee ● Sondaggi non basati su singoli pazienti (p. es., sondaggi tra medici per valutare la consapevolezza delle misure di minimizzazione del rischio)

A fronte di un sempre maggiore ricorso a dati ed evidenze nella *real-world practice* diviene centrale la possibilità di garantire che i dati siano generati in modo trasparente riducendo al minimo il rischio di distorsione e incertezza. In tal senso sono negli ultimi anni state promulgate raccomandazioni e *good practices* da parte di società scientifiche e organismi istituzionali.

1.1 • LG ISPOR

Nelle linee guida ^[7] dell'ISPOR ci si concentra, in particolare, sulle Raccomandazioni relative agli studi RW di valutazione sull'efficacia del trattamento (*Hypothesis Evaluating Treatment Effectiveness - HETE*) che si caratterizzano, rispetto agli studi esplorativi sull'efficacia, per la valutazione della presenza/assenza di un effetto specifico del trattamento e della sua entità.

Gli studi esplorativi sull'efficacia del trattamento, inoltre, vengono principalmente utilizzati come primo passo nella valutazione dell'efficacia e, pur avendo una chiara utilità spesso vengono condotti con protocolli che vengono modificati o adeguati in funzione dei dati che vengono via via raccolti. Negli studi HETE, invece, lo scopo è sin dall'inizio quello di testare un'ipotesi specifica in una popolazione specifica con un protocollo pianificato sin dall'inizio.

Nello specifico, l'obiettivo esplicito è quello di fornire adeguati standard metodologici per la progettazione e la realizzazione studi osservazionali RWD attraverso 7 punti (vedi **Tabella 3**). È da segnalare come nel documento si specifichi che sebbene quanto indicato sia estendibile a tutte le tipologie di tecnologie sanitarie terapeutiche, l'applicazione delle raccomandazioni a tecnologie diverse dai farmaci (ad esempio, dispositivi medici) potrebbe richiedere ulteriori perfezionamenti a causa delle differenze nelle prove richieste per l'approvazione normativa ^[7].

Tabella 3 • Raccomandazioni ISPOR

1	Determinare e dichiarare <i>a priori</i> che lo studio è uno studio di <i>Hypothesis Evaluation Treatment Effectiveness</i> (HETE).
2	Publicare un protocollo di studio HETE e un piano di analisi prima di condurre l'analisi dello studio.
3	Publicare i risultati dello studio HETE attestando la conformità e/o la deviazione dal protocollo di studio e dal piano di analisi originale.
4	Consentire la possibilità di replicare gli studi HETE
5	Eseguire studi HETE su una fonte di dati e una popolazione diversa da quella utilizzata per generare le ipotesi da testare, a meno che ciò non sia fattibile (ad esempio, un altro set di dati non è disponibile)
6	Gli autori dello studio originale dovrebbero lavorare per affrontare pubblicamente le criticità metodologiche del loro studio una volta pubblicato.
7	Includere le principali parti interessate (pazienti, <i>caregiver</i> , medici, amministratori clinici, HTA / pagatori, regolatori, produttori) nella progettazione, conduzione e diffusione di studi HETE

1.2 • LG EMA

EMA definisce i RWD come “dati osservazionali registrati in archivi come le cartelle cliniche elettroniche o i registri di malattia, il cui uso può migliorare le prove disponibili a supporto delle decisioni del profilo beneficio-rischio e mettere a disposizione dei pazienti medicinali migliori.” (<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data>). I RWD sono anche definiti in base a ciò che non sono: ovvero non sono dati raccolti nell’ambito di studi sperimentali clinici tradizionali ^[3]. Pur chiarendo che l’utilizzo di RCT rimane il miglior standard disponibile e continuerà ad essere richiesto ove possibile, EMA sottolinea come i cambiamenti nel panorama scientifico e tecnologico stanno modificando anche quello normativo, con un numero crescente di dispositivi o presidi farmaceutici per i quali non è sempre possibile percorrere la strada dello studio randomizzato controllato.

Nell’identificare le principali sfide di carattere operativo, tecnico e metodologico che si pongono rispetto all’utilizzo dei RWD, EMA fornisce un *framework* di riferimento (OPTIMAL), riportato nella **Tabella 4**, individuando possibili soluzioni alle diverse criticità.

Tabella 4 • Framework operativo, tecnico e metodologico (OPTIMAL) per l’uso normativo delle prove del mondo reale (RWE) (modificata da Cave A. e al. 2019)

Obiettivo	Criteri per l'accettabilità di RWE	Sfide con l'uso di RWD	Possibili soluzioni (contesto UE)
Uso appropriato di RWE valido per scopi normativi (ad es. sicurezza, efficacia, monitoraggio beneficio-rischio)	Le prove sono: <ul style="list-style-type: none"> ● Derivate da fonti di dati di buona qualità dimostrata ● Valide (validità interna ed esterna) ● Coerenti (tra paesi/origini dati) ● Adeguate (ad esempio, precisione, gamma adeguata di caratteristiche della popolazione coperta, dose e durata del trattamento, durata del follow-up) 	Operativo <ul style="list-style-type: none"> ● Fattibilità (ad esempio accesso e costi dei dati, disponibilità dei dati pertinenti necessari, protezione dei dati, consenso dei pazienti, disponibilità della fonte dei dati ospedalieri) ● Governance (ad esempio, politica di condivisione dei dati, trasparenza, politica verso la fonte di finanziamento) ● Sostenibilità del processo di raccolta e analisi dei dati) 	Operativo <ul style="list-style-type: none"> ● Considerazione precoce e ripetuta della necessità di RWD durante lo sviluppo di farmaci ● Individuazione di potenziali fonti di dati ● Finanziamento a lungo termine per le infrastrutture di dati ● Documentazione pubblicata delle caratteristiche delle origini dati e dei criteri per la collaborazione e la condivisione dei dati ● Gestione dell’accesso in linea con il Regolamento generale sulla protezione dei dati dell’Unione europea e la legislazione nazionale ● Processi di anonimizzazione dei dati ove richiesto ● Accordi di condivisione dei dati all’inizio dello studio ● Utilizzo del Codice di condotta ENCePP

Obiettivo	Criteri per l'accettabilità di RWE	Sfide con l'uso di RWD	Possibili soluzioni (contesto UE)
		<p>Tecnico</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Estensione dei dati raccolti su esiti clinici, esposizione e individui ● Raccolta di elementi temporali adeguati ● Completezza dei dati (dati mancanti) ● Uso coerente di terminologie e formati di dati appropriati ● Potenziale di collegamento dei dati ● Raccolta, registrazione e gestione dei dati coerenti, accurate e tempestive 	<p>Tecnico</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Uso di elementi di dati, formati di dati e terminologie comuni o mappatura a sistemi internazionali ● Mappatura parziale o totale dei dati al CDM, incluso il processo di convalida di routine ● Procedure di assicurazione e controllo della qualità: indicatori della qualità dei dati ● Controllo interno o esterno dei dati ● Benchmarking con fonti di dati esterne ● Procedura di qualificazione EMA per la fonte dei dati
		<p>Metodologico</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Variabilità nei risultati di studi multi-data source. ● Informazioni sull'ambiente dell'origine dati ● Adeguata raccolta di dati su potenziali fattori confondenti (ad esempio, fumo, indicazioni) e modificatori di effetto (ad esempio, dose di farmaco, gravità della malattia) ● Identificare il potenziale di distorsione di selezione e distorsione delle informazioni ● Gestione dei dati mancanti ● Fondata analisi e interpretazione dei dati 	<p>Metodologico</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Descrizione dettagliata del disegno dello studio e dei dati raccolti nelle fonti di dati ● Documentazione delle analisi di fattibilità ● Registrazione dello studio in database pubblico, con protocolli di studio e risultati ● Uso dei migliori standard metodologici in statistica ed epidemiologia ● Utilizzo delle procedure di consulenza scientifica dell'EMA per i protocolli di studio

1.2.1 • Il progetto DARWIN

Con l'obiettivo di migliorare la revisione dei nuovi farmaci e renderli disponibili più rapidamente ai pazienti, l'EMA ha istituito un nuovo centro per raccogliere ed elaborare dati sulla salute pubblica degli Stati membri dell'UE: il *Coordination Centre for the Data Analysis and Real World Interrogation Network*, o *DARWIN*.

Il progetto si inserisce all'interno delle strategie che EMA intende implementare entro il 2025^[8]; la trasformazione digitale rappresenta infatti uno dei sei punti chiave identificati dall'Agenzia come "sfide" per il quinquennio 2020-2025 e nel documento è più volte rimarcato il ruolo centrale dei sistemi informatici e la necessità di una ottimizzazione dei servizi IT. In tal senso l'obiettivo specifico di DARWIN sarà quello di consentire l'accesso e l'analisi dei dati sanitari di routine, l'analisi dei dati dei singoli pazienti provenienti da studi clinici e promuovere la standardizzazione dei dati mirati.

Il ruolo del Centro è quello di fornire ad EMA e agli Stati membri della UE l'accesso a dati RW affidabili e validi, per supportare la gestione degli studi clinici richiesti dalle autorità di regolamentazione europee e da altri stakeholder.

In particolare, DARWIN si porrà a sostegno dei processi decisionali attraverso:

- La creazione e l'ampliamento di un catalogo di fonti di dati osservazionali da utilizzare nei processi di regolamentazione dei farmaci;
- La possibilità di avere a disposizione una fonte di dati RW validati e di qualità su efficacia e sicurezza dei farmaci;
- La funzione di supporto nello sviluppo di protocolli scientifici.

Nel Workplan 2022-2025 ^[9] pubblicato dallo *Big Data Steering Group* creato da EMA e della *Heads of Medicines Agencies* (HMA) è stato sottolineato come obiettivo principale sia proprio l'integrazione efficiente dei big data all'interno delle procedure regolatorie di valutazione dei dossier. Per ciascuna delle undici aree d'azione individuate dal piano il documento riporta una descrizione delle tempistiche previste per le diverse attività, un ruolo centrale per l'intero impianto è svolto proprio dal *Data Analysis and Real World Interrogation Network*, con l'obiettivo di giungere ad oltre cento studi Darwin EU l'anno entro il 2025.

1.3 • Conclusioni

Partendo da quanto proposto da EMA e ISPOR è possibile identificare alcuni punti cardine, riportati peraltro anche da FDA [10] e NICE [11] nelle loro Raccomandazioni.

La tabella che segue rappresenta una sintesi di quanto proposto in letteratura per ognuna delle fasi di raccolta dei dati RW.

PIANIFICAZIONE	
<ul style="list-style-type: none"> ● Definizione chiara della domanda di ricerca ● Studio prospettico 	<ul style="list-style-type: none"> ● Descrivere in modo dettagliato il protocollo di studio ● Rendere il protocollo disponibile al pubblico
REALIZZAZIONE	
<ul style="list-style-type: none"> ● Utilizzare un disegno di studio e metodi statistici appropriati alla domanda di ricerca 	<ul style="list-style-type: none"> ● Utilizzare analisi di sensibilità per valutare la solidità dello studio
REPORTING	
<ul style="list-style-type: none"> ● Riportare in modo chiaro la metodologia utilizzata perché lo studio possa essere replicabile 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pubblicare lo studio

BIBLIOGRAFIA • CAPITOLO 1

[1] Amr Makady, Anthonius de Boer, Hans Hillege, Olaf Klungel, Wim Goettsch, What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews, *Value in Health*, Volume 20, Issue 7, 2017, Pages 858-865, ISSN 1098-3015, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.03.008>.

[2] <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>

[3] Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jul;106(1):36-39. doi: 10.1002/cpt.1426. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30970161; PMCID: PMC6617710.

[4] <https://www.ispor.org/News/articles/Oct07/RLD.asp>

[5] https://www.chrp.it/wp-content/uploads/documento-rwe-2017_-vfinale.pdf

[6] Flynn R, Plueschke K, Quinten C, Strassmann V, Duijnhoven RG, Gordillo-Marañon M, Rueckbeil M, Cohet C, Kurz X. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018-2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):90-97. doi: 10.1002/cpt.2461. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34689339; PMCID: PMC9299056.

[7] Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. *Value in Health*. 2017;20(8):1003-1008.

[8] https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf

[9] https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/workplan-2022-2025-hma/ema-joint-big-data-steering-group_en.pdf

[10] <https://www.fda.gov/media/120060/download>

[11] <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>

2

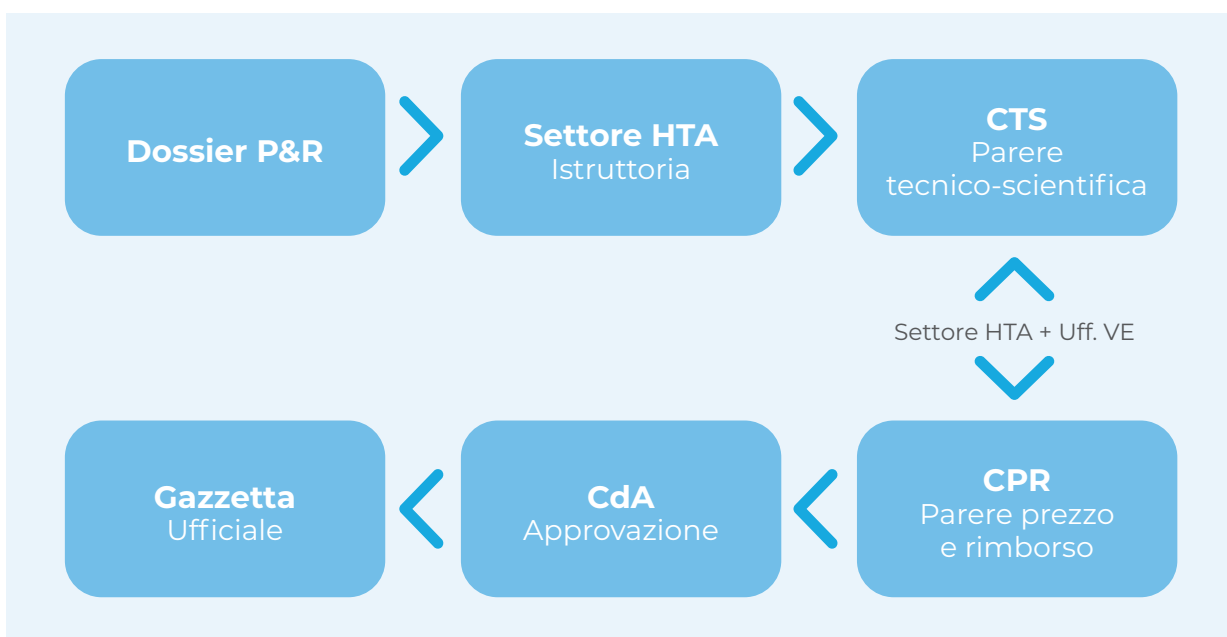
IL PROCESSO DI VALUTAZIONE DEI FARMACI IN ITALIA



Il processo di valutazione dei farmaci in Italia prevede diversi step, sia di carattere amministrativo sia strettamente legati alle fasi di *assessment* e di *appraisal*.

Una volta che il farmaco ha ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte di EMA, può avere inizio l'iter approvativo nazionale. Il Decreto Balduzzi (L.n.189/2012) ha disposto che ciascun nuovo farmaco autorizzato con procedura centralizzata venga inserito all'interno di una fascia specifica chiamata C-NN (classe C non negoziata) entro 60 giorni dalla data di pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. In tal modo viene reso commercialmente disponibile il farmaco, seppur non a carico SSN, prima della conclusione del processo negoziale di prezzo e rimborso.

Figura 1 • Iter approvativo AIFA



Nel primo step della valutazione, l'impresa farmaceutica invia ad AIFA la documentazione relativa al nuovo farmaco che comprende il dossier di prezzo e rimborso (P&R). La documentazione viene recepita dall'ufficio Settore HTA ed economia del farmaco, che sviluppa e compone l'istruttoria che viene portata all'*appraisal* da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS). Questa effettua tutte le valutazioni necessarie al fine di:

- esprimere un parere vincolante sul valore terapeutico dei medicinali, definendo il **place in therapy**, ovvero il ruolo di ciascun medicinale nello specifico contesto terapeutico;
- esprimere un **parere vincolante** sul **regime di fornitura** – modalità di dispensazione ed individuazione degli specialisti;
- definire la **classificazione dei medicinali ai fini della rimborsabilità**;
- formulare suggerimenti tecnici ai fini della redazione di **Registri di monitoraggio/PT e PHT**;
- **individuare i parametri tecnici ai fini dell'eventuale applicazione dei meccanismi di rimborso condizionato**.

A seguito di valutazione CTS la pratica passa al Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) che è deputato all'attività negoziale connessa alla rimborsabilità. In particolare, nelle tipologie di medicinali previste, l'ufficio Valutazioni Economiche:

- **istruisce la pratica negoziale dei prezzi dei farmaci**, sulla base della documentazione prodotta dagli Uffici (Settore HTA e Ufficio Valutazioni Economiche), tenendo conto del Dossier proposto dal richiedente e in base ai criteri stabiliti dalla CTS relativamente al *place in therapy*, all'innovatività e al regime di fornitura;
- **istruisce i pareri tecnici sulle valutazioni farmacoeconomiche** (valutazioni di costo/efficacia, costo/utilità e analisi di impatto sul Budget);
- **propone gli scenari di negoziazione del CPR con l'azienda farmaceutica** nel quale è indicato il prezzo, il regime di fornitura, eventuali elementi di rimborsabilità condizionata indicati dalla CTS e la classe di appartenenza ai fini del rimborso.

Il CPR, una volta valutati gli scenari di negoziazione, avvia la contrattazione con l'azienda farmaceutica e, in caso di sottoscrizione dell'accordo negoziale tra le parti, invia gli esiti all'ufficio Settore HTA che provvede a trasmettere la documentazione relativa ai pareri espressi dalle Commissioni consultive CTS e CPR, per la finale deliberazione da parte del CdA di AIFA e la conseguente pubblicazione della determina sulla Gazzetta Ufficiale. La commercializzazione in regime di rimborso del farmaco avviene generalmente a partire dal giorno successivo la pubblicazione della determina sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana

3

A RWE A SUPPORTO DELLA VALUTAZIONE DEI FARMACI IN ITALIA



Le evidenze generate partendo da dati *real world* (**Real World Evidence - RWE**) possono essere utilizzate ad integrazione dei risultati degli studi clinici, sia randomizzati controllati che non, a supporto del processo decisionale sia clinico che economico-organizzativo.

Come già ricordato nel capitolo 1, il termine *Real World Data* è piuttosto ampio e si riferisce a tutti quei dati non raccolti negli RCT convenzionali, quali i dati relativi allo stato di salute del paziente in pratica clinica e/o all'erogazione dell'assistenza sanitaria. Ne sono un esempio i dati registrati nelle cartelle cliniche; quelli contenuti in specifici registri di prodotto o di patologia, quelli raccolti attraverso dispositivi indossabili (i cosiddetti wearables), quelli registrati nei database amministrativi; quelli raccolti tramite survey specifiche.

Per *Real World Evidence* si intende invece l'evidenza ottenuta attraverso l'analisi dei RWD, allo scopo di rispondere a specifici quesiti di ricerca e/o regolatori. La metodologia di analisi dei RWD nella generazione di RWE è dirimente la qualità e l'affidabilità delle decisioni che scaturiranno dal loro impiego nell'ambito dell'assistenza sanitaria. La qualità, l'accuratezza e la completezza dei dati hanno un peso rilevante nel determinare la solidità delle evidenze prodotte. Vanno pertanto poste particolari attenzioni e cura sia nel *data-extraction* e *data-mining* dalle fonti dei dati, sia alle tecniche di *data-analysis* utilizzate per generare RWE.

Benché il disegno sperimentale degli RCT fornisca le evidenze più solide a supporto di efficacia e sicurezza di un dato intervento o trattamento, le RWE possa integrare le evidenze disponibili nello specifico contesto assistenziale, andando a colmare un limite della ricerca clinica tradizionale in termini di generalizzabilità dei risultati sulla popolazione della reale pratica clinica. Infatti, le RWE possono rispondere a quesiti specifici di natura regolatoria, di ricerca e di salute pubblica (ad esempio: diversa selezione dei pazienti nella pratica clinica; un orizzonte più lungo di osservazione degli esiti; aspetti etici), che difficilmente possono essere affrontati nella sperimentazione clinica autorizzata.

L'oncologia e le malattie rare rappresentano due ambiti particolarmente rilevanti per le analisi di RWD e la generazione di RWE. Nel primo caso, gli ultimi decenni hanno portato all'identificazione di nuovi biomarker tumorali, allo sviluppo della medicina personalizzata e alla crescente comprensione di meccanismi biologici e pathway molecolari, consentendo lo sviluppo di farmaci sempre più efficaci ad alto valore aggiunto, ma ponendo la sfida di una sempre maggiore necessità di sviluppare soluzioni personalizzate, che si adattino alle specifiche caratteristiche ed esigenze del singolo paziente o di piccole sottopopolazioni di pazienti. Allo stesso modo, nel caso delle malattie rare, dato il limitato numero di pazienti, risulta complesso, in alcuni casi, condurre RCT che portino ad evidenze solide. In questi casi, risulta inevitabile assumere delle decisioni nella valutazione del profilo beneficio-rischio accettando un maggiore margine di incertezza. I RWD, in questo ambito, possono concorrere successivamente a confermare o confutare evidenze iniziali, in una logica di *Learning Healthcare System*.

In linea con tali progressi, anche le metodologie per generare evidenze nell'ambito della ricerca clinica tradizionale, ai fini dell'approvazione dei farmaci, si sono progressivamente evolute. Si assiste ad un crescente utilizzo, ad esempio, di nuovi disegni di trial clinici, quali i basket trial o gli *adaptive trial*, che offrono una maggiore flessibilità di approccio rispetto ad altre tipologie più tradizionali di disegno di studio, risultando più adatti a rispondere a quesiti clinici sempre più complessi e relativi a popolazioni sempre meglio caratterizzate e specifiche, in particolare in oncologia. Anche tali disegni, tuttavia, presentano alcuni limiti metodologici,

quali ad esempio la difficoltà o l'impossibilità, in alcuni casi, di prevedere l'utilizzo di un braccio di controllo attivo o la scelta di endpoint surrogati, che rappresentano un indicatore intermedio rispetto all'endpoint di riferimento d'elezione.

Gli scenari di innovazione descritti hanno aperto la strada a nuovi iter di approvazione accelerata dei farmaci da parte di EMA e FDA. In particolare, dal 2007 al 2021, sono state rispettivamente 146 e 58 le nuove indicazioni ad aver ottenuto un "accelerated approval" da FDA e una "conditional marketing authorization" da EMA (Vokinger et al 2022). Delle 56 nuove indicazioni EMA analizzate, il 37,5% sono state valutate dalle Agenzie nazionali ad alto valore aggiunto; tale proporzione era più bassa per le indicazioni oncologiche rispetto a quelle non oncologiche (Vokinger et al 2022).

Queste recenti analisi dimostrano quindi l'esistenza di un disallineamento tra il livello di evidenze richiesto dagli enti regolatori responsabili della definizione del rischio/beneficio assoluto di un farmaco e della definizione dell'indicazione terapeutica e quello, invece, richiesto dalle Agenzie nazionali responsabili della definizione del valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili e, conseguentemente, dei criteri di rimborsabilità associati al prodotto nella specifica indicazione.

Le Agenzie Nazionali, a differenza degli enti regolatori, sono pertanto maggiormente interessate nella definizione del *place in therapy* del nuovo prodotto/indicazione a valutazioni comparative dei benefici clinici rispetto a comparatori nella pratica clinica magari differenti rispetto a quelli utilizzati nel contesto della sperimentazione (*clinical effectiveness*), rilevati su ampie popolazioni non selezionate.

18

È evidente pertanto come, in tale contesto, la **Real World Evidence assumono un ruolo importante nello sviluppo di linee guida di tipo clinico, a supporto di valutazioni di tipo regolatorio, organizzativo ed economico.**

Tuttavia, le RWE trovano un impiego ancora disomogeneo in ambito europeo ed internazionale, con modalità oggetto di dibattito da parte delle diverse Agenzie nazionali coinvolti nelle decisioni di accesso dei medicinali nei singoli contesti assistenziali.

In alcuni casi, come quelli in cui le RWE possono integrare le informazioni relative all'efficacia e alla sicurezza di un trattamento, le Agenzie hanno fornito delle valutazioni tecniche sul tipo di analisi e sulle eventuali limitazioni; ad esempio il CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) si è espresso in tal senso nella valutazione di alectinib, blinatumomab e polatuzumab vedotin o l'HAS (*Haute Autorité de Santé*) nella valutazione del tisagenlecleucel nel linfoma a grandi cellule, senza tuttavia fornire dei suggerimenti su come migliorare l'approccio utilizzato [*Haute Autorité de Santé (HAS). Commission De La Transparence - Tisagenlecleucel (2018)*] (Griesinger et al 2022).

Questi esempi evidenziano per tanto le opportunità che le RWE possono offrire nell'informare le linee guida cliniche di trattamento e gli iter di rimborso nazionali.

Ai fine di poter capitalizzare sempre più questa opportunità, **lo sviluppo di raccomandazioni generali e tecniche sui possibili ambiti di utilizzo delle RWE, sulle fonti dati utilizzabili e sui metodi di studio possono essere un aiuto ad indirizzare in modo efficace la generazione di tali evidenze.**

A tal riguardo, si è recentemente espresso il NICE, che, nel suo documento “*NICE real-world evidence framework*” pubblicato il 23 giugno 2022, fornisce un primo modello guida nello sviluppo delle RWE.

In Italia, le nuove linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo dei medicinali (D.M. 2 agosto 2019) riconoscono in alcuni punti la necessità di un approccio basato sulle RWE. Nella sezione relativa all'inquadramento della condizione clinica (sezione B), ad esempio, è esplicito il riferimento alla possibilità di utilizzare i dati *Real World* preferibilmente da contesto italiano, per stimare la prevalenza e l'incidenza della patologia di interesse e dimensionare la popolazione eleggibile al trattamento in oggetto. Inoltre, è stata standardizzata la sezione sulle evidenze cliniche, distinguendo gli studi clinici da quelli osservazionali rispetto ai quali si richiede un approfondimento sulle metodiche statistiche utilizzate e sulla gestione dei bias.

Va inoltre considerato il peso crescente che, anche coerentemente con il recente [atto di indirizzo](#) del Ministero della Salute, avrà la **prospettiva del paziente**, che dovrebbe essere inclusa come parte integrante e rilevante del pacchetto di evidenze da valutare. In questo senso, a fronte di una opportuna standardizzazione metodologica, i **Patient Reported Outcomes (PROs)** ed i relativi strumenti di rilevazione associati (**Patient Reported Outcome Measures - PROMs**) dovrebbero diventare sempre più un elemento essenziale del pacchetto di evidenze, non solo presente ma anche adeguatamente ed esplicitamente considerato nel processo di valutazione.

Tuttavia, una riflessione più organica e specifica sul tema nel contesto italiano si ritiene importante e questo documento intende stimolarla, coerentemente a quanto avvenuto in altri paesi (es NICE sopra citato).

In considerazione di tali elementi è fondamentale comprendere il ruolo dei RWD/RWE non solo per valutare gli esiti delle scelte terapeutiche nella pratica clinica, ma anche a supporto dei processi decisionali di valutazione e rivalutazione di prezzo e rimborsabilità dei medicinali (valutazione CTS e CPR nel contesto di una nuova molecola, di un'estensione di indicazione o di rinegoziazioni).

3.1 • Valutazione tecnico-scientifica

Nuova entità molecolare e estensioni di indicazione (pre-registrativo):

Esistono diversi tipi di analisi *real world* che possono aiutare a rispondere a quesiti rilevanti per la CTS (*place in therapy*) e che riguardano sia le nuove molecole sia le estensioni di indicazioni:

- **studi sul *burden of disease* ed analisi descrittive di patologia:** sono sempre più frequenti in letteratura gli studi disegnati per caratterizzare sotto il profilo epidemiologico e clinico un determinato setting di malattia. Una recente analisi sistematica condotta dal gruppo GBD (*Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study*) ha raccolto le evidenze dal 1990 al 2019 su 369 differenti patologie, rappresentando una solida fonte di informazioni su incidenza, prevalenza, mortalità, anni di vita persi, anni di vita vissuti con disabilità (Lancet 2020). In aggiunta alle analisi di *burden of disease* propriamente dette che hanno come obiettivo la misurazione dei DALY (*Disability Adjusted Life Years*), esistono numerosi casi in cui si vuole analizzare, in maniera descrittiva, una determinata patologia sotto un profilo di carico di malattia e qualità di vita, epidemiologia, modalità di gestione e percorso diagnostico-terapeutico, consumo di risorse sanitarie e non sanitarie. La generazione di queste evidenze può agevolare nell'inquadrare l'eventuale *unmet need* della patologia in considerazione ed a meglio comprendere come questa viene gestita a livello locale prima dell'introduzione del nuovo farmaco.
- **studi di storia naturale di malattia e “*synthetic control arm*” per analisi di confronto indiretto:** le analisi di comparazione indiretta rappresentano delle tipologie di analisi in grado di supportare il processo di valutazione in alcune condizioni critiche rispondere contemporaneamente a molteplici sfide: tra queste, l'assenza di un comparatore (*es: single arm trial*), l'incertezza sul beneficio incrementale del nuovo farmaco/indicazione rispetto allo SoC, la validazione di endpoint surrogati. Si tratta prevalentemente di terapie innovative per malattie rare, di *target therapy* che agiscono selettivamente su alterazioni molecolari a bassa incidenza, dei nuovi farmaci agnostici, ma anche di terapie oncologiche con intento curativo, efficaci negli stadi iniziali dei tumori. È evidente che in questi casi la RWE può avere un ruolo complementare a quello dei RCTs per supportare le Agenzie nazionali nella valutazione del profilo rischio/beneficio della nuova molecola e per caratterizzare nel tempo ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza del prodotto, informando le scelte cliniche. Nella prospettiva dell'Agenzia nazionale è infatti prioritario valutare l'efficacia (valore aggiunto) e la sicurezza comparativa rispetto alle alternative terapeutiche esistenti in pratica clinica così come la riproducibilità dei risultati del *trial in real world*. Per aiutare a contestualizzare il beneficio della nuova molecola in casi in cui non è presente un braccio di controllo, studi di storia naturale di malattia o indagini *real world* da registri clinici sugli esiti clinici di uno specifico comparatore (*synthetic control arm*), matchando in entrambi i casi le caratteristiche della popolazione studiata con quella del braccio singolo dello studio clinico del nuovo farmaco/nuova indicazione, possono generare evidenze utili a supportare valutazioni comparative. In letteratura esistono esempi di analisi che avevano come obiettivo non solo quello di utilizzare RWD per la misurazione del beneficio comparativo, ma anche di controllare l'impatto di potenziali bias. Lo studio di Popat et. al 2022 ha recentemente

analizzato l'efficacia comparativa di una nuova *target therapy* vs attuale *standard of care* testando la solidità dei risultati ottenuti attraverso una dettagliata quantificazione dei bias dovuti a mancanza di dati, alla potenziale più ridotta performance di efficacia in *real world* e agli *unmeasured confounders* (Popat et. al 2022);

- **studi su dati da “early access programs”**: la raccolta e l'utilizzo di RWD da programmi di accesso anticipato rappresenta un'opportunità rispetto alla quale, attualmente, non vi è una raccomandazione su come raccogliere in maniera sistematica i dati tenendo conto delle implicazioni etiche, legislative e organizzative. Una recente analisi ha dimostrato che solo il 2% (8/398) degli *early access programs* registrati su clinicaltrials.gov riportava dei risultati da RWD (Miller et al 2017). La generazione di RWE da programmi di accesso anticipato, prima della rimborsabilità e in ambiti di elevata incertezza associati al piano di sviluppo clinico, permetterebbe di integrare i dati del *clinical trial* con evidenze potenzialmente utili a molteplici obiettivi: caratterizzazione del profilo del paziente (demografia, caratteristiche cliniche, comorbidità, storia clinica), descrizione del profilo di *safety ed effectiveness*, pattern di trattamento (modificazioni dose, durata del trattamento, interruzioni di trattamento e relative cause), aderenza, persistenza e compliance, *patient reported outcomes*. È in questo caso auspicabile un preventivo confronto tra l'Agenzia e le Aziende sull'opportunità, sugli obiettivi e sulle modalità di condivisione della produzione di tali evidenze complementari.

3.2 • Rinegoziazioni (post-registrativo):

Una delle dimensioni chiave nell'ambito della rinegoziazione di un farmaco dovrebbe essere la valutazione del profilo di **effectiveness, quality of life e safety nella pratica clinica** e di eventuali altri parametri specifici per il prodotto e/o per la patologia, attraverso la generazione di RWE. Le evidenze generate a tal proposito consentirebbero all'Agenzia, ad esempio, di estendere la generalizzabilità dei risultati del trial clinico una volta che il farmaco è stato utilizzato in nella pratica clinica del Servizio Sanitario Nazionale. In termini di accettabilità delle analisi RW, sarebbe auspicabile un riconoscimento formale ex ante da parte dell'Agenzia delle fonti dati utilizzabili in questi casi, in relazione agli specifici quesiti di ricerca. Nello specifico, i registri di monitoraggio AIFA ricoprono un ruolo di primo piano considerando la completezza dei dati e la capillarità sull'intero territorio nazionale. Laddove il registro non fosse presente o i parametri oggetto della rivalutazione non vi fossero previsti, si dovrebbero concordare fonti dati diverse tra quelle disponibili (si veda tabella in appendice).

3.3 • Valutazione prezzo e rimborso

La descrizione e la rappresentatività degli approcci sopra citati del contesto assistenziale italiano sono il punto di partenza per le valutazioni economiche nell'ambito dell'iter di prezzo e rimborso del CPR.

Nell'ambito della valutazione CPR, ricoprono infatti un ruolo rilevante le **valutazioni di costo-efficacia e analisi di impatto sul budget**.

Le evidenze *real world* generate attraverso la creazione di un braccio di controllo sintetico o mediante i programmi di *early access*, ad esempio, possono essere utilizzate per la costruzione di analisi farmaco economiche in molteplici ambiti: dalla selezione del comparatore in un'analisi di costo efficacia/utilità, alla raccolta di input demografici o clinici utili all'adattamento locale di una valutazione economica.

In aggiunta risultano essere fondamentali:

- **Studi di incidenza e di prevalenza della condizione clinica** in cui si inserisce il nuovo medicinale oggetto di valutazione ai fini della rimborsabilità. Questi studi sono essenziali al fine di migliorare l'attendibilità delle valutazioni dell'impatto economiche di un medicinale e delle procedure di calibrazione delle modellizzazioni farmaco economiche.
- studi sui pattern di trattamento e farmaco utilizzazione. Tali studi consentono una ottimale alimentazione e calibrazione dei modelli, nella simulazione nel contesto assistenziale italiano, soprattutto nella previsione del numero di pazienti attesi in trattamento con il nuovo prodotto/indicazione o le quote potenziali di adozione delle terapie nell'orizzonte temporale considerato;
- studi sul consumo di risorse sanitarie e non sanitarie. Tali studi aiutano a definire il costo complessivo della patologia e fornire una stima del *value-for-money* collegato all'introduzione di una innovazione terapeutica.

Nella costruzione di un modello decisionale (es: *decision trees, state transition models*) l'impiego di RWD può migliorare la solidità e l'aderenza alla pratica reale del modello stesso.

L'individuazione della sequenza di eventi o degli stati di transizione, a seconda che si tratti di un albero decisionale o di un modello di Markov, che descrivono un preciso percorso clinico, può essere supportata ad esempio, da studi di RW sulla storia naturale della malattia. Tali analisi consentirebbero una maggiore chiarezza di quelli che sono gli step più rilevanti, da un punto di vista clinico ed economico, che il paziente percorre in uno specifico setting di malattia. Inoltre, aiuterebbero a stimare il *baseline effect*, ovvero la probabilità che si verifichi un determinato evento al basale senza l'impiego della nuova tecnologia (es: rischio di incorrere in un infarto, rischio di recidiva metastatica).

La generazione di evidenze RW, nel contesto dei modelli decisionali, può inoltre essere di supporto in almeno tre livelli: *effectiveness, costi e quality of life*.

- **effectiveness:** nel caso in cui il trial clinico non sia sufficiente a informare l'efficacia relativa di un trattamento (es: assenza di braccio di confronto o comparatore trial diverso da SoC) dovrebbe poter essere previsto la possibilità di adottare analisi di confronto indiretto, come

le NMA (*Network meta analysis*) o le MAIC (*Matching Adjusted Indirect Comparison*) a seconda del contesto di riferimento e dei dati a disposizione;

- **costi:** l'utilizzo di parametri di costo e prezzo locali è un elemento cardine nella costruzione e nell'adattamento di un modello decisionale di patologia. I database amministrativi sanitari rappresentano una fonte dati già strutturata, disponibile a livello nazionale e con un dettaglio *patient level* che può essere consultata in questi contesti; in tal senso è auspicabile una maggiore chiarezza da parte dell'Agenzia sulla accettabilità di tale database e sui metodi riconosciuti per le analisi;
- **Quality of life:** specialmente nel setting post-registrativo, i dati di utilità o disutilità possono essere derivati da studi osservazionali *real world* attraverso la somministrazione di questionari validati e tipici, laddove possibile, della malattia in oggetto.

Le considerazioni sopra riportate valgono sia in caso di prima registrazione che di rinegoziazione. In questo secondo caso è evidente che le RWE generate possono essere utilizzate per verificare se le stime effettuate inizialmente in termini di costo-efficacia/utilità ed impatto sul budget sono confermate o si modificano, andando pertanto a fornire informazioni utili per rivedere le condizioni negoziali in essere.

Appendice

Tabella Fonti dati

Fonti dati	Descrizione
Cartelle Cliniche Elettroniche	sviluppate per facilitare la gestione della pratica clinica come quelle utilizzate da anni nel contesto della Medicina Generale
Fascicolo Sanitario Elettronico	istituito in base all'articolo 12 del decreto legge 18 ottobre 2012 n. 179, costituito dall'insieme di dati e documenti digitali di tipo sanitario e socio-sanitario generati da eventi clinici, riguardanti l'assistito, riferiti a prestazioni erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e, a partire dal 19 maggio 2020, anche da strutture sanitarie private
Registri di patologia o di trattamento	sviluppati per rispondere a specifiche esigenze
Database di vendita e ricerche di Mercato	sviluppati per rispondere a esigenze informative dei diversi stakeholder
Database delle assicurazioni	sviluppati per gli scopi assicurativi
Database amministrativi sanitari	sviluppati per ottimizzare l'amministrazione dei sistemi sanitari





1