

Real-World Evidence e Managed Entry Agreements

Silvia Adami¹, Cosetta Bianchi², Elisa Crovato³, Gianluca Trifirò⁴

¹Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto - Italy

²Dephaforum s.r.l., Milano - Italy

³Market Access Chiesi, Parma - Italy

⁴Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona, Verona - Italy

Real-World Evidence and Managed Entry Agreements

Introduction: Real-World Data (RWD) are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources such as Electronic Health Records (EHRs), data from product and disease Registries, patient generated data, etc.

Real-World Evidence (RWE) is the clinical evidence about the usage and potential benefits and/or risks of a medical product derived from the analysis of Real-World Data.

This document illustrates the results of a discussion of a multi-disciplinary expert Panel on the role of RWE with specific regard to both the post-marketing (re)evaluation of the benefit-risk profile of drugs in the real-world setting and the management of uncertainty about efficacy and safety at the time of their marketing, through Managed Entry Agreements (MEAs).

Method: The debate took place during the 7th edition of the Seminari di Mogliano Veneto, attended by experts working in different organizations.

Results: The experts have emphasized the need (i) to introduce outcome-based MEA for drugs with high uncertainty in outcomes and a high impact on spending, (ii) to evaluate the opportunity to define any secondary objectives in order to be able to carry out additional evaluations when establishing a new Registry, and (iii) to use other data sources through linkage and interoperability of the information systems involved (e.g., administrative databases, disease Registries).

The Panel also agreed on a general need to define guidelines at national level on how to generate RWE to support the various regulatory processes including evaluation for the purposes of applying MEA and price renegotiation.

Keywords: Managed Entry Agreements, Real-World Data, Real-World Evidence, Registry

Introduzione

Con il termine *Real-World Evidence* (RWE) si indicano le evidenze scientifiche sui possibili effetti di una terapia, generate da un'analisi accurata dei dati tratti dal mondo reale della pratica clinica, i cosiddetti *Real-World Data* (RWD) (1).

Allo stato attuale numerosi dati sanitari vengono raccolti in formato elettronico da diverse fonti (per esempio, banche dati amministrative, *Electronic health records* e Registri) che forniscono informazioni cliniche su centinaia di milioni di pazienti (2,3) (Figura 1).

I dati provenienti dal mondo reale sono sempre più utilizzati dalle agenzie regolatorie e di HTA, dai pagatori, dalla comunità scientifica e dalle aziende farmaceutiche per diverse finalità.

I RWD sono utili sia nelle fasi pre-marketing dei farmaci, potendo fornire informazioni su *burden of disease* e *unmet clinical needs*, sia nelle fasi post-marketing, in cui si possono generare evidenze scientifiche su *uptake* dei farmaci, appropriatezza prescrittiva, *Comparative Effectiveness Research*, sicurezza a breve e a lungo termine dei farmaci, nonché implementazione e impatto di misure di minimizzazione del rischio nella pratica clinica.

Ciò premesso, è importante precisare che la RWE ha un ruolo complementare e non sostitutivo delle evidenze sperimentali derivate dai trial clinici pre-marketing. Inoltre, la RWE ha valore esclusivamente se basata su analisi accurate di dati di buona qualità, su una corretta interpretazione dei risultati generati e se è in grado di fornire risposte che possano orientare e/o supportare le politiche sanitarie e/o le decisioni dei clinici in merito all'utilizzo dei farmaci (4).

Received: April 17, 2025

Accepted: June 19, 2025

Published online: July 9, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Silvia Adami

email: silvia.adami@regione.veneto.it



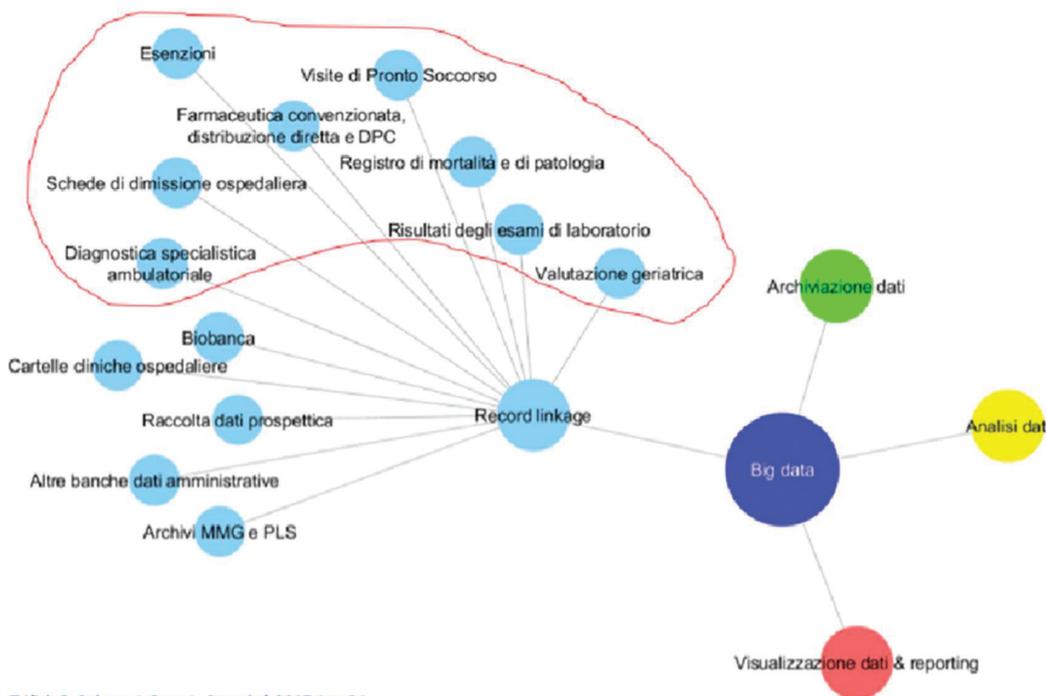


FIGURA 1 - Il panorama delle banche dati sanitarie (2).

Trifirò G, Sultana J, Bate A. Drug Saf. 2017 Aug 24.

Una delle tipologie di fonti di RWD disponibili in Italia è rappresentata dai Registri AIFA, il cui impiego coinvolge diversi soggetti: AIFA, Regioni, medici e farmacisti delle aziende sanitarie e aziende farmaceutiche.

La legge n. 135 del 7 agosto 2012 ha riconosciuto i Registri di monitoraggio come parte integrante del Sistema informativo del Servizio Sanitario Nazionale (art. 15, comma 10), mentre ulteriori successivi provvedimenti normativi (legge 125/2015; legge 232/2016; legge 205/2017) hanno attribuito ai Registri funzioni di valutazione dell'efficacia del medicinale ai fini della rinegoziazione e del controllo della spesa per farmaci innovativi e per costi evitabili in sanità.

I Registri AIFA hanno storicamente supportato l'applicazione dei *Managed Entry Agreements* (MEA), vale a dire accordi di natura economica che possono essere sottoscritti tra AIFA e azienda farmaceutica titolare del medicinale durante l'iter di definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità a carico del SSN. In base a una tassonomia internazionale, i MEA possono essere basati sugli esiti clinici (*outcome-based agreements*) oppure possono essere di carattere prettamente finanziario (*financial-based agreements*) (Figura 2). Nella prima categoria rientrano gli accordi di *Payment by Result* (PbR) e *Risk Sharing* (RS), mentre, nella seconda, sono compresi gli accordi di *Cost Sharing* (CS) e di *Capping* (5, 6).

Il principale scopo dei MEA gestiti tramite Registri di monitoraggio è quello di ridurre, nel contesto dell'impiego nella pratica clinica di terapie ad alto costo, l'incertezza economica non prevedibile al momento della valutazione della rimborsabilità. Pertanto, l'obiettivo dei MEA è quello di garantire la sostenibilità della spesa farmaceutica, in affiancamento alle tradizionali misure finanziarie di calmieramento del costo di

una terapia, senza sostituirsi ad esse. Gli effetti di tali accordi sulle condizioni di accesso possono essere gestiti:

- per il singolo paziente: per esempio, accordi di *Payment by Result* (con *payback* da parte delle imprese in caso di fallimento della terapia) e *capping* sul numero di cicli di terapia per paziente: tali accordi richiedono una tracciatura per paziente delle informazioni rilevanti (Registri farmaci);
- per la popolazione target nel suo complesso: per esempio, accordi di *coverage with evidence development* (mai applicati in Italia) e tetti di spesa o accordi prezzo/volume per prodotto.

Questo articolo intende affrontare il ruolo della RWE per quanto concerne specificamente sia la (ri)valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci nel *setting* di *real-world* che la gestione dell'incertezza su efficacia e sicurezza al momento della loro commercializzazione, attraverso i MEA.

Metodi

La Settima Edizione dei Seminari di Mogliano Veneto ("Idee e proposte di Mogliano 7 nel nuovo panorama regolatorio"), tenutasi il 26 e il 27 settembre 2024, si è proposta di intercettare e discutere temi di rilievo legati all'accesso dei pazienti ai farmaci nel SSN (7).

La discussione dei temi è avvenuta nell'ambito di un Gruppo di Lavoro (GdL) composto da un Panel di 30 esperti, che ha visto la partecipazione di soggetti istituzionali (AIFA, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e aziende sanitarie)

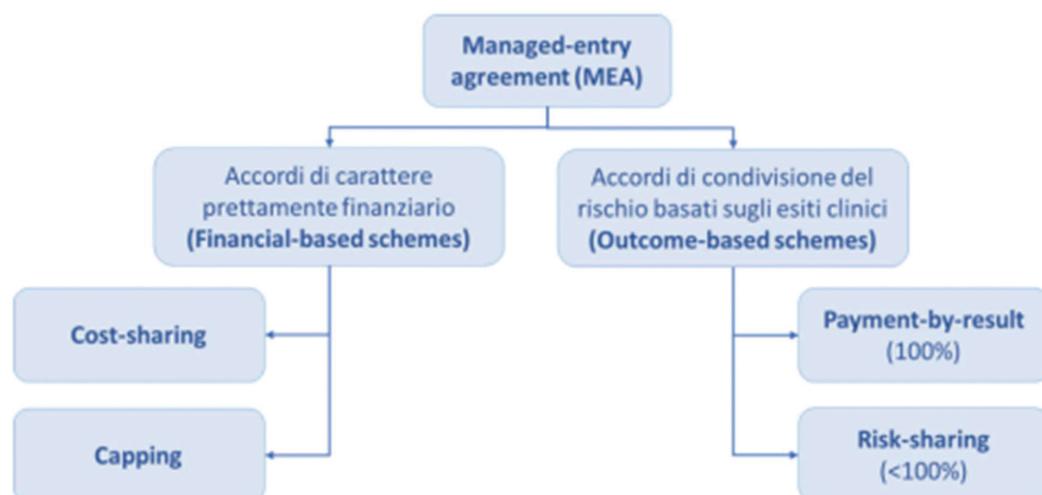


FIGURA 2 - Tassonomia dei *Managed Entry Agreements* (5).

e *stakeholder* (clinici, referenti per i pazienti e i cittadini, imprese).

Dopo un'introduzione agli argomenti di studio, tenutasi in seduta plenaria per ogni GdL, il Panel assegnato al GdL "*Real-World Evidence e Managed Entry Agreements*" ha analizzato il tema degli accordi di rimborso condizionato (MEA) e, più in generale, del ruolo di dati ed evidenze *real-world* nella valutazione post-marketing dei farmaci e nella rinegoziazione delle condizioni di accesso degli stessi. La discussione all'interno del GdL ha portato alla stesura di un *outcome* condiviso e validato da tutti i partecipanti, che è stato presentato durante la seconda sessione plenaria del Seminario e commentato dai partecipanti di altri GdL.

In particolare, il Panel ha quindi analizzato tre aspetti:

- 1) Come sta cambiando il mondo del farmaco e quale può essere il ruolo dei MEA? È necessario definire dei criteri per implementare dei MEA? Quali sono le motivazioni del sostanziale abbandono dei MEA *outcome-based*?
- 2) Quali fonti di dati di *real-world* in Italia possono essere utilizzate per i MEA? I Registri di monitoraggio di AIFA sono sufficienti? Quali aspetti andrebbero migliorati e quali altre fonti di RWD potrebbero essere utilizzate/integrate con i Registri?
- 3) Quali sono le criticità nell'impiego della RWE a supporto dei processi di accesso dei farmaci e in generale a supporto delle politiche del farmaco?

Il Panel, pur riconoscendo l'assoluta rilevanza del tema della *data-protection*, non ha affrontato tale aspetto per la sua complessità e la mancanza di figure specificamente competenti in materia (per esempio, garante della *privacy* o DPO, *Data Protection Officer*) all'interno dello stesso Panel.

Risultati

Il Panel ha, innanzitutto, effettuato un'attenta riflessione sull'evoluzione che i Registri AIFA e i MEA hanno avuto nel tempo.

Il primo aspetto da considerare è che i Registri sono nati per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva rispetto alle condizioni di rimborsabilità di un farmaco e non strettamente per l'impiego nei MEA.

Tra l'altro, negli ultimi anni lo sviluppo dei Registri ha avuto un nuovo impulso, generato dalla necessità di avere un tracciamento dell'uso dei farmaci per indicazione ai fini di una corretta gestione del fondo innovativi: essendo l'innovatività fornita per indicazione ed essendo frequente il caso di farmaci con indicazioni multiple, innovative e non, risultava necessario l'utilizzo di accordi per singola indicazione. All'obiettivo di appropriatezza prescrittiva rispetto alle condizioni di rimborso, si è quindi aggiunto un ulteriore scopo, di natura più contabile.

Viceversa, l'utilizzo dei MEA *outcome-based* nel tempo è diminuito e ciò può essere dovuto a diverse ragioni:

- un cambio di prospettiva rispetto alla gestione dell'incertezza, con un passaggio dai MEA, che prevedono una modulazione delle condizioni di rimborso e prezzo in relazione agli esiti in *real-life*, agli sconti, più semplici da gestire e con effetti prevedibili;
- tempi di rivalutazione nel MEA limitati al breve periodo rispetto alla durata del follow-up con perdita della capacità di cogliere gli effetti reali del farmaco nel tempo;
- carico di lavoro significativo per gli operatori coinvolti nella raccolta dati a fronte di un ritorno di informazioni limitato, se non nullo;
- complessità di gestione in caso di indicazioni multiple per una stessa molecola.

Il Panel ritiene che allo stato attuale i tempi siano maturi per reintrodurre i MEA *outcome-based*, in vista dell'arrivo di numerosi farmaci con alta incertezza di esito, con possibili divergenze tra dati sperimentali e dati *real-life* e importante impatto atteso sulla spesa. Tali MEA potrebbero utilizzare, come avvenuto nel passato, i Registri AIFA.

Ciò premesso, facendo leva sull'esperienza accumulata nel tempo, il Panel ha voluto identificare le caratteristiche ideali dei Registri.

Tali Registri dovrebbero:

- avere obiettivi chiari (primari ed eventualmente secondari), definiti a priori;
- prevedere la raccolta dei soli dati strettamente collegati agli obiettivi dichiarati, soprattutto in caso di MEA, per minimizzare il carico amministrativo sugli operatori;
- prevedere una tempistica di monitoraggio/*follow-up* dei pazienti coerente con gli obiettivi del Registro;
- introdurre una modalità per garantire la qualità del dato;
- assicurare il ritorno del dato ai vari *stakeholder*, anche come forma di incentivo alla compilazione, consentendo loro anche la possibilità di interrogazioni e, comunque, assicurare la produzione e la consegna di report in tempi congrui;
- avere una durata relativamente breve di applicazione (4-5 anni) per poi utilizzare dati amministrativi, se utili, o altri Registri (per esempio, Registri patologia) ai fini del monitoraggio sul lungo termine;
- essere linkabili ad altre fonti dati quali i flussi amministrativi, permettendo di creare un'infrastruttura dati di grande valore dal punto di vista regolatorio.

Nella prospettiva di applicazione del *Joint Clinical Assessment* (JCA), la discussione del PICO potrebbe essere il momento adeguato per anticipare una riflessione sulla possibile utilità di un Registro sul farmaco in valutazione e sul relativo disegno.

Un'ultima riflessione del Panel è che la raccolta di dati e la costruzione di evidenze *real-world* possono giocare un ruolo importante nella rinegoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso.

Recenti esperienze hanno, infatti, portato in evidenza il rischio di una divergenza tra dati *real-life* e dati sperimentali, anche di magnitudo rilevante.

A oggi le regole non sono chiare e sarebbe opportuno concordare il quesito regolatorio (per esempio, endpoint di riferimento e tempistiche di rivalutazione) tra aziende farmaceutiche e AIFA, con il supporto di altri *stakeholder*. In altri termini, il Panel ha suggerito che il contratto di P&R non si limiti a definire la scadenza contrattuale, ma che concordi ex ante il *framework* di rivalutazione al momento della rinegoziazione delle condizioni di accesso e le sue conseguenze sui prezzi/rimborsabilità e altre condizioni di accesso. In particolare, andrebbe definito se evidenze di minore/maggiore efficacia in *real-life* rispetto all'atteso possano portare a un aumento degli sconti/al loro mantenimento o, se possibile, alla loro riduzione.

Al termine della discussione, sono state avanzate le seguenti proposte, che raccolgono e sistematizzano quanto sopra specificato:

- per farmaci ad alta incertezza negli esiti e ad alto impatto sulla spesa, che AIFA potrebbe intercettare

precocemente grazie alla sua attività di *Horizon Scanning*, andrebbero introdotti MEA *outcome-based* in maniera efficiente, vale a dire prevedendo la raccolta dei dati essenziali e con obiettivi chiari;

- per le rivalutazioni e le rinegoziazioni, andrebbero concordate le caratteristiche di eventuali studi RWE, non collegati ai MEA tradizionali *patient-level*;
- laddove AIFA ritenesse opportuno istituire un nuovo Registro, è importante valutare l'opportunità di definire eventuali obiettivi secondari, anche concordati con le imprese farmaceutiche, allo scopo di poter effettuare valutazioni aggiuntive (per esempio, sulla sicurezza del medicinale);
- sarebbe utile valutare la possibilità di uso di altre fonti di dati per valutazioni più a lungo termine tramite linkage e interoperabilità dei sistemi informativi coinvolti (per esempio, flussi amministrativi, Registri di patologia);
- rispetto alle fonti di dati esistenti, sarebbe molto importante realizzare una mappatura di tutte le banche dati e di tutti i Registri disponibili a livello nazionale, per valutare quali fonti e dati sono già disponibili, chi ha accesso alle informazioni e cosa potrebbe essere sviluppato a fronte di nuovi quesiti regolatori;
- per malattie rare e malattie oncologiche, sulla scia di esperienze in altri paesi, il Panel ha evidenziato l'opportunità di valutare possibili partnership pubblico-privato per la realizzazione di Registri di patologia, anche nella fase pre-autorizzativa in modo da incentivare la raccolta di dati utili (per esempio, dati epidemiologici) ai fini di una valutazione e di una negoziazione più rapide, in quanto alcuni *gap* informativi (per esempio, dimensione della popolazione target) sarebbero già coperti.

Con riferimento alle criticità, il Panel si è interrogato sulla necessità di definire Linee Guida a livello nazionale su:

- come generare RWE a supporto dei vari processi regolatori inclusa la valutazione ai fini dell'applicazione dei MEA e della rinegoziazione dei prezzi. A questo proposito il Panel ha evidenziato come AIFA stia lavorando allo sviluppo di Linee Guida che definiscano i criteri per la creazione di un Registro su singolo farmaco/singola indicazione (tali Linee Guida sono state poi pubblicate il 7 novembre del 2024) (5);
- come rafforzare tale ruolo valorizzando pienamente lo strumento digitale; in questa direzione i cosiddetti *Electronic Health Record* (EHR) con raccolta di dati strutturati potrebbero essere la migliore fonte di RWD;
- quali valutazioni si potrebbero fare e quali dati si dovrebbero raccogliere.

Il Panel ha proposto lo sviluppo di Linee Guida da parte di AIFA, con il coinvolgimento della comunità scientifica, inclusa quella dei farmaco-epidemiologi italiani, sull'utilizzo della RWE a fini regolatori (in particolare in merito alla delicata

fase di accesso al mercato), eventualmente anche per area terapeutica, con un focus sugli ambiti di maggiore impatto e prevedendo il coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*. Tale documento andrebbe sviluppato sulla base di quanto già fatto da altre agenzie regolatorie internazionali quali EMA, FDA, NICE e così via e dovrebbe anche chiarire il ruolo della RWE ai fini delle valutazioni e della negoziazione di P&R e, soprattutto, delle rinegoziazioni.

Conclusioni

Il presente documento illustra quanto emerso nell'ambito della Settima Edizione dei Seminari di Mogliano, all'interno della quale si è attentamente analizzato il ruolo della RWE per quanto concerne specificamente sia la (ri)valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci nel setting di *real-world* che la gestione dell'incertezza su efficacia e sicurezza al momento della loro commercializzazione, attraverso i MEA.

La composizione e la discussione del Panel multidisciplinare si sono ispirate a una valorizzazione dell'approccio interdisciplinare e interistituzionale e di apertura al confronto.

Il principale messaggio emerso dalla discussione è che la stipulazione di accordi di rimborso condizionato e l'uso di evidenze *real-world* hanno un importante ruolo in un contesto di forte incertezza sulle evidenze al momento del lancio di un nuovo farmaco o di una nuova indicazione.

Il Panel ha suggerito un ritorno in alcuni ambiti specifici agli accordi *outcome-based*, un uso più strutturato e codificato dei dati raccolti attraverso i Registri o eventuali altre fonti informative per la rivalutazione e la rinegoziazione delle condizioni di accesso e un intervento di AIFA che suggerisca, attraverso Linee Guida, gli ambiti e le modalità d'uso dei dati *real-world*.

Infine, il Panel ha ribadito la centralità del tema *privacy*, che dovrà essere affrontato nelle sedi opportune e dalle figure di competenza, per conciliare la generazione di RWE a supporto delle politiche del farmaco con le normative vigenti sulla protezione dei dati sensibili quali quelli sanitari.

Acknowledgements

Gli Autori desiderano ringraziare tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro per il loro contributo: Mauro Barusi (Neuraxpharm), Pietro Brambilla (Lundbeck), Filippo Bresciani (Ipsen), Simona Boccaletti (UCB), Lorenza Candian (Advanz Pharma), Riccardo Candido (Azienda Sanitaria Universitaria

Giuliano Isontina), Lucia Dall'Aglio (Ipsen), Mauro Di Gesù (Sanofi), Stefano Fagnani (Planning Congressi), Matteo Ferrario (Roche), Laura Fioravanti (Takeda), Antonio Foresta (Eli Lilly), Armando Genazzani (Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino), Francesco Grossi (Università degli Studi dell'Insubria), Ylenia Ingrassiotta (Università degli Studi di Verona), Flavia Kheiraoui (Servier), Michele Maio (Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese), Sara Manurita (Beigene), Pier Paolo Olimpieri (AIFA), Veronica Ottobri (Almirall), Stefano Palcic (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina), Riccardo Sciacca (Viatrix), Paolo Sciattella (Università degli Studi di Roma Tor Vergata), Annalisa Scopinaro (UNIAMO), Paolo Stella (Regione Puglia), Alessandro Tortolano (Sobi) e Adriana Visonà (Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana). Si ringrazia inoltre per il contributo alla realizzazione del Seminario Claudio Jommi in qualità di Coordinatore Scientifico.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This study received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Trifirò G. Real World Evidence e farmaci. Razionale, criticità e applicazioni nel contesto italiano. SEEd sr. Prima edizione novembre 2019.
2. Trifirò G., Sultana J., Bate A. From Big Data to Smart Data for Pharmacovigilance: The Role of Healthcare Databases and Other Emerging Sources. *Drug Saf.* 2018 Feb;41(2):143-149. 2018.[CrossRef](#).
3. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future—big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1216-1219.[CrossRef PubMed](#)
4. NICE real-world evidence framework. 2022. [Online](#) (Accessed April 2025)
5. AIFA.Linea Guida. "Criteri di istituzione del monitoraggio tramite registri AIFA". 2024. [Online](#) (Accessed April 2025)
6. Xoxi E, Rumi F, Kanavos P, et al. A Proposal for Value-Based Managed Entry Agreements in an Environment of Technological Change and Economic Challenge for Publicly Funded Healthcare Systems. *Front Med Technol.* 2022;4:888404. [CrossRef PubMed](#)
7. Dephaforum. Quaderni di Mogliano Veneto I. Edizione 2024. [Online](#) (Accessed April 2025)