

La RWE nella negoziazione del prezzo dei farmaci

La conoscenza derivante dalla pratica clinica, la cosiddetta *real-world evidence* (RWE), è molto utile per acquisire informazioni aggiuntive dopo la commercializzazione dei farmaci: ad esempio, per stimare l'entità della popolazione eleggibile al trattamento, o gli esiti a lungo termine e su pazienti più complessi rispetto a quelli degli studi clinici, o per individuare reazioni avverse rare.

Sempre più spesso – come testimonia un articolo su JAMA – viene proposto l'utilizzo della RWE anche nella negoziazione del prezzo dei farmaci, all'interno delle analisi di costo-efficacia¹. Per questa finalità, tuttavia, servono informazioni accurate sull'efficacia relativa di un farmaco rispetto alle alternative terapeutiche (compresa l'assenza di trattamento), ambito in cui i limiti della RWE sono difficilmente superabili.

La RWE è poco adatta, in particolare, a verificare se un farmaco ha un'efficacia paragonabile alle alternative terapeutiche o se esistano differenze magari contenute ma clinicamente rilevanti. Fattori prognostici non misurati o misurati in modo incompleto, come la fragilità del paziente o la gravità delle comorbidità, possono spiegare discrepanze nelle stime di efficacia. L'emulazione degli studi sperimentali² può mitigare alcune distorsioni – derivanti dal disallineamento dei criteri di eleggibilità, dall'assegnazione del trattamento e dall'avvio del follow-up – ma non è in grado di controllare i fattori di confondimento residui, gli errori di misurazione o i dati mancanti. Quando uno studio di *real-world* stima un'efficacia nulla o limitata, rimane difficile stabilire se ciò rifletta una reale assenza di effetto, un'efficacia limitata, o un risultato spurio determinato da confondenti e bias.

Nonostante gli anni di utilizzo nella pratica clinica, nel corso dei quali sarebbe stato possibile effettuare studi di *real-world*, è solo grazie al completamento di RCT se sono stati evidenziati alcuni esiti inattesi: l'acido obeticolico, sebbene

migliori i risultati surrogati, non è migliore del placebo nei risultati clinici dei pazienti con colangite biliare primitiva³; andexanet alfa non ha un profilo beneficio-rischio migliore rispetto ai concentrati di complesso protrombinico nel trattamento delle emorragie cerebrali di pazienti trattati con anticoagulanti orali⁴; l'aggiunta di olaratumab alla doxorubicina non migliora, rispetto alla sola doxorubicina, la sopravvivenza globale nei pazienti con sarcomi dei tessuti molli⁵.

Ci sono, naturalmente, anche esempi in cui i risultati degli RCT e della RWE si sovrappongono, ma purtroppo non è possibile riconoscerli in anticipo. Nel confronto fra alternative terapeutiche, la richiesta alle autorità regolatorie di fidarsi dei risultati degli studi di *real-world* ignora una domanda fondamentale: questi risultati convincerebbero anche la comunità clinica o l'azienda produttrice del farmaco apparentemente meno efficace? In assenza di RCT comparativi permane una sostanziale incertezza, che indebolisce la componente pubblica nella negoziazione dei prezzi mentre consente alle aziende di rivendicare peculiarità del proprio farmaco che sono inesistenti.

Flavia Mayer

Reparto di Farmacoepidemiologia,
Centro nazionale per la ricerca
e la valutazione preclinica
e clinica dei farmaci, ISS

Giuseppe Traversa

BIBLIOGRAFIA

1. Carey C, Maciejewski ML. Real-World Evidence for Medicare drug price negotiations. *JAMA* 2026; 335: 15-6.
2. Cashin AG, Hansford HJ, Hernán MA, et al. Transparent reporting of observational studies emulating a target trial – the TARGET statement. *JAMA* 2025; 334: 1084-93.
3. Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, et al. COBALT: a confirmatory trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis with placebo and external controls. *Am J Gastroenterol* 2025; 120: 390-400.
4. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2024; 390: 1745-55.
5. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, et al. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: the ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 1266-76.

Le opinioni espresse dagli autori sono personali e non riflettono necessariamente quelle dell'istituzione di appartenenza.

*Giuseppe Traversa, Epidemiologo, Roma – giuseppetraversa24@gmail.com