

## **Leitlinie**

# **Swissmedic-Positionspapier zur Verwendung von Real-Word Evidence**

**Version:** 2.0

**Gültig ab Datum:** 14.11.2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungen</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Ziel</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Definition von RWD und RWE</b> .....	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>Gesetzlicher Rahmen</b> .....	<b>4</b>
<b>6</b>	<b>Regulatorische Überlegungen</b> .....	<b>4</b>
6.1	Allgemeine Bemerkungen .....	4
6.2	Zulassungsgesuche .....	5
6.3	Anforderungen an die Qualität von RWE .....	6
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>7</b>

## 1 Abkürzungen

GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Clinical Trial)
RWD	Real-World Data
RWE	Real-World Evidence
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (SR 812.21)
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln vom 9. November 2001 (SR 812.212.22)

## 2 Ziel

Mit diesem Positionspapier möchte Swissmedic eine Leitlinie zu den rechtlichen Grundlagen, den regulatorischen Grundsätzen und den Anforderungen an die Daten für Zulassungsgesuche mit Real World Evidence (RWE) geben.

## 3 Definition von RWD und RWE

Swissmedic bezeichnet alle Daten als Real World Data (RWD), die nicht im Rahmen eines klinischen Versuchs gemäss ICH GCP erhoben wurden. Dazu gehören unter anderem Register, Beobachtungsstudien, elektronische Patientendossiers, Leistungsabrechnungen, Rechnungsdaten und patientengenerierte Daten (z. B. über mobile Geräte oder Wearables wie Smartwatches). Real World Evidence (RWE) ist definiert als die aus Analysen von RWD abgeleiteten Informationen.

## 4 Hintergrund

Das Arzneimittelumfeld hat sich in den letzten Jahrzehnten rasant gewandelt. Die Grundsätze der Arzneimittelentwicklung des 20. Jahrhunderts sind möglicherweise nicht mehr auf die Entwicklungen im 21. Jahrhundert übertragbar. In der Vergangenheit waren die meisten Arzneimittel (z.B. Statine) für grosse Patientengruppen mit identischem pharmakologischem *Target* bestimmt. Die Evidenz in Zulassungsgesuchen stammte aus grossen, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT), und die Ergebnisse waren auf Subgruppen z.B. mit niedrigem oder hohem Risiko extrapolierbar.

Aktuelle Entwicklungen deuten auf eine zunehmende Heterogenität der Zielpopulation mit mutationsspezifischen *Targets* hin. Da sich die Subpopulationen erheblich unterscheiden können, ist es schwierig, Daten zur Wirksamkeit auf andere Patientengruppen zu extrapolieren.

Mit dem Fokus auf personalisierte Medizin und seltene Krankheiten nimmt die Stichprobengrösse der potenziellen Zielpopulation ab. Folglich sind ausreichend aussagekräftige RCTs eine Herausforderung. Dennoch bleiben sie der Goldstandard für regulatorische Entscheidungen und sollten durchgeführt werden, wann immer dies möglich ist.

Nichtsdestotrotz bedeutet die zunehmende "Orphanisierung" einiger medizinischer Bereiche mit entsprechend geringen Krankheitsinzidenzen, dass die Verwendung von RWD/RWE von Interesse sein kann, wenn die Durchführung einer ausreichend aussagekräftigen RCT nicht durchführbar oder unethisch ist. Analog könnte die Verwendung von RWE wertvolle therapeutische Erkenntnisse zur Anwendung von Arzneimitteln in unterrepräsentierten und vulnerablen Bevölkerungsgruppen liefern.

Darüber hinaus hat sich RWD/RWE für die regulatorische Entscheidungsfindung als nützlich erwiesen, insbesondere im Zusammenhang mit seltenen Ereignissen (z.B. Impfstoffstudien), bei der Optimierung zugelassener Therapieschemata (z.B. Verwendung grosser Diabetesregister), bei Indikationserweiterungen und bei der Interpretation von Sicherheitssignalen.

Es gibt jedoch eine Reihe von Herausforderungen, die mit der Generierung von RWE aus RWD verbunden sind und die es auf wissenschaftlicher und regulatorischer Ebene zu lösen gilt. Besondere Beachtung verdient dabei das Problem vollständiger Quelldaten/Ausgangsdaten/Ursprungsdaten und das Risiko von Selektionsbias. Beispielsweise sind nicht immer typische Endpunkte wie in klinischen Studien verfügbar, oder die Endpunkte werden bei Real-World Data nicht immer auf vergleichbare Weise bewertet. Statistische Methoden zur Korrektur von unausgeglichene Baseline-Merkmalen beruhen häufig auf subjektiven Annahmen in Bezug auf die relevanten Faktoren. Unbekannte Störfaktoren können ausserdem die Interpretation von RWE beeinträchtigen. Zusätzlich besteht auch die Gefahr einer unbeabsichtigten Manipulation der Ergebnisse durch die wiederholte Analyse (eines Teils) derselben RWD.

## 5 Gesetzlicher Rahmen

Nach Kenntnis von Swissmedic gibt es derzeit weder in der Schweiz noch im Ausland eine gesetzliche Grundlage für den Einbezug von RWE in Zulassungsverfahren für Arzneimittel. Das geltende Recht in der Schweiz schreibt vor, dass in den Unterlagen zum Zulassungsgesuch die Ergebnisse der klinischen Versuche enthalten sein müssen (Art. 11 Abs. 2 Bst. a Ziff. 2 HMG). Swissmedic beschreibt diese Dokumente näher (Art. 11 Abs. 4 HMG). Gemäss Art. 5 Abs. 1 der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV) muss demnach die Dokumentation der klinischen Prüfung insbesondere belegen, dass die Untersuchungen am Menschen nach den anerkannten Regeln der Guten Praxis der klinischen Versuche (ICH GCP) durchgeführt wurden.

Die Verwendung algorithmischer Systeme für RWE stellt neue Herausforderungen an das Arzneimittelzulassungsverfahren, darunter Erkennbarkeit und Nachvollziehbarkeit, Diskriminierung, Manipulation, Haftung, Datenschutz/Datensicherheit, Einwilligung. RWE Dokumentationen haben die heilmittel-, humanforschungs- und datenschutzrechtlichen Anforderungen zu erfüllen, auch wenn Standards für Qualitätsmessungen bzw. ein kohärentes Regulatorium für Forschung mit RWE bisher nicht im geltenden Recht etabliert sind.

Der Einsatz von RWE birgt namentlich datenschutzrechtliche Risiken (Personendatenqualität bei Anonymisierung/Pseudonymisierung, Betroffenenrechte, unbefugte Zugriffe, Verhältnismässigkeit, etc.). Das nachvollziehbare, vollständige Darlegen der Einhaltung der durch die RWE betroffenen Aspekte des Humanforschungs- und Datenschutzes unter Einbezug der aktuellen Rechtsprechung ist erforderlich.

Die künftige Erfahrung wird zeigen, ob aus regulatorischer Sicht neue Standards für eine harmonisierte Anwendung von RWE im Zulassungsverfahren erforderlich sind.

## 6 Regulatorische Überlegungen

### 6.1 Allgemeine Bemerkungen

Swissmedic akzeptiert auf der Grundlage der geltenden gesetzlichen Rahmenbedingungen neben Daten aus klinischen Versuchen, die nach ICH GCP durchgeführt wurden, auch RWE als zusätzliche Nachweise.

Die eingereichten Unterlagen müssen dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Swissmedic unterstützt deshalb soweit möglich neue wissenschaftliche Ansätze und Technologien im Heilmittelbereich. In Anbetracht der Unsicherheiten bei der Verwendung von RWE und der aktuellen Gesetzgebung zur zulässigen klinischen Dokumentation sowie aufgrund der sehr dynamischen Entwicklung in diesem Bereich sollte eine angemessene Verwendung von RWE vor der

Einreichung eines Gesuchs im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Pre-Submission Meeting) mit Swissmedic diskutiert werden.

## 6.2 Zulassungsgesuche

Enthält ein Gesuch RWE, muss die Verwendung im Begleitbrief begründet und im Dossier detailliert erklärt werden. Die RWE ist im Kontext aller verfügbaren Nachweise kritisch zu diskutieren. Auf RWD basierende Studien oder Analysen müssen aufgelistet und die Quellen der RWD detailliert beschrieben werden. Zudem ist auf die entsprechenden eCTD-Abschnitte zu verweisen.

Bei *Neuzulassungen* und bei *Änderungsgesuchen* zur Erweiterung des therapeutischen Anwendungsbereichs eines Arzneimittels akzeptiert Swissmedic RWE als Ergänzung zu Daten aus klinischen Studien. Zum Beispiel kann die sorgfältige Verwendung von geeigneten Kontrollgruppen in Bezug auf Qualität, Größe und Zeitraum die Evidenz aus klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit kontextualisieren und stützen. Neuzulassungsgesuche, die sich ausschliesslich auf RWE stützen, sind gegenwärtig nicht zulässig, da noch keine entsprechenden rechtlichen, wissenschaftlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen festgelegt sind. Derzeit bleiben Daten aus adäquaten klinischen Studien eine Mindestanforderung, die die Erforschung eines neuen Therapieansatzes in einem kontrollierten ICH-GCP-Umfeld auch bei Fehlen eines Kontrollarms ermöglicht. Dasselbe gilt in der Regel auch für Änderungsgesuche zur Erweiterung des therapeutischen Anwendungsbereichs. Ausnahmen müssen vor der Einreichung des Gesuchs mit Swissmedic besprochen werden.

Im Rahmen der *Marktüberwachung* akzeptiert Swissmedic RWE für die Durchführung oder Änderung von Massnahmen zur Risikominderung. Bei der Aufnahme neuer Informationen zur Sicherheit oder Wirksamkeit in die *Fachinformation* oder bei anderen Änderungen zur therapeutischen Anwendung eines Arzneimittels in der Fachinformation nach Marktzulassung kann sich das Zulassungsgesuch ausschliesslich auf RWE stützen.

Elektronische Patientendossiers und Registerdaten können als zusätzliche Quelle für die Erkennung von Signalen und für die Bewertung von Risikominimierungsmassnahmen genutzt werden. Entsprechend kann RWE auch für die Erkennung und Validierung von Signalen sowie für Sicherheitsberichte verwendet werden.

Neben den oben genannten Datenquellen können auch Daten aus sozialen Medien und digitalen Gesundheitsdaten von Patienten für die Pharmakovigilanz genutzt werden. Daten aus sozialen Medien sind leicht zugänglich, allerdings ist die Erkennung von Signalen im Zusammenhang mit Massnahmen zur Risikominderung aufgrund der Eigenschaften solcher Daten nicht unproblematisch. Angesichts der aktuellen Entwicklung im Bereich der mobilen Geräte und Wearables können Zulassungsinhaberinnen jedoch künftig auf diesem Weg potentiell relevante Informationen für die Pharmakovigilanz gewinnen. Die Herausforderung bei diesen Daten besteht in der Anwendung geeigneter statistischer Methoden, um Fehlinterpretationen und falsche Schlussfolgerungen in Bezug

auf therapeutische Maßnahmen zu vermeiden. Ferner können solche Aufzeichnungen durch Entscheidungen bei der Verschreibung, wie die Berücksichtigung von Komorbiditäten oder der Versicherungsdeckung, beeinflusst sein. Solchen Faktoren müssen bei der Verwendung dieser Daten für die Pharmakovigilanz beachtet werden. Unter diesen Umständen sind möglicherweise weitere Studien/Informationen erforderlich, um die Massnahmen zu Sicherheitsaspekten umzusetzen.

### **6.3 Anforderungen an die Qualität von RWE**

Bei der Verwendung von RWD zur Generierung von RWE sind die Qualität der Datenquellen und ein geeigneter methodischer Ansatz von entscheidender Bedeutung, um ein ausreichendes Evidenzniveau zur Unterstützung einer Marktzulassung zu erreichen.

Aufgrund der mit RDW/RWE verbundenen Unsicherheiten sind detaillierte Beschreibungen und Erläuterungen zur Methodik und zu den statistischen Auswertungen von besonderer Bedeutung. Diese Ausführungen sind im Studienprotokoll festzuhalten. Weiter müssen bei einer geplanten Verwendung von RWE die folgenden allgemeinen Aspekte berücksichtigt werden:

- Festlegen der Forschungsfrage(n) und der Zielsetzung(en), einschliesslich der Begründung und geeigneter Messgrössen, vorzugsweise unter Verwendung des Estimand Frameworks (ICH E9(R1)).
- Beschreibung und Begründung der Forschungsfrage und des Studiendesigns einschliesslich einer Diskussion der Stärken und Schwächen
- Detaillierte Informationen über die relevanten RWD-Quellen, einschliesslich der angewendeten Datenstandards, Kodierungssysteme, Rückverfolgbarkeit, Qualitätsprüfungsverfahren und Angabe, ob die Daten prospektiv oder retrospektiv erhoben wurden.
- Festlegen der Studienpopulation anhand von Ein- und Ausschlusskriterien, einschliesslich einer Diskussion der Generalisierbarkeit
- Statistischer Analyseplane einschliesslich Überlegungen zum Stichprobenumfang, detaillierter Beschreibung der primären und sekundären Endpunkte, statistischen Methoden, geplanten Analysen zur Sensitivität und zu Subgruppen
- Meilensteine/Zeitpläne in Bezug auf Genehmigung/Waiver durch Ethikkommissionen, Datenerfassung (Start-/Enddatum), Daten-Cut-offs, Database-lock, geplante Berichte (Interim/Final)
- Diskussion der erwarteten Limitationen, Herausforderungen und potenziellen Verzerrungen
- Meldung von Änderungen und Abweichungen vom Protokoll

Zusätzlich zu den oben aufgeführten entscheidenden Punkten muss die Einhaltung der nationalen und internationalen Gesetze und Vorschriften, der ICH-Leitlinien sowie der ethischen, rechtlichen und regulatorischen Standards gewährleistet werden.

Zur Einhaltung der Datenschutzbestimmungen müssen entsprechende Einverständniserklärungen vorliegen und geeignete Methoden zu Datenanonymisierung/De-Identifizierung angewandt werden. Dies muss gegenüber Swissmedic schriftlich bestätigt werden.

## 7 Schlussfolgerungen

Ausschliesslich auf RWE basierende Gesuche für Neuzulassungen und, in der Regel, Zulassungsänderungen, die den therapeutischen Anwendungsbereich eines Arzneimittels erweitern, werden derzeit nicht akzeptiert. RWE wird jedoch als ergänzendes Instrument zur Unterstützung eines Zulassungsgesuchs betrachtet, insbesondere bei seltenen Krankheiten, für die ein dringender medizinischer Bedarf besteht. Die Relevanz der RWE hängt in hohem Mass von der Datenqualität und dem medizinischen Kontext ab. RWE kann als unterstützende Evidenz akzeptiert werden, wenn die Daten von angemessener Qualität sind und eine detaillierte Dokumentation der Datenerhebung und der Studiendurchführung vorgelegt wird.

Swissmedic akzeptiert die Verwendung von RWE im Rahmen der Marktüberwachung für die Umsetzung oder Änderung von Risikominimierungsmassnahmen. Solche Gesuche oder Gesuche zur Änderung der therapeutischen Anwendung eines Arzneimittels können sich unter der Voraussetzung einer angemessenen Datenqualität ausschliesslich auf RWE stützen.

Swissmedic verfolgt die internationalen Entwicklungen in Bezug auf die Regulation und Anwendung von RWD/RWE aktiv und aufmerksam (z.B. FDA Sentinel System, DARWIN EU) und steht in ständigem Dialog mit Access-Partnern und anderen Zulassungsbehörden, um die potenzielle Nutzung von RWD/RWE für regulatorische Entscheide weiter zu evaluieren.

Für Neuzulassungen und Zulassungsänderungen, die den therapeutischen Anwendungsbereich erweitern, wird vor der Einreichung von Anträgen, die RWE enthalten, ein Pre-Submission Meeting empfohlen.

## Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
2.0	Neues Layout, keine inhaltlichen Änderungen	dei
1.0	Erstversion erstellt	dts