

# Documento di posizione di Swissmedic sull'uso della real world evidence per i medicinali veterinari

## Sommario

1	Abbreviazioni.....	1
2	Obiettivo.....	1
3	Definizione di RWD e RWE.....	1
4	Premesse.....	2
5	Quadro normativo.....	2
6	Considerazioni di carattere regolatorio.....	3
6.1	Considerazioni di carattere generale.....	3
6.2	Domande.....	4
6.3	Requisiti concernenti la qualità e le fonti della RWE.....	4
6.3.1	Aspetti generali.....	4
6.3.2	Fonti di real world data.....	5
6.3.3	Controlli della qualità prima della presentazione di domande con RWE.....	6
7	Conclusioni.....	7

## 1 Abbreviazioni

GCP	Good clinical practice
RCT	Randomised controlled trial
RWD	Real world data
RWE	Real world evidence
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

## 2 Obiettivo

Con il presente documento di posizione Swissmedic intende fornire una guida relativa ai principi regolatori e ai requisiti dei dati per le domande di omologazione contenenti real world evidence (RWE).

## 3 Definizione di RWD e RWE

Swissmedic considera real world data (RWD) per i medicinali veterinari tutti i dati diversi da quelli raccolti mediante una sperimentazione clinica condotta secondo le linee guida GCP

VICH<sup>1</sup>, così come dati derivati dalla sorveglianza post-marketing e i dati relativi a fertilità e produttività raccolti su animali da reddito.

Attualmente, Swissmedic considera RWD nella medicina veterinaria i dati raccolti da una varietà di fonti in relazione alla salute e alla produttività di animali, alla fornitura di cure veterinarie o alla gestione di animali da reddito.

La real world evidence (RWE) è definita come informazioni derivate dall'analisi degli RWD.

## 4 Premesse

Il panorama farmacologico è evoluto rapidamente negli ultimi decenni e i principi per la generazione di evidenze relative ai medicinali del 20° secolo possono non essere sempre applicabili ai medicinali del 21° secolo. In passato la maggior parte dei medicinali era concepita per una vasta popolazione di animali trattati e l'azione del medicamento aveva lo stesso target farmacologico, con lo scopo ultimo di ottenere la penetrazione del mercato nella misura minima necessaria per un medicamento veterinario. Le evidenze a supporto di una domanda di omologazione erano fornite da sperimentazioni randomizzate e controllate (RCT, randomised controlled trials) e i risultati si potevano estrapolare a sottopopolazioni quali gruppi a basso o ad alto rischio.

Invece, recenti domande di omologazione per il trattamento di animali da compagnia (e più raramente animali da reddito) evidenziano la necessità di trattare malattie specifiche in sottopopolazioni per le quali è difficile reperire grandi quantità di animali e raggrupparle in RCT (p. es. malattie parassitiche con manifestazioni localizzate, disregolazione ormonale). Con la focalizzazione su tali malattie o condizioni specifiche, le dimensioni del campione della potenziale popolazione target diminuiscono. Di conseguenza, condurre RCT di potenza adeguata è impegnativo; tuttavia, esse rimangono il gold standard per le decisioni regolatorie e dovrebbero essere sempre condotte quando sono fattibili.

Con la bassa incidenza delle malattie, l'uso di RWD/RWE diventa un'opzione interessante nel caso in cui condurre RCT di potenza adeguata non sia fattibile o etico. Analogamente, l'uso della RWE potrebbe fornire conoscenze terapeutiche sull'impiego di medicinali in popolazioni sottorappresentate.

Inoltre, gli RWD e la RWE si sono dimostrati utili per supportare le decisioni regolatorie in ambiti con eventi rari nonché per l'ottimizzazione di regimi terapeutici approvati (p. es. trattamenti antimicrobici), per il monitoraggio della resistenza e per l'interpretazione dei segnali relativi alla sicurezza.

Tuttavia resta da affrontare, sul piano scientifico e regolatorio, una serie di difficoltà associate all'utilizzo di RWD per produrre RWE. Queste includono il problema di ottenere dati sorgente completi e il rischio di bias di selezione. Gli endpoint impiegati nelle sperimentazioni cliniche possono non essere sempre disponibili o valutati in maniera comparabile nel mondo reale. I metodi statistici per aggiustare, ad esempio, caratteristiche al basale sbilanciate spesso si basano su ipotesi soggettive per quanto riguarda i fattori attinenti. Fattori di confondimento non noti possono compromettere l'interpretabilità della RWE. Inoltre, esiste il rischio di manipolazione non intenzionale dell'outcome se si analizzano ripetutamente (parzialmente) gli stessi RWD.

## 5 Quadro normativo

Per quanto a conoscenza di Swissmedic, attualmente non esiste una base legale per l'inclusione della RWE nella procedura di omologazione degli agenti terapeutici, né in

---

<sup>1</sup> VICH GL 9, Good Clinical Practice, giugno 2000

Svizzera né all'estero. In Svizzera, il diritto applicabile richiede che la documentazione per l'omologazione includa, in particolare, i risultati delle sperimentazioni cliniche (art. 11 cpv. 2 lett. a n. 2 della legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici; RS 812.21). Per quanto riguarda l'omologazione di medicinali veterinari, i requisiti riguardanti le specie animali target e il benessere degli animali sono specificamente definiti nell'art. 11 cpv. 2 lett. b dell'ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (RS 812.212.22). Al momento non esiste una legge od ordinanza nazionale che disciplina le sperimentazioni cliniche sugli animali; i requisiti legali sono stabiliti a livello cantonale.

Secondo la prassi consolidata di Swissmedic, le sperimentazioni cliniche per medicinali veterinari devono essere state condotte in conformità con le regole riconosciute di Good Clinical Practice (VICH GL9 (GCP)). Inoltre, Swissmedic considera essenziali per le sperimentazioni cliniche sugli animali i principi definiti nella «Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals)» dell'EMA (EMA/CVMP/EWP/81976/2010-Rev.1, 28.01.2022) e nella rispettiva bibliografia.

L'uso di sistemi algoritmici per la RWE pone nuove sfide per il processo di omologazione dei medicinali, tra cui rilevabilità e tracciabilità, discriminazione, manipolazione, responsabilità, privacy/sicurezza dei dati e consenso. La documentazione della RWE deve soddisfare i requisiti delle leggi riguardanti i medicinali e la protezione dei dati, anche se nel diritto attuale non sono stati ancora stabiliti standard per la misurazione della qualità o un quadro regolatorio coerente per la ricerca con la RWE. L'uso della RWE comporta rischi per la protezione dei dati (diritti degli interessati, accesso non autorizzato, proporzionalità ecc.). È richiesta una dimostrazione completa e comprensibile del rispetto degli aspetti rilevanti relativi alla protezione dei dati interessati dalla RWE, compresa l'attuale giurisprudenza.

La nuova legge sulla protezione dei dati è in vigore in Svizzera dal 1° settembre 2023. Le sfide nel campo della protezione dei dati restano complesse. In questo ambito, l'autodeterminazione relativa ai dati personali è potenzialmente a rischio nel momento in cui è possibile trarre conclusioni in merito al detentore o al proprietario o a qualsiasi altra persona nel rispettivo contesto dei RWD/del medicinale veterinario. Occorre pertanto rispettare le normative pertinenti sulla protezione dei dati. A prescindere dall'idea di proteggere i dati degli individui, le disposizioni in materia di protezione dei dati, se osservate sistematicamente, fungono da valido sostegno all'integrità dei dati e, di conseguenza, alla qualità dei dati. Le normative sulla protezione dei dati forniscono quindi un contributo determinante per garantire l'integrità dei dati e prevenire, per quanto possibile, la loro corruzione.

L'esperienza futura indicherà se, dal punto di vista regolatorio, saranno necessari nuovi standard, ed eventualmente quali, che siano adeguati all'inclusione armonizzata della RWE nel processo di omologazione dei medicinali.

## 6 Considerazioni di carattere regolatorio

### 6.1 Considerazioni di carattere generale

Sulla base del quadro normativo delineato nella sezione precedente, Swissmedic accetta la presentazione di domande con RWE come evidenza a supporto dei dati forniti dalle sperimentazioni cliniche condotte secondo le linee guida GLP VICH.

Il materiale inviato deve rispecchiare lo stato più recente delle conoscenze scientifiche e tecnologiche. Perciò Swissmedic supporta il più possibile i nuovi approcci scientifici e tecnologici nel settore degli agenti terapeutici. Considerate le incertezze inerenti all'utilizzo della RWE e l'attuale legislazione concernente la documentazione clinica accettabile, e dato anche l'ambiente di sviluppo notevolmente dinamico, l'impiego appropriato della RWE

dovrebbe essere discusso con Swissmedic, in un pre-submission meeting, prima della presentazione di una domanda.

## 6.2 Domande

Se una domanda contiene RWE, il rationale per l'uso della RWE deve essere riassunto nella lettera di accompagnamento e specificato dettagliatamente nel dossier. La RWE dovrebbe essere discussa criticamente nel contesto di tutte le evidenze disponibili. Dovrebbero essere elencati gli studi o le analisi basati su RWD, e le fonti degli RWD impiegate per generare la RWE dovrebbero essere descritte nel dettaglio e collegate con riferimenti alle sezioni attinenti.

Per le nuove *omologazioni* e le *domande di modifica* che ampliano l'ambito terapeutico di un medicamento, Swissmedic accetta la RWE come complemento ai dati delle sperimentazioni cliniche – per esempio l'uso esauriente di adeguati gruppi di controllo RWD in termini di qualità, dimensioni e durata per contestualizzare e supportare le evidenze da sperimentazioni cliniche relative all'efficacia e alla sicurezza di uno specifico medicamento. Attualmente non sono accettabili nuove domande di omologazione basate esclusivamente sulla RWE, in quanto non sono ancora stati definiti i quadri normativi, scientifici e regolatori. Al momento i dati ottenuti da sperimentazioni cliniche adeguate restano un requisito minimo, che consente l'applicazione del nuovo principio terapeutico in un setting GCP VICH controllato anche in assenza di un braccio di controllo della sperimentazione. Come regola generale, questo si applica anche alle domande di modifica che estendono l'ambito terapeutico; le eccezioni devono essere discusse con Swissmedic prima di presentare la domanda regolatoria.

Nell'ambito della *sorveglianza post-marketing*, Swissmedic accetta la RWE per implementare o modificare le misure di minimizzazione del rischio. Così, per l'inserimento di nuove informazioni su sicurezza o efficacia nell'*informazione professionale* o per altri cambiamenti post-marketing a tale informazione che modifichino l'uso terapeutico di un medicamento, la domanda di omologazione può essere basata soltanto sulla RWE. In questo ambito la RWE può essere anche impiegata per monitorare la resistenza agli antimicrobici (o antiparassitari) utilizzati in animali da compagnia e animali da reddito insieme ai dati sulle prescrizioni. Tali dati possono essere anche presentati come evidenza a supporto delle prime domande di omologazione.

## 6.3 Requisiti concernenti la qualità e le fonti della RWE

### 6.3.1 Aspetti generali

Quando si usano RWD per generare RWE, la qualità delle fonti dei dati e un approccio metodologico adeguato sono cruciali per raggiungere livelli di evidenza appropriati a supporto dell'omologazione.

Date le varie incertezze associate all'uso di RWD/RWE, assumono particolare importanza le descrizioni e le spiegazioni dettagliate della metodologia e della statistica, predefinite in un protocollo di studio. Nella pianificazione della RWE va tenuto conto dei seguenti aspetti generali:

- Definizione del quesito/dei quesiti e dell'obiettivo/degli obiettivi di ricerca, includendo il rationale.
- Descrizione e giustificazione del disegno di ricerca/studio prescelto
- Informazioni dettagliate sulle fonti di RWD pertinenti, inclusi standard di dati applicati, sistemi di codifica, tracciabilità, procedure di controllo della qualità e metodo di raccolta dei dati (prospettivo o retrospettivo)
- Definizione della popolazione di studio usando criteri di inclusione/esclusione, compresa una discussione sulla generalizzabilità

- Piano di analisi statistica comprendente considerazioni sulle dimensioni del campione, descrizione dettagliata delle misure di outcome primario e secondario, metodi statistici, analisi di sensibilità e di sottogruppo pianificate
- Pietre miliari/tabelle di marcia quali approvazione concessa/negata dai comitati etici, acquisizione dati (data di inizio/fine), cut-off dei dati, blocco dei database, resoconti pianificati (provvisori/finali)
- Discussione di limitazioni previste, difficoltà e potenziali bias
- Resoconti di rettifiche e deviazioni dal protocollo

Oltre ai punti critici sopra elencati, deve essere assicurato il rispetto di leggi e regolamenti cantonali, nazionali e internazionali, delle linee guida VICH, ove applicabili, e delle norme etiche, (incl. benessere degli animali), legali e regolatorie.

Appropriati consensi e tecniche di anonimizzazione dei dati sono necessari per garantire il rispetto dei requisiti relativi agli obblighi di protezione dei dati.

### 6.3.2 Fonti di real world data

Le fonti di RWD non sono generalmente sviluppate al fine di supportare le decisioni regolatorie e spesso tali dati non sono raccolti a scopo di analisi a livello di gruppo/popolazione. Tra le sfide più importanti poste dai RWD figurano l'assenza di una terminologia standardizzata e/o di cartelle cliniche complete, le problematiche riguardanti la condivisione di dati/la privacy e le difficoltà in termini di interoperabilità dei sistemi.

In particolare per quanto riguarda le cartelle cliniche degli animali, al momento manca una standardizzazione del metodo con cui i dati sono registrati, della caratterizzazione delle condizioni e della documentazione degli outcome. I sistemi di registrazione dei dati sanitari degli animali possono variare a seconda dello studio veterinario o persino a livello di singoli veterinari all'interno di uno stesso studio, a seconda del produttore e del tipo/della specie di animali. Al di fuori delle RCT, la completezza delle anamnesi può anche risultare problematica, in quanto i proprietari potrebbero non riferire l'outcome del trattamento o potrebbero avvalersi di più cliniche veterinarie, e gli studi veterinari hanno poco tempo e risorse a disposizione da dedicare al follow-up.

Il seguente elenco non esaustivo fornisce esempi di RWD applicabile a medicinali veterinari:

- Dati derivati da cartelle cliniche di animali conservate presso studi veterinari, aziende agricole o nell'ambito di qualsiasi forma di gestione di animali da reddito (inclusa zootecnia di precisione (Precision Livestock Farming – PLF)<sup>2</sup>)
- Dati derivati da registri di medicinali e di malattie o qualsiasi altra forma di registro in relazione ad animali da compagnia o animali da reddito
- Dati raccolti da sensori mobili, da dispositivi di rilevamento (dello stato di salute) a distanza indossati da animali<sup>3</sup>
- Dati raccolti da proprietari di animali (p. es. qualità della vita di animali da compagnia)<sup>4</sup>
- Dati di laboratori, registri di mattatoi
- Dati derivanti da diversi programmi di sorveglianza (inclusa sorveglianza delle malattie) gestiti da organizzazioni private o statali

---

<sup>2</sup> D. Berckmans, *Animal Frontiers*, 2017. <https://doi.org/10.2527/af.2017.0102>

<sup>3</sup> Griffies et al., *BMC Vet Res* 14 : 124, 2018 ; Benjamin and Yik, *Animals (Basel)*, 9(4), 2019.

<sup>4</sup> Belshaw et al., *The Veterinary Journal*, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.016>

- Dati derivanti dall'uso di una specifica classe di medicinali (p. es. antimicrobici, antiparassitari) in alcune popolazioni, al fine di ottimizzare le raccomandazioni di dosaggio (attualmente oggetto di studio solo nella medicina umana)
- Compilazione di tali dati in un database centrale
- Dati derivati dalla sorveglianza post-marketing come dati di farmacovigilanza o programmi di monitoraggio di dati relativi alla resistenza

Se si prende in considerazione l'utilizzo di RWD per generare la RWE, la qualità delle fonti di dati ha un'importanza cruciale. Per tale motivo, Swissmedic può accettare le fonti seguenti:

1. Studi osservazionali
2. Cartelle cliniche elettroniche
3. Dati delle aziende agricole relativi a fertilità o produttività (come informazione supplementare, p. es. per la sicurezza)
4. Dati sulla sorveglianza delle malattie provenienti da organizzazioni private o statali
5. Dati derivati da programmi di sorveglianza post-marketing (farmacovigilanza, monitoraggio della resistenza agli antimicrobici) di organizzazioni private o statali

L'uso di qualsiasi altra fonte di dati deve essere discusso con Swissmedic prima di presentare una domanda.

### 6.3.3 Controlli della qualità prima della presentazione di domande con RWE

Le aziende che presentano domande con RWD dovrebbero tenere in considerazione i fattori seguenti per determinare se tali dati sono appropriati per un uso regolatorio (idoneità caso per caso):

- a. **Sono disponibili le seguenti informazioni di base sulla fonte di dati?**- Metodi standardizzati di diagnosi delle malattie
  - Procedure per prescrivere o procurare medicinali veterinari per usi terapeutici e/o produttivi, incluse indicazioni, formule e posologie approvate
  - Trattamenti preferenziali per la malattia o l'indicazione in questione
  - Metodi standard per misurare le variabili di produzione, ove opportuno
  - Misura in cui tali informazioni sono raccolte nella fonte di dati proposta. Le informazioni di base possono anche comprendere un precedente uso documentato (p. es. pubblicazioni sottoposte a valutazione inter pares o linee guida sulla prassi) della fonte di RWD.
- b. **Gli animali presenti nella fonte di RWD sono rappresentativi degli animali/della classe target in questione?** È importante identificare se le fonti di dati coprono l'intera popolazione attinente allo studio nel momento in cui tali fonti devono essere utilizzate per esaminare l'ipotesi dello studio.
- c. **Gli RWD sono sufficientemente dettagliati e completi per acquisire gli elementi critici dei dati?** Gli elementi critici si riferiscono a esposizioni, covariate chiave, outcome pertinenti nell'idonea popolazione animale target e qualsiasi altro parametro importante (p. es. criteri di inclusione/esclusione, durata dell'esposizione, tempi di raggiungimento dell'outcome, ecc.) che sono attinenti al quesito (all'ipotesi) e al disegno dello studio. Quale parte di questo fattore, le aziende dovrebbero valutare se la fonte di RWD contiene gli elementi necessari ad acquisire determinate informazioni sulla formulazione del medicinale (p. es. nome del proprietario, fabbricante, numeri di lotto e/o partita, ecc.). Inoltre, se vengono utilizzate cartelle cliniche di animali come fonte di RWD, le aziende dovrebbero tenere in considerazione la continuità terapeutica, ossia se un animale riceve le cure interamente o in parte presso uno studio veterinario specifico (ovvero uso di più studi veterinari di assistenza primaria o strutture specializzate o di pronto

soccorso). Se si utilizzano cartelle cliniche di strutture veterinarie specializzate o di pronto soccorso senza collegamento alla cartella clinica presente presso lo studio veterinario primario, la quantità di dati inerenti alla profilassi, alla comorbidità e alla terapia concomitante presenti nella fonte di RWD potrebbe essere limitata. Quando si utilizzano le cartelle cliniche di animali come fonte di RWD, bisognerebbe anche tenere conto dell'uso di medicinali OTC e integratori. Inoltre, i medicinali potrebbero essere acquistati tramite canali differenti (p. es. importazione) e non registrati. Nelle cartelle cliniche degli animali o nei protocolli dovrebbe essere acquisito l'uso di medicinali OTC o integratori, qualora queste esposizioni siano attinenti al quesito dello studio. I protocolli dovrebbero descrivere in che modo vengono trattate potenziali lacune informative. Tra gli altri aspetti da considerare figurano la capacità della fonte di RWD di acquisire adeguatamente informazioni in merito all'anamnesi e alle condizioni pregresse dell'animale, nonché le informazioni di follow-up necessarie per valutare il quesito in questione. La fonte di RWD andrebbe esaminata anche per determinare se viene raccolto un numero di elementi sui dati sufficiente a tenere conto di eventuali fattori di confondimento che potrebbero avere un impatto sull'esposizione o sugli outcome in questione. Sono inclusi i fattori correttamente acquisiti nella fonte di dati proposta (fattori di confondimento misurati) e quelli non correttamente acquisiti (fattori di confondimento non misurati o misurati imperfettamente). Tra i fattori di confondimento non misurati o misurati imperfettamente in numerose fonti di dati provenienti da cartelle cliniche di animali figurano ad esempio fattori gestionali (p. es. regime alimentare o attività fisica), determinate misurazioni fisiche (p. es. condizioni corporee), risultati di test diagnostici di laboratorio e somministrazione concomitante di medicinali come OTC e integratori da parte dei proprietari degli animali.

- d. **La fonte di dati contiene un numero adeguato di animali che rappresenta gli animali/la classe target? La durata del follow-up è adeguata al fine di stabilire gli outcome di interesse basati sull'arco temporale biologicamente plausibile nel quale è previsto che si verifichi l'outcome?** Occorre fornire informazioni sulla distribuzione delle durate del follow-up per animali all'interno delle fonti di dati, in quanto la durata del follow-up può determinare se le fonti di dati selezionate sono appropriate o se sono necessari ulteriori dati di supporto per poter valutare gli outcome che richiedono lunghi periodi di follow-up.
- e. **Sono disponibili fonti di dati supplementari qualora necessario?** Se mancano informazioni essenziali in una fonte di dati, questa potrebbe non essere sufficiente per raggiungere gli obiettivi dello studio. In tal caso potrebbe essere necessario usare fonti di dati alternative, collegare fonti di dati multiple o eventualmente raccogliere informazioni aggiuntive. Il collegamento di fonti di RWD va effettuato secondo un metodo scientificamente appropriato, motivando eventuali differenze a livello di codifica e reporting tra le fonti.

## 7 Conclusioni

Le domande basate esclusivamente su RWE attualmente non vengono prese in considerazione per nuove omologazioni o, come regola generale, per modifiche all'omologazione che estendano l'uso terapeutico di un medicinale. La RWE è considerata uno strumento supplementare per supportare l'omologazione, soprattutto nell'ambito di malattie rare dove c'è grande necessità di cure. La rilevanza della RWE dipende in larga misura dalla qualità dei dati e dal contesto medico. La RWE è accettabile come evidenza di supporto quando i dati sono di qualità adeguata e viene presentata una documentazione dettagliata sulla raccolta dei dati e la conduzione dello studio.

## Bozza Documento di posizione RWD - RWE

Per scopi di sorveglianza del mercato, Swissmedic accetta la RWE per implementare o modificare misure di minimizzazione del rischio. Per tali domande, o per domande volte a modificare l'uso terapeutico di un medicamento, le domande di omologazione e di modifiche possono essere basate soltanto sulla RWE, a condizione che la qualità dei dati sia adeguata.

La RWE può essere anche impiegata per monitorare la resistenza agli antimicrobici o antiparassitari utilizzati in animali da compagnia e animali da reddito insieme ai dati sulle prescrizioni.

Swissmedic segue attivamente e da vicino gli sviluppi internazionali riguardanti l'uso normativo di RWD/RWE (p. es. FDA, EMA).

Per *nuove omologazioni* e *modifiche* che ampliano l'ambito terapeutico, si raccomanda un pre-submission meeting prima della presentazione di domande contenenti RWE.