

Prise de position de Swissmedic concernant l'utilisation de preuves concrètes (real world evidence)

Version: 3.0

Date de validité: 01.04.2025

Sommaire

1	Abréviations	2
2	Objet	2
3	DVR et PC : définitions	2
4	Contexte	3
5	Bases légales	4
6	Considérations réglementaires	5
6.1	Considérations générales	5
6.2	Demandes	5
6.3	Exigences concernant la qualité des PC.....	6
7	Conclusions	7
	Annexe : Autres directives applicables à l'examen des demandes	9

1 Abréviations

BPC	Bonnes pratiques cliniques
DVR	Données de vie réelle (<i>real-world data</i> , RWD, en anglais)
ECR	Essai contrôlé randomisé
ICH	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (RS 812.21)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (RS 812.212.22)
PC	Preuves concrètes (<i>real-world evidence</i> , RWE, en anglais)

2 Objet

L'objectif de la présente prise de position de Swissmedic est de fournir des orientations sur les bases légales, les principes réglementaires et les données exigées dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché s'appuyant sur des preuves concrètes (PC).

3 DVR et PC : définitions

Par données de vie réelle (DVR), Swissmedic entend toutes les données à l'exception de celles collectées dans le cadre d'essais cliniques menés conformément aux bonnes pratiques cliniques

(BPC) du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). Cela peut inclure – sans s'y limiter – des registres, des études observationnelles, des dossiers médicaux électroniques, des demandes de remboursement des frais médicaux, des données de facturation et des données générées par les patients (lors de l'utilisation d'appareils mobiles ou d'objets personnels connectés, p. ex.). Les preuves concrètes (PC) se définissent comme des informations tirées d'analyses de DVR.

4 Contexte

Vu l'évolution rapide du domaine pharmaceutique au cours des dernières décennies, les principes en vigueur au XX^e siècle pour générer des données probantes concernant les médicaments ne sont plus systématiquement applicables aux médicaments du XXI^e siècle. Par le passé, la plupart des médicaments (les statines, p. ex.) étaient destinés à un large groupe de patients, avec une seule et même cible pharmacologique. Les preuves présentées à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché étaient tirées de vastes essais contrôlés randomisés (ECR) et les résultats pouvaient être extrapolés à des sous-populations, notamment à des groupes à haut ou faible risque.

Les développements récents montrent *a contrario* que la population visée est désormais plus hétérogène, avec des cibles spécifiques en fonction des mutations considérées. Dans un tel contexte, il s'avère complexe d'extrapoler des informations relatives à l'efficacité d'une sous-population à l'autre, car les sous-populations peuvent être sensiblement différentes.

Dès lors qu'on s'oriente vers une médecine plus personnalisée et les maladies rares, la taille de l'échantillon de la population cible potentielle se réduit et la réalisation d'ECR dotés d'une puissance statistique suffisante devient donc difficile. De telles études restent toutefois la référence pour la prise de décisions réglementaires et devraient être menées lorsque c'est possible.

Néanmoins, face à « l'orphanisation » croissante constatée dans certains domaines médicaux, avec la faible incidence des maladies traitées qu'elle implique, il pourrait être intéressant d'avoir recours à des DVR/PC lorsque la conduite d'ECR dotés d'une puissance statistique suffisante est impossible ou contraire à l'éthique. De même, l'utilisation de PC pourrait offrir un éclairage sur certains aspects thérapeutiques de l'emploi de médicaments au sein de populations sous-représentées et vulnérables.

De plus, il s'est avéré que les DVR/PC pouvaient être utiles aux autorités en charge des autorisations de mise sur le marché pour la prise de décisions dans des contextes caractérisés par des événements rares (essais vaccinaux, p. ex.), mais aussi pour l'optimisation de schémas thérapeutiques autorisés (emploi de vastes registres sur le diabète, p. ex.) ou l'extension d'indications ainsi que pour l'interprétation de signaux de sécurité.

Toutefois, l'emploi de DVR pour produire des PC pose toujours un certain nombre de difficultés scientifiques et réglementaires qu'il convient de résoudre. Citons notamment le problème de l'obtention de données sources complètes et le risque d'un biais de sélection. Il se peut ainsi que les

critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques ne soient pas toujours disponibles ou appréciés de manière comparable dans la vie réelle. Les méthodes statistiques utilisées pour ajuster des paramètres, notamment des caractéristiques initiales déséquilibrées, reposent souvent sur des hypothèses subjectives s'agissant des facteurs pertinents. L'interprétabilité des PC peut être compromise par des facteurs de confusion inconnus. De plus, l'analyse répétée (partielle) des mêmes DVR s'accompagne d'un risque de manipulation non intentionnelle du résultat.

5 Bases légales

À la connaissance de Swissmedic, il n'existe à ce jour aucune base légale, que ce soit en Suisse ou à l'étranger, pour l'intégration de PC dans le cadre de la procédure d'autorisation de produits thérapeutiques. Selon la législation suisse applicable, la documentation des demandes d'autorisation de mise sur le marché doit notamment comprendre les résultats des essais cliniques (art. 11, al. 2, let. a, ch. 2 LPTh). Swissmedic précise ces documents (art. 11, al. 4 LPTh). Selon l'art. 5, al. 1 de l'ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd), la documentation sur les essais cliniques doit permettre de démontrer que les essais sur l'homme ont été effectués selon les règles reconnues des bonnes pratiques des essais cliniques (BPC de l'ICH).

L'utilisation de DVR, y compris de systèmes algorithmiques, pour fournir des PC s'accompagne de nouveaux défis dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, notamment en termes de détectabilité et de traçabilité, de discrimination, de manipulation, de fiabilité, de confidentialité et de sécurité des données ainsi que de consentement. Même si la législation actuelle n'établit pas de normes pour l'évaluation de la qualité ni de cadre réglementaire cohérent pour les travaux de recherche avec des PC, la documentation des PC doit satisfaire aux exigences définies dans la législation relative aux produits thérapeutiques, à la recherche sur l'être humain et à la protection des données. L'utilisation de PC implique des risques dans le domaine de la protection des données (qualité des données personnelles en cas d'anonymisation ou de pseudonymisation, droits des personnes concernées, accès non autorisé, proportionnalité, etc.). Il est donc exigé de démontrer de manière complète et compréhensible que les dispositions relatives à la recherche sur l'être humain et à la protection des données concernées par les PC, y compris la jurisprudence, sont respectées.

L'expérience supplémentaire acquise en la matière montrera si de nouvelles normes permettant d'harmoniser le recours aux PC dans le processus d'évaluation des médicaments sont requises d'un point de vue réglementaire – et lesquelles, le cas échéant.

6 Considérations réglementaires

6.1 Considérations générales

Sur la base du cadre juridique actuel, Swissmedic accepte les PC comme des preuves supplémentaires qui viennent étayer des données issues d'essais cliniques menés selon les BPC de l'ICH.

Les demandes soumises doivent être conformes à l'état actuel de la science et de la technique. C'est pourquoi Swissmedic soutient autant que possible les nouvelles technologies et approches scientifiques dans le secteur des produits thérapeutiques. Compte tenu des incertitudes liées à l'utilisation de PC et de la législation actuelle s'agissant de la documentation clinique acceptable, mais aussi du fait du dynamisme marqué de l'environnement de développement, l'utilisation appropriée de PC doit être examinée avec Swissmedic dans le cadre d'un *pre-submission meeting* organisé avant le dépôt de la demande.

6.2 Demandes

Lorsqu'une demande contient des PC, la soumission de telles preuves doit être justifiée de manière synthétique dans la lettre d'accompagnement et détaillée dans le dossier. Les PC doivent faire l'objet d'une analyse critique face à l'ensemble des éléments probants disponibles. Les études ou les analyses fondées sur des DVR doivent être énumérées et les sources des DVR doivent être décrites en détail et reliées aux sections pertinentes du dossier eCTD.

S'agissant des *demandes de nouvelle autorisation de mise sur le marché* ou de *modifications* impliquant une extension du champ thérapeutique d'un médicament, Swissmedic accepte des PC en complément de données issues d'essais cliniques – par exemple, le recours méthodique à des groupes témoins adéquats en ce qui concerne la qualité, la taille et la période temporelle afin d'obtenir des DVR qui permettront de mettre en contexte et d'étayer des preuves obtenues lors d'essais cliniques concernant l'efficacité et la sécurité d'un médicament spécifique. Les demandes de nouvelle autorisation uniquement fondées sur des PC ne sont pas acceptables à ce jour puisqu'aucun cadre juridique, scientifique et réglementaire n'est encore fixé. La fourniture de données tirées d'essais cliniques appropriés constitue toujours une exigence minimale, car une telle démarche permet l'application d'un nouveau principe thérapeutique dans un contexte contrôlé conforme aux BPC de l'ICH, même en l'absence de groupe témoin. Cette règle générale vaut aussi pour les demandes de modifications impliquant une extension du champ thérapeutique. Toute exception doit être examinée avec Swissmedic avant le dépôt réglementaire de la demande.

S'agissant de la *surveillance après la mise sur le marché*, Swissmedic accepte la présentation de PC pour la mise en œuvre ou la modification de mesures de réduction des risques. La demande d'autorisation peut ainsi être uniquement basée sur des PC dès lors qu'il s'agit d'ajouter de nouvelles

informations relatives à l'efficacité ou à la sécurité dans l'*information professionnelle* ou de revendiquer, après la mise sur le marché, d'autres changements dans ce document qui modifient le champ thérapeutique du médicament.

Il est possible d'avoir recours aux dossiers médicaux électroniques et à des données de registres comme sources supplémentaires pour détecter des signaux et évaluer les mesures de réduction des risques. De même, les procédures de détection et de validation des signaux ainsi que les rapports de sécurité standard peuvent aussi comprendre des PC.

En plus des sources susmentionnées, la pharmacovigilance peut être fondée sur des données tirées des réseaux sociaux et d'applications dédiées à la santé qui sont destinées aux patients. Même si ces données sont faciles d'accès, les réseaux sociaux posent, par nature, différentes difficultés lorsqu'il s'agit d'en extraire des signaux en rapport avec les mesures de réduction des risques. Au vu des évolutions actuelles dans le domaine des appareils mobiles et des objets personnels connectés, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché devraient néanmoins être en mesure d'extraire des données appropriées pour la pharmacovigilance. Dans le cas de ces données, la difficulté est toutefois d'appliquer des méthodes statistiques qui contribuent à éviter les mauvaises interprétations et les conclusions erronées en ce qui concerne les mesures thérapeutiques prises.

Par ailleurs, les prescriptions motivées par des aspects comme les comorbidités ou des questions liées aux assurances sont susceptibles d'avoir un impact sur les données enregistrées. De tels facteurs doivent être pris en considération lors de l'utilisation des données pour la pharmacovigilance. Dans ces conditions, des études/informations complémentaires pourraient se révéler nécessaires pour mettre en œuvre des suggestions en rapport avec la sécurité.

6.3 Exigences concernant la qualité des PC

Lors de l'utilisation de DVR pour générer des PC, la qualité des sources des données et l'application d'une approche méthodologique adéquate sont essentielles pour obtenir des niveaux de preuve appropriés pour étayer la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Compte tenu des différentes incertitudes liées à l'utilisation de DVR/PC, il est particulièrement important de fournir des descriptions et des explications détaillées de la méthodologie et des statistiques utilisées, qui doivent être prédéfinies dans un protocole d'étude. Lorsque le requérant prévoit de s'appuyer sur des PC, il doit s'acquitter des tâches suivantes :

- définition de la ou des questions auxquelles doivent répondre les travaux de recherche et des objectifs à atteindre, y compris justification et adéquation des mesures des résultats, de préférence sur la base des paramètres à estimer (« *estimand framework* » ; ligne directrice E9 (R1) de l'ICH) ;

- description et justification du schéma de recherche / d'étude, y compris discussion des points forts et des points faibles de ce dernier ;
- fourniture d'informations détaillées sur les sources pertinentes de DVR, y compris sur les normes relatives aux données appliquées, les systèmes de codification, la traçabilité, les procédures de contrôle de la qualité et le mode de collecte des données (collecte prospective ou rétrospective) ;
- définition de la population étudiée sur la base de critères d'inclusion et d'exclusion, y compris discussion de la possibilité de généralisation ;
- élaboration d'un plan d'analyse statistique avec considérations sur la taille de l'échantillon, description détaillée des critères d'évaluation principaux et secondaires, méthodes statistiques, analyses de sensibilité et de sous-groupes prévues ;
- établissement de calendriers / définition des étapes clés, notamment approbation / dérogation accordée par les commissions d'éthique, capture des données (date de début et de fin), date(s) limite(s) prévue(s) pour les données, gel de la base de données, rapports prévus (intermédiaires / final) ;
- discussion des limites anticipées, des défis à relever et des biais potentiels ;
- déclaration des modifications et des déviations du protocole.

En plus des points essentiels susmentionnés, la conformité à la législation et aux réglementations nationales et internationales, aux lignes directrices de l'ICH et aux normes éthiques, légales et réglementaires doit être garantie.

La mise en place de consentements appropriés et l'application de techniques d'anonymisation / de dépersonnalisation des données adéquates sont requises pour garantir le respect des exigences en matière de confidentialité des données et doivent être confirmées à Swissmedic par écrit.

7 Conclusions

Les demandes exclusivement fondées sur des PC ne sont à ce jour pas admises pour une nouvelle autorisation de mise sur le marché ou, d'une manière générale, pour toute modification d'une autorisation qui implique une extension du champ thérapeutique d'un médicament. Les PC sont considérées comme un outil supplémentaire pour appuyer une demande d'autorisation de mise sur le marché, en particulier dans le contexte de maladies rares où le besoin médical est important. La pertinence des PC dépend dans une grande mesure de la qualité des données et du contexte médical. Les PC peuvent être acceptées comme preuves complémentaires dès lors que des données d'une qualité convenable et une documentation détaillée concernant la collecte des données et la conduite des études est présentée.

À des fins de surveillance du marché, Swissmedic accepte des PC pour la mise en œuvre ou la modification de mesures de réduction des risques. Pour ces demandes ou pour les demandes modifiant le champ thérapeutique d'un médicament, les demandes d'autorisation de mise sur le marché et de modifications peuvent être uniquement basées sur des PC, à condition que la qualité des données soit appropriée.

Swissmedic suit activement et attentivement les évolutions à l'échelle internationale en matière de réglementation et d'utilisation de DVR/PC (système sentinelle de la FDA ou réseau DARWIN dans l'Union européenne, p. ex.) et entretient un dialogue continu avec ses partenaires au sein du consortium Access et avec d'autres autorités réglementaires afin de continuer d'évaluer le recours potentiel aux DVR/PC pour la prise de décisions réglementaires.

Pour les *demandes de nouvelle autorisation de mise sur le marché* ou de *modifications* impliquant une extension du champ thérapeutique, il est recommandé d'organiser un *pre-submission meeting* avant le dépôt de toute demande contenant des PC.

Annexe : Autres directives applicables à l'examen des demandes

Dans le cadre de la présente ligne directrice, Swissmedic fonde principalement son examen de la documentation des demandes sur les directives et publications de l'ICH, de l'Agence européenne des médicaments (EMA), de la Food and Drug Administration (FDA) américaine, du Consortium Access et de l'ICMRA qui reflètent l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques. Les renvois à des versions données des directives internationales dans le droit fédéral demeurent réservés. La liste suivante donne un aperçu des directives et publications internationales pertinentes. Elle n'est pas exhaustive et est mise à jour périodiquement.

ICH

Lignes directrices mises en œuvre (étape 5)

- E6 Good Clinical Practice
- E8 General Considerations for Clinical Studies
- E9 Statistical Principles for Clinical Trials
- E9(R1) Addendum: Statistical Principles for Clinical Trials
- E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials
- E19 A selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-approval or post-approval clinical trials

Projets

- M14 General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines
- Reflection Paper «Pursuing Opportunities for Harmonisation in Using Real-World Data to Generate Real-World Evidence, with a focus on Effectiveness of Medicines»

EMA

- Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies (juin 2017)
- Guideline on registry-based studies (octobre 2021)
- Data quality framework for EU medicines regulation (octobre 2023)
- Metadata list describing real-world data sources and studies (février 2024)
- Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation (projet, avril 2023)
- Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence (projet, avril 2024)

FDA

- Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (août 2023)
- Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (décembre 2023)
- Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (juillet 2024)

- Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products (projet, février 2023)
- Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics (projet, mars 2023)
- Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological Products (projet, mars 2024)
- Autres [directives de la FDA relatives aux preuves concrètes](#)

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
3.0	Insertion de l'annexe : liste des directives reflétant l'état de la science et de la technique	dts
2.0	Nouveau layout, pas de modification au niveau du contenu	dts
1.0	Première version	dts