

Linea guida

Documento di posizione di Swissmedic sull'uso della real world evidence

Versione: 3.0

Valida dal: 01.04.2025

Documento di posizione di Swissmedic sull'uso della real world evidence

Sommario

1	Abbreviazioni	2
2	Obiettivo	2
3	Definizione di RWD e RWE	2
4	Premesse	3
5	Quadro normativo	4
6	Considerazioni di carattere regolatorio	4
6.1	Considerazioni di carattere generale	4
6.2	Domande.....	5
6.3	Requisiti concernenti la qualità della RWE.....	6
7	Conclusioni	7
	Allegato: Altre direttive per la valutazione	8

1 Abbreviazioni

GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
RCT	Randomised Controlled Trial
RWD	Real World Data
RWE	Real World Evidence
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (RS 812.21)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (RS 812.212.22)

2 Obiettivo

Con il presente documento di posizione Swissmedic intende fornire una guida relativa alla base legale, 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) tutti i dati diversi da quelli raccolti mediante una sperimentazione clinica condotta secondo le linee guida GCP ICH. Essi possono includere – ma non

sono limitati a – registri, studi osservazionali, cartelle cliniche elettroniche, richieste di rimborso medico, dati di fatturazione e dati generati dal paziente (p.es. usando dispositivi mobili/indossabili). 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 farmaci del 21° secolo. In passato la maggior parte dei medicinali (p.es. le statine) era concepita per una vasta popolazione di pazienti e l'azione del medicamento aveva lo stesso target farmacologico. Le evidenze a supporto di una domanda di omologazione erano fornite da ampie sperimentazioni randomizzate e controllate (RCT, randomised controlled trials) e i risultati si potevano estrapolare da sottopopolazioni quali gruppi a basso o ad alto rischio.

Invece, gli sviluppi recenti indicano un aumento dell'eterogeneità della popolazione target, con target mutazione-specifici. In tale situazione, estrapolare informazioni sull'efficacia da una sottopopolazione all'altra è problematico, in quanto le sottopopolazioni possono differire notevolmente.

Con la focalizzazione su una medicina più personalizzata e sulle malattie rare, 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.

Tuttavia, la crescente «orfanizzazione» di alcuni ambiti medici con incidenza delle malattie proporzionalmente bassa significa che l'uso di RWD/RWE può essere 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 vulnerabili e sottorappresentate.

Inoltre, gli RWD e la RWE si sono dimostrati utili per supportare le decisioni regolatorie in ambiti con eventi rari (p.es. sperimentazioni cliniche sui vaccini), per l'ottimizzazione di regimi terapeutici approvati (p.es. uso di ampi registri nel diabete), per l'estensione delle indicazioni 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 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 LATer). Swissmedic descrive questi documenti maggiormente nel dettaglio (art. 11 cpv. 4 LATer). Ai sensi dell'art. 5 cpv. 1 dell'ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (OOMed), la documentazione sulle sperimentazioni cliniche deve provare che gli esami sulle persone sono stati effettuati conformemente alle norme riconosciute della Buona prassi delle sperimentazioni cliniche (GCP ICH).

L'uso di RWD, sistemi algoritmici inclusi, 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, la ricerca sull'essere umano 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 (qualità dei dati personali in caso di anonimizzazione/pseudonimizzazione, diritti degli interessati, accesso non autorizzato, proporzionalità ecc.). È richiesta una dimostrazione completa e comprensibile del rispetto delle disposizioni relative alla ricerca sull'essere umano e alla protezione dei dati interessate dalla RWE, compresa l'attuale giurisprudenza.

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 valutazione dei medicinali.

6 Considerazioni di carattere regolatorio

6.1 Considerazioni di carattere generale

Sulla base dell'attuale quadro normativo, Swissmedic accetta la RWE come evidenza a supporto dei dati forniti dalle sperimentazioni cliniche condotte secondo le linee guida GCP ICH.

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 uno 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 dovrebbero essere descritte nel dettaglio e collegate con riferimenti alle sezioni eCTD 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 ICH 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.

Le cartelle informatizzate e i dati dei registri possono essere usati come ulteriore fonte di rilevazione di segnali e per la valutazione di misure di minimizzazione del rischio. Di conseguenza, la rilevazione e la validazione di segnali, così come le notifiche di sicurezza standard, possono anche includere la RWE.

Oltre alle fonti sopra citate, nell'ambito della farmacovigilanza si possono utilizzare i dati dai social media e dalle applicazioni mobili per il monitoraggio della salute dei pazienti. Sebbene i dati siano facilmente accessibili, la natura dei social media pone diverse sfide all'estrazione di segnali legati alle misure di minimizzazione del rischio.

Tuttavia, gli attuali sviluppi nel campo dei dispositivi mobili/indossabili possono consentire ai titolari dell'omologazione di estrarre dati validi per scopi di farmacovigilanza. La difficoltà con questi dati

risiede nell'applicare metodi statistici che aiutino a evitare interpretazioni inesatte e conclusioni errate relativamente alle misure terapeutiche.

Inoltre, la documentazione può essere influenzata da decisioni di prescrizione focalizzate su comorbidità, assicurazione ecc. Tali fattori devono essere presi in considerazione quando si utilizzano questi dati per scopi di farmacovigilanza. In queste circostanze possono essere necessari ulteriori studi/informazioni per implementare suggerimenti nel contesto della sicurezza.

6.3 Requisiti concernenti la qualità della RWE

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 rationale e appropriatezza delle misure di outcome e preferibilmente usando l'*estimand framework* (ICH E9[R1])
- Descrizione e giustificazione del disegno di ricerca/studio, compresa una discussione dei punti di forza e di debolezza
- 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 (prospettico 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 nazionali e internazionali, delle linee guida ICH e delle norme etiche, legali e regolatorie.

Appropriati consensi e tecniche di anonimizzazione/deidentificazione dei dati sono necessari per garantire il rispetto dei requisiti di protezione dei dati e deve esserne data conferma a Swissmedic per iscritto.

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 medicamento. 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.

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.

Swissmedic segue attivamente e da vicino gli sviluppi internazionali riguardanti la regolamentazione e l'utilizzo di RWD/RWE (p.es. FDA Sentinel System, DARWIN EU) ed è costantemente in dialogo con i partner Access e altre autorità regolatorie per valutare ulteriormente il potenziale impiego di RWD/RWE nelle decisioni regolatorie.

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

Allegato: Altre direttive per la valutazione

Nella valutazione dei documenti della domanda nell'ambito della presente linea guida, come base di valutazione Swissmedic osserva principalmente le direttive e le pubblicazioni dell'ICH, dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), dell'agenzia statunitense FDA, del Consorzio Access e dell'ICMRA, intese come stato attuale della scienza e della tecnica. Sono fatti salvi eventuali riferimenti del diritto federale a determinate versioni di direttive internazionali.

Il seguente elenco fornisce una panoramica delle direttive e delle pubblicazioni internazionali pertinenti. L'elenco non è esaustivo e viene aggiornato periodicamente.

ICH

Implementato (fase 5)

- E6 Good Clinical Practice
- E8 General Considerations for Clinical Studies
- E9 Statistical Principles for Clinical Trials
- E9(R1) Appendice: 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

Bozze

- M14 General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines
- Reflection Paper on "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 (giugno 2017)
- Guideline on registry-based studies (ottobre 2021)
- Data quality framework for EU medicines regulation (ottobre 2023)
- Metadata list describing real-world data sources and studies (febbraio 2024)
- Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation (bozza, aprile 2023)
- Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence (bozza, aprile 2024)

FDA

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

- Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products (bozza, febbraio 2023)
- Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics (bozza, marzo 2023)
- Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological Products (bozza, marzo 2024)
- Altre [Direttive RWE della FDA](#)

Cronistoria delle modifiche

Versione:	Modifica	sig
3.0	Ricezione dell'allegato: Elenco delle direttive intese come stato della scienza e della tecnica.	dts
2.0	Nuovo layout, nessuna modifica al contenuto.	dts
1.0	Creazione versione iniziale	dts