



# Real World data e real world evidence: il ruolo per la governance dell'assistenza sanitaria

SIFO Campania  
Napoli, 28 marzo 2018

**Marcello Persico,  
Direttore  
UOC Medicina Interna ed Epatologia  
Azienda Ospedaliera San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona  
Università di Salerno**



- **lo studio clinico controllato (RCT)** rimane lo strumento di ricerca più potente per verificare la reale efficacia di un trattamento;
- **tuttavia i risultati dell’RCT si riferiscono ad una popolazione selezionata (criteri di esclusione) con la esclusione delle comorbidità e delle patologie concomitanti, per un periodo di trattamento e di osservazione definito e limitato nel tempo**
- **dopo l’autorizzazione all’immissione in commercio e la rimborsabilità da parte delle Agenzie Regolatorie, il farmaco nella normale pratica clinica (Real world) viene impiegato su pazienti diversi da quelli arruolati nelle RCT, in quanto affetti da comorbidità e polipatologie, per una diversa durata di trattamento e con differenti variabili del contesto assistenziale ed organizzativo che differenzia profondamente l’RCT dalla pratica clinica corrente**



Tutti questi elementi pongono il problema della reale trasferibilità e attribuibilità dei risultati degli RCT alla popolazione trattata nella normale pratica clinica.

Risulta evidente e ampiamente documentato in letteratura che le diverse condizioni di impiego nel “Real world” possono generare un profilo di efficacia e di tollerabilità che può risultare completamente diverso da quello originato dagli RCT.

**Pertanto l’RCT è in grado di dimostrare l’efficacia di un nuovo trattamento in condizioni controllate ma l’effectiveness va definita nelle condizioni reali di utilizzo e quindi nel Real world.**



Più nello specifico, quando l'enfasi va alle segnalazioni spontanee, prevale il riferimento alla farmacovigilanza;

se ci si concentra sugli studi osservazionali il riferimento va alla farmacoepidemiologia;

e se poi al centro dell'attenzione c'è la descrizione dell'uso dei farmaci si parla di farmacoutilizzazione.



## RCT-RWE-Value

perché può diventare problematico il riferimento a *real word data* e RWE negli studi sui farmaci?

Secondo la definizione proposta dalla International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), queste espressioni si riferiscono a “...*data used for decision-making that are not collected in conventional RCTs*”



In ragione di ciò, risulta evidente che l'approvazione di un farmaco da parte della FDA e dell'EMA avrà sempre di più in futuro la caratteristica di una **“conditional approval”**

**solo la RWE originata dagli studi osservazionali post-approval potrà verificare la reale efficacia e quindi portare alla ridefinizione nel tempo delle condizioni di accesso, di prezzo e di rimborsabilità dei nuovi trattamenti.**

**RCT-RWE-Value Based Pricing sono da considerare parte integrante dello stesso processo di sviluppo di un farmaco o di una nuova tecnologia, per poter governare le sfide derivanti dalla complessità delle nuove terapie, dai prezzi molto elevati e dalla necessità per i sistemi sanitari di assicurare l'equilibrio economico**



L'utilizzo dei dati raccolti nella pratica clinica è un'opportunità per acquisire nuove informazioni sui farmaci:

per migliorare le conoscenze sul profilo di sicurezza e

per acquisire informazioni aggiuntive sui sottogruppi di popolazione poco studiati nelle sperimentazioni cliniche.

**Non deve invece diventare un'alternativa a un processo di registrazione rigoroso, poiché non ci sarebbe alcun vantaggio né per i pazienti né per i servizi sanitari.**



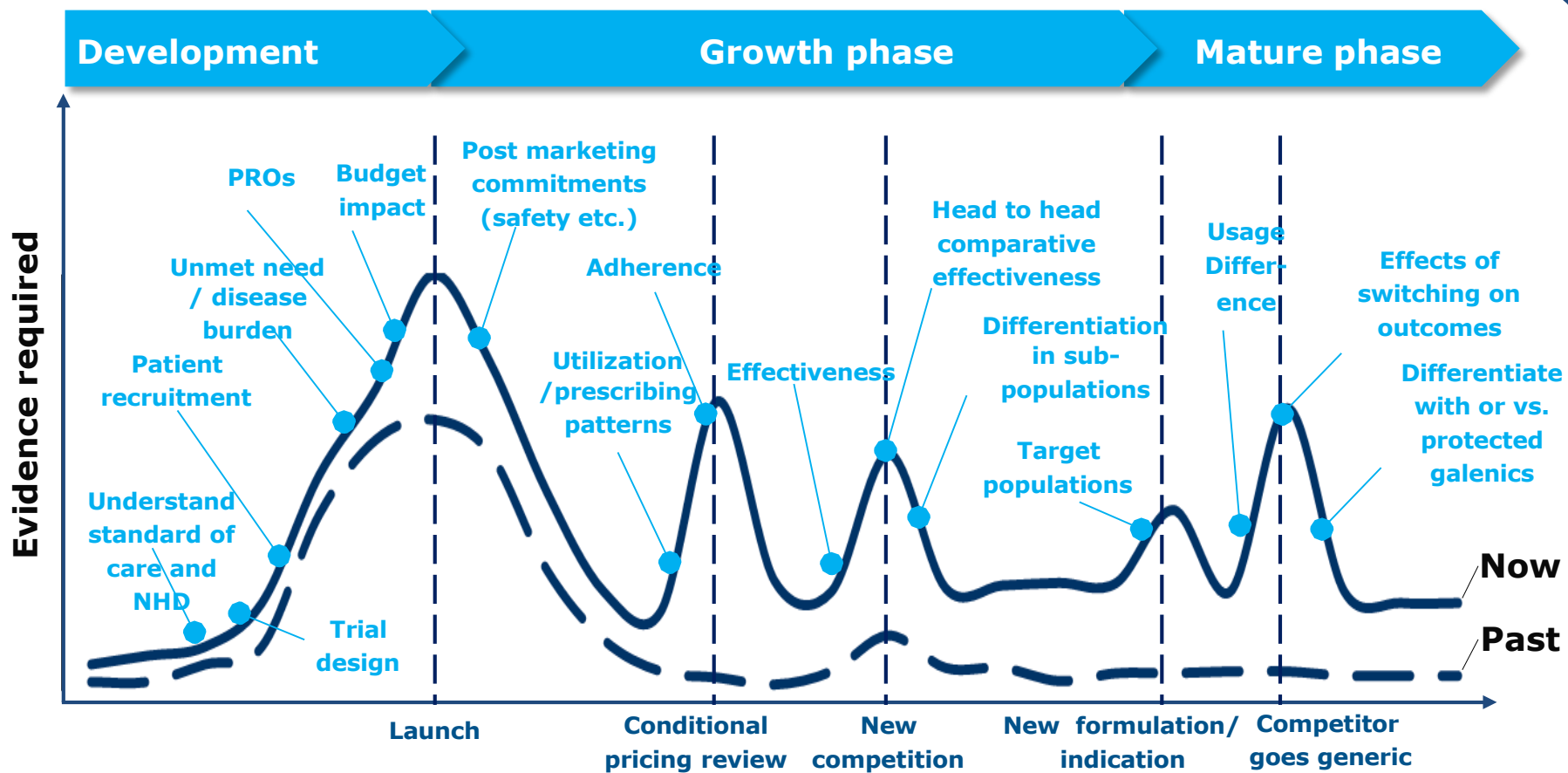
- **Which data and When?**
- **Opportunities for real world data**
- **Patient Registries Initiative**
- **Conclusions**



# RWE - What are the Opportunities across the product life cycle?



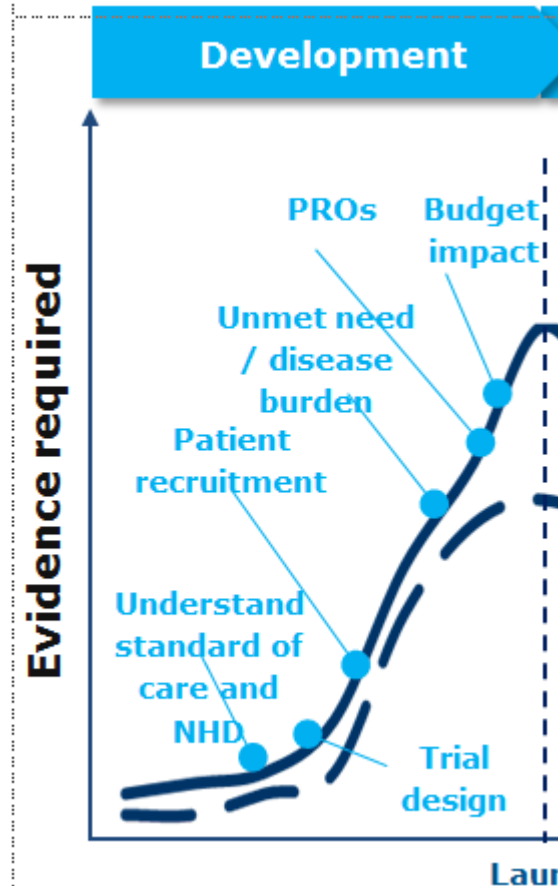
EUROPEAN MEDICINES AGENCY

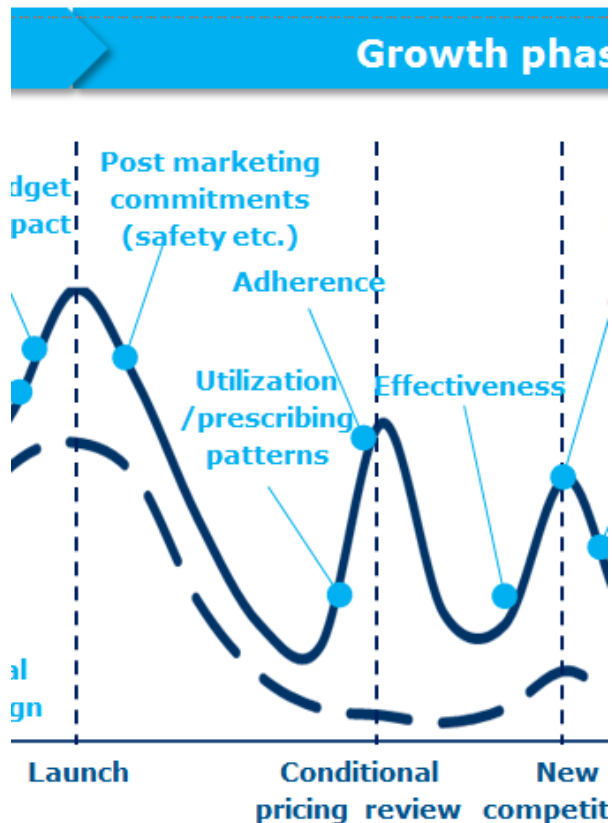




## Medicines Development

- Population-based databases to characterize frequency and distribution of disease
- Identify the population to be treated
- Identify whether the disease effects high risk populations e.g. paediatrics
- Identify unmet medical need
- Identifying prevalence of disease (orphan medicines)
- Current standard of care
- Clinical trial recruitment
- Real World clinical trials

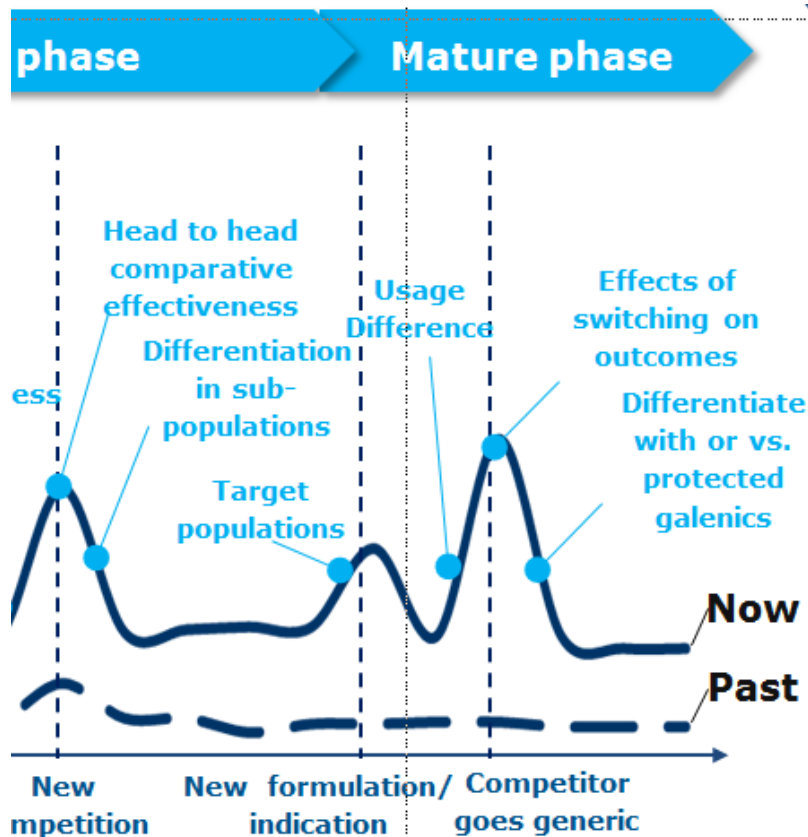




## At and Following Authorisation

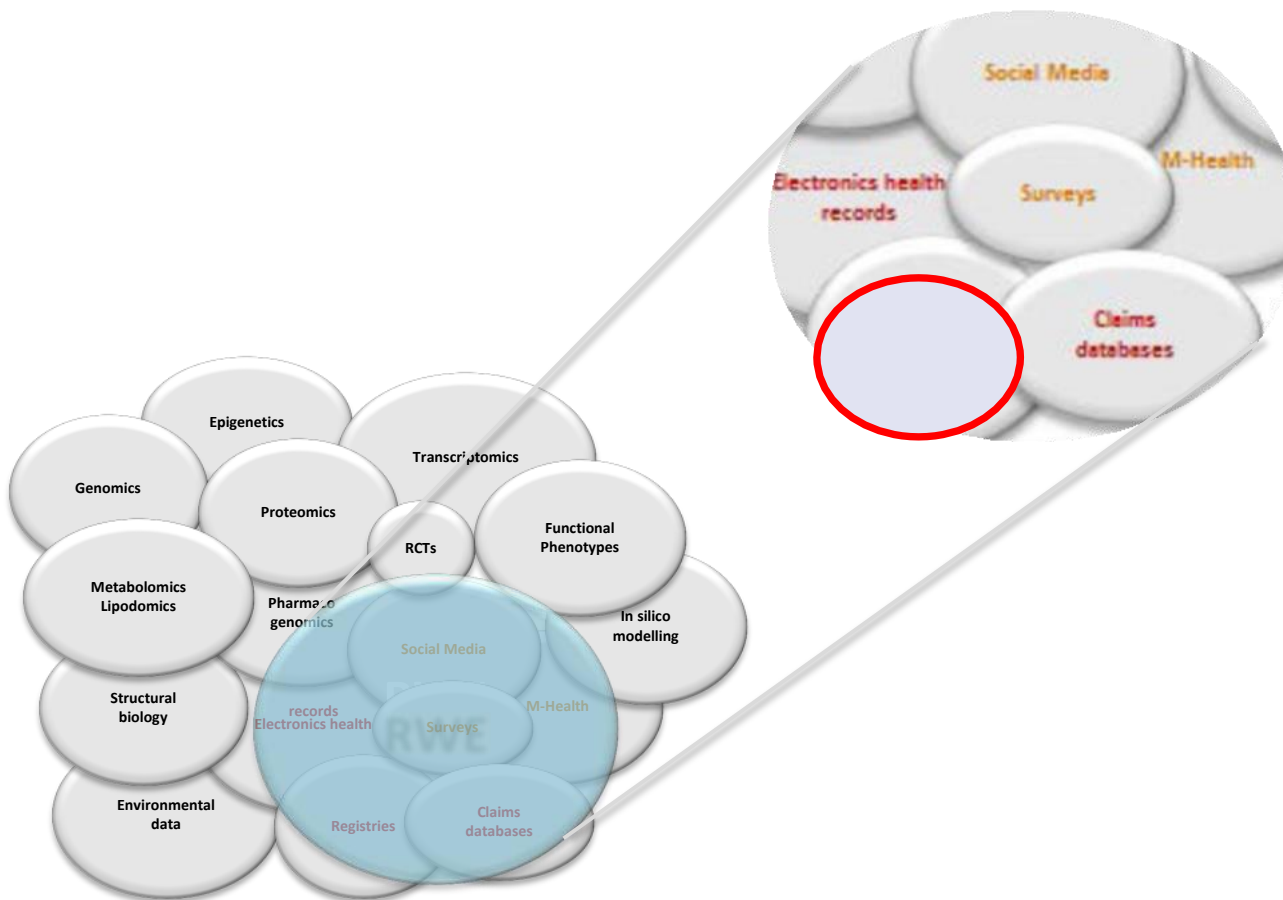
- The EU Risk Management Plan is key to driving proactivity and promoting better targetted studies
  - Safety Specification – important known and potential risks + missing information
  - Pharmacovigilance Plan – routine PhV + additional studies
  - +/- Risk Minimisation Plan – including effectiveness measures
- Future – Benefit risk management plans

## Post-authorisation safety



- The entire evidence hierarchy
- Detecting signals (new or changing safety issues)
- Confirming signals e.g: observed vs. expected; impact / burden
- Continuous safety monitoring in real world
- Formal association studies in case control, cohort, etc
- Assessing rare, delayed or chronic exposure adverse reactions
- Effectiveness studies
- Health outcome and HTA studies

# Data – Which data and when?



## **Multiple:**

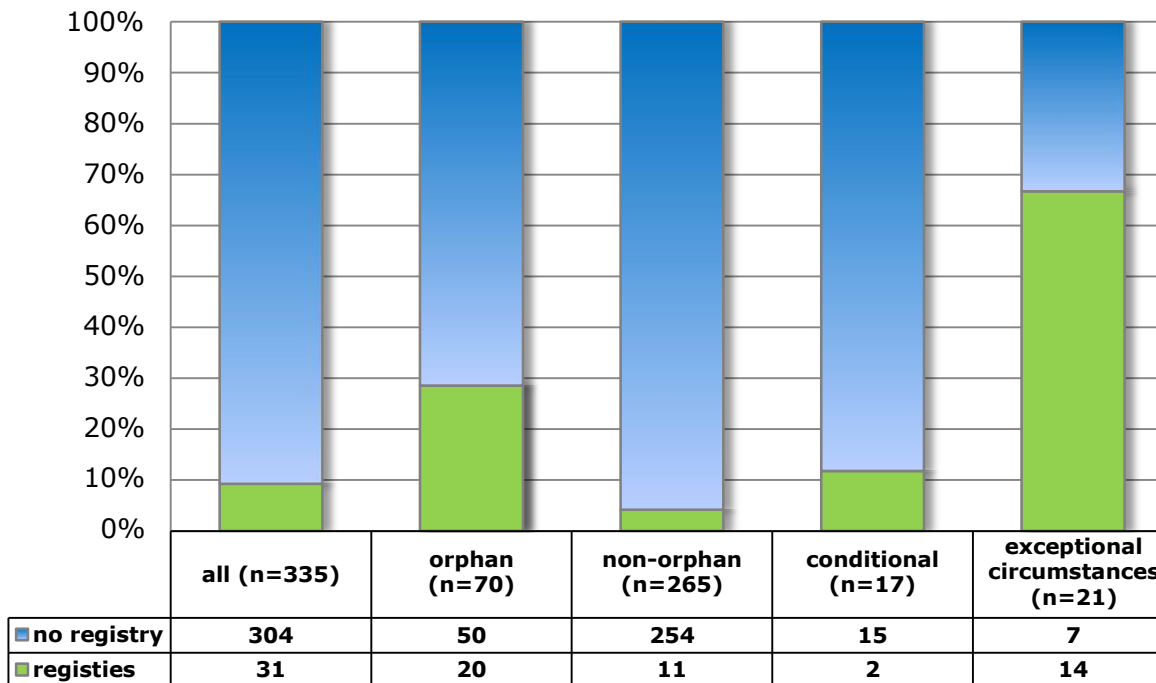
- **Describe natural history of a disease**
- **Determine clinical effectiveness of healthcare products / services**
- **Measure / monitor safety / harm**
- **Measure quality of care**

**All may inform research and medicines approval & monitoring**

## Registry Analysis 2005-2013:



**Determined number of registries imposed as an obligation at the time of authorisation from 2005-2013**



**Results**



## Registries characteristics

Registries characteristics	N	%
Disease registry	11	35%
Product registry	20	65%
New registry	24	77%
Existing registry	6	19%
Both (combination of new and existing)	1	3%



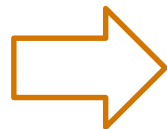
**Results**



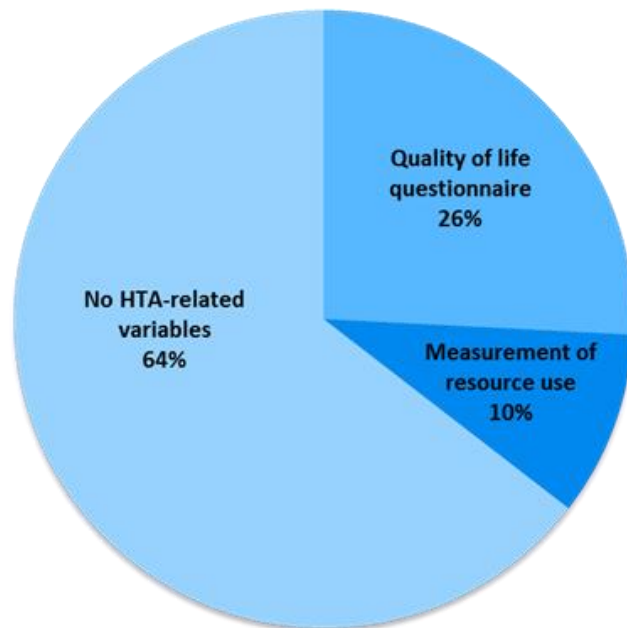
**Registry objectives**

<b>Primary objectives</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Safety</b>	<b>22</b>	<b>71%</b>
<b>Effectiveness/efficacy</b>	<b>3</b>	<b>10%</b>
<b>Safety in pregnancy</b>	<b>3</b>	<b>10%</b>
<b>Other</b>	<b>3</b>	<b>10%</b>
<b>Secondary objective effectiveness/efficacy</b>	<b>12</b>	<b>39%</b>

## Results



## Collection of HTA-related variables in registry

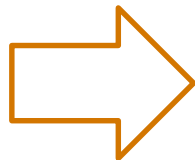


Health  
Technology  
Assessment

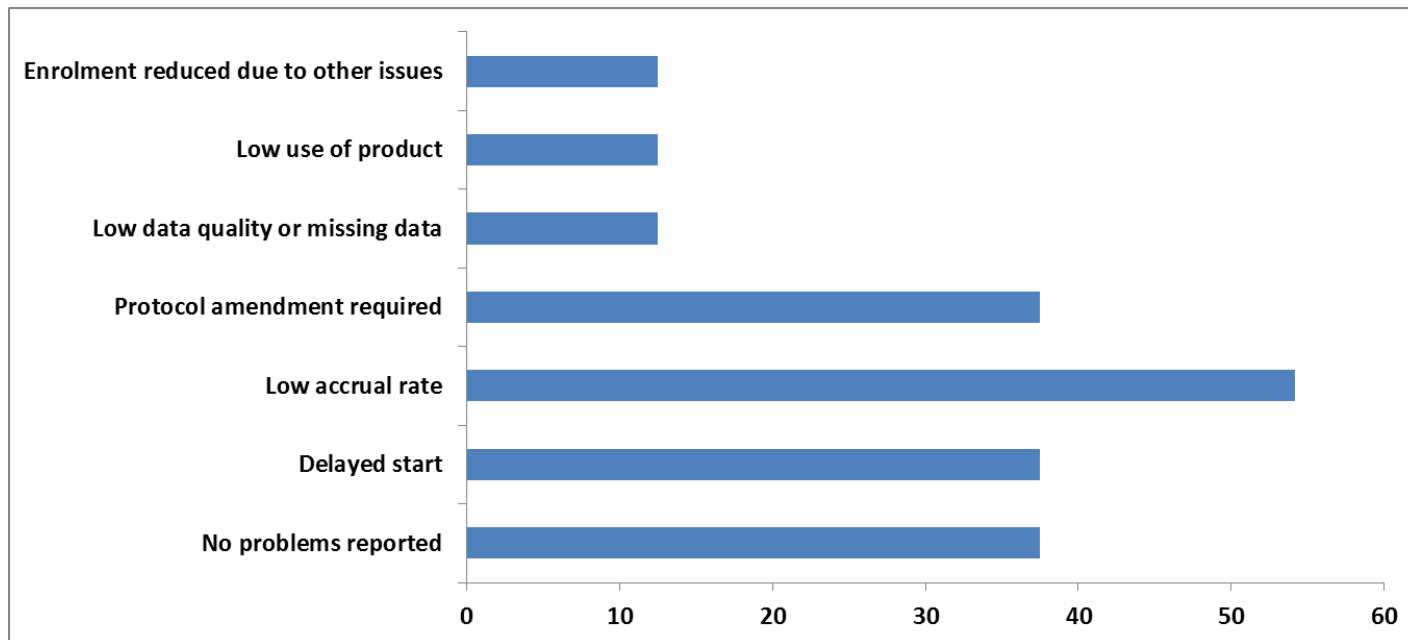
Implicazioni :

medico/sociali  
Economiche  
Organizzative  
Efficacia  
Sicurezza  
Costi  
impatto

## Results

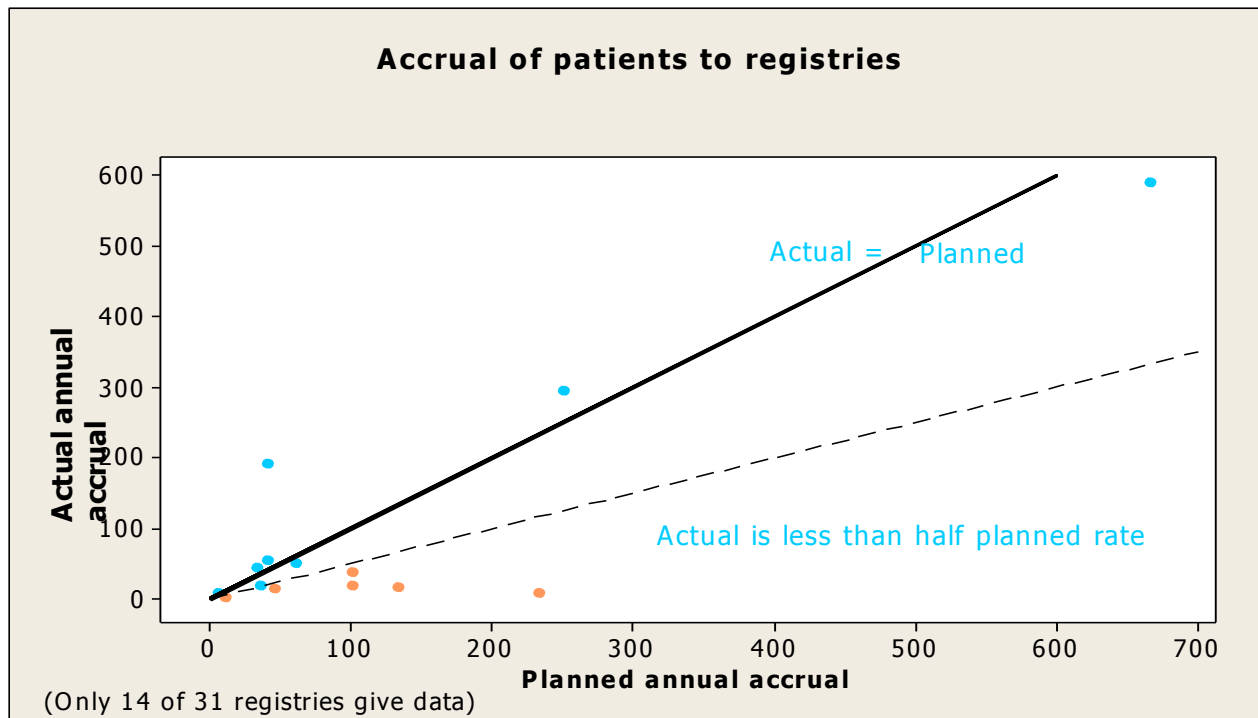


## Problems reported with registries

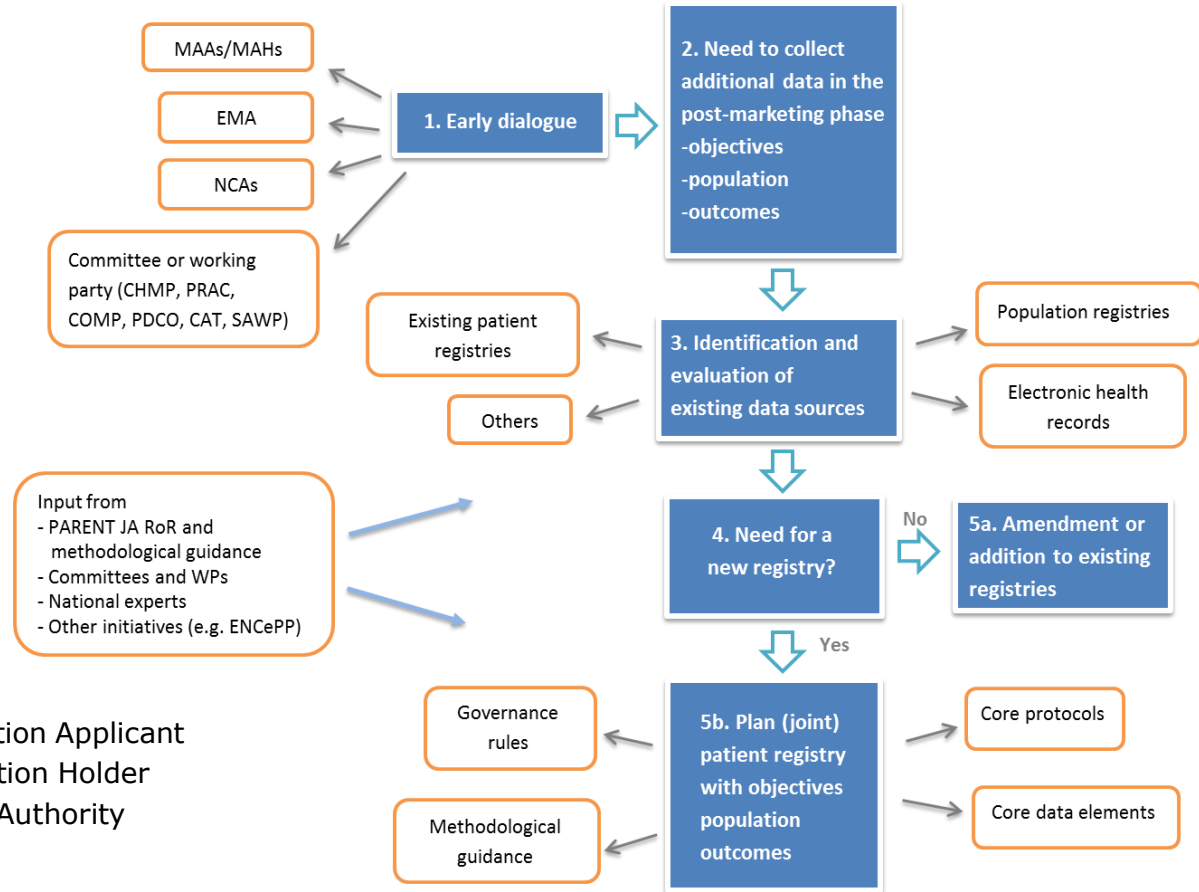


- Percentages are based on a total of 24 registries that initiated patient inclusion.

## Difference between planned numbers of patients and actual numbers of patients included



- Majority of imposed registries are for orphan products and/or products approved under exceptional circumstances and imposed for safety reasons.
- Registries face challenges around:
  - Recruitment: lack of physician engagement due to administrative burdens, patient consent, low product usage and competing registries
  - Data Quality: compliance, study design, representativeness of registry population
  - Companies predominantly choose to establish individual product registries rather than utilise existing disease registries.
- This often results in duplication of effort, a likely slower resolution of the initial concern and multiple, relatively inflexible registries with limited application in the future
- Lack of sustainability of current disease registries



**MAA** = Marketing Authorisation Applicant  
**MAH** = Marketing Authorisation Holder  
**NCA** = National Competent Authority

- Planning the collection of data and information is a critical success factor for product development throughout the lifecycle.
- Planning for the post-authorisation phase and for real-world evidence collection is as important as pre-authorisation and clinical trials.
- Scientific Advice provides a vehicle to bring stakeholders together and ensure expert input on planning data collection.
- The EMA initiative on patient registries was initiated based on the observation that 75% of all registries requested by regulators to industry were product registries. While we see increased interest from companies to collaborate with patient registries, registries coordinators will also need to raise to the challenge to establish mechanisms to facilitate such collaborations.
- Together with the EU regulatory network, the EMA is committed to play a role in this critical development. The workshop demonstrated that this involvement will include supporting initiatives to deliver maximum utility of registries for the benefit of all patients through better governance principles, better access to high quality data, facilitation of collaborations and mechanisms for sustainable funding.
- This will require a concerted effort from all stakeholders