



FORIERO



IL VALORE DELLE REAL WORLD EVIDENCE: RIFLESSIONI DI EMA PER LA RICERCA CLINICA NON INTERVENTISTICA.

Nel secondo numero 2025 della newsletter FORIERO approfondiamo un tema sempre più centrale nella valutazione e gestione delle terapie: l'utilizzo dei **Real World Data (RWD)** per generare **Real World Evidence (RWE)** attraverso gli studi non interventistici (NIS).

L'occasione ce la offre il recente aggiornamento del **Reflection paper dell'EMA** sull'impiego dei RWD negli NIS a fini regolatori – un documento fondamentale che riafferma l'importanza strategica delle evidenze osservazionali nel supportare decisioni regolatorie e di HTA.

Link al documento EMA:

[Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-real-world-data-non-interventional-studies-generate-real-world-evidence_en.pdf)

Perché è importante

La versione aggiornata del **"Reflection paper sull'utilizzo dei real world data (RWD) negli studi non interventistici (NIS) con l'intento di generare real-world evidence (RWE) per fini regolatori"**, pubblicata recentemente da EMA, fornisce indicazioni più chiare alla realizzazione dei NIS, sia a livello normativo che metodologico.

Uno **studio non interventistico**, noto anche come studio osservazionale, è un disegno di ricerca in cui i partecipanti ricevono cure cliniche di routine e non sono assegnati a un trattamento o intervento specifico da parte dei ricercatori. Data la loro importanza nel generare evidenze scientifiche di grande valore per la pratica clinica, l'AIFA ha provveduto a operare un loro riassetto regolatorio con la Determina 425/2024 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1654269/Det-Pres-425-2024-Linea_Guida_osservazionali.pdf).

I **Real-World Data (RWD)** sono dati relativi allo stato di salute dei pazienti e all'erogazione delle cure, raccolti di routine da diverse fonti, come cartelle cliniche elettroniche, database amministrativi, registri di malattia e dispositivi.

La **Real-World Evidence (RWE)** è l'evidenza clinica sull'uso e i potenziali benefici o rischi di un prodotto medico, derivata dall'analisi dei RWD.

L'uso dei RWD per generare RWE consente di ottenere informazioni preziose sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti nella pratica clinica quotidiana, integrando i risultati degli studi clinici controllati. Questo approccio è particolarmente utile per valutare l'uso dei farmaci in popolazioni eterogenee e in contesti reali, supportando decisioni regolatorie e migliorando la governance sanitaria.

RWD & RWE

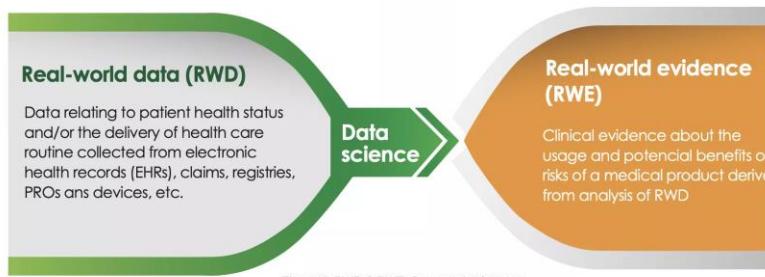


Figure 1. RWD & RWE. Source: Aetion, Inc.

Fonte: <https://responsumhealth.com/health-topics/why-sponsors-need-rwd-and-rwe-for-clinical-research-success/>

Se, dunque, i Randomized Controlled Trial (RCT), restano il gold standard per la dimostrazione di efficacia e sicurezza, i NIS permettono di valutare i farmaci in condizioni di uso reale, dove variabilità clinica, comorbidità e aderenza assumono un ruolo determinante.

L'EMA periodicamente valuta la necessità di definire una posizione ufficiale mediante la redazione di '**reflection paper**', intesi come documenti che illustrano il punto di vista dell'Agenzia europea per i medicinali o di uno dei suoi comitati, gruppi di lavoro o altri gruppi su una questione specifica.

Il recente "Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence - Scientific guideline" dell'EMA sull'uso dei real-world data (RWD) negli studi non interventistici (NIS) segna un momento cruciale nella valorizzazione delle evidenze generate al di fuori dei trial clinici randomizzati. A questo scopo i NIS vengono classificati, in base alle finalità meramente descrittive o più improntate alla determinazione del rapporto causa effetto, in:

- **studi descrittivi**
- **studi causali**

🔍 Target Trial Emulation (TTE): il nuovo standard per i NIS causali

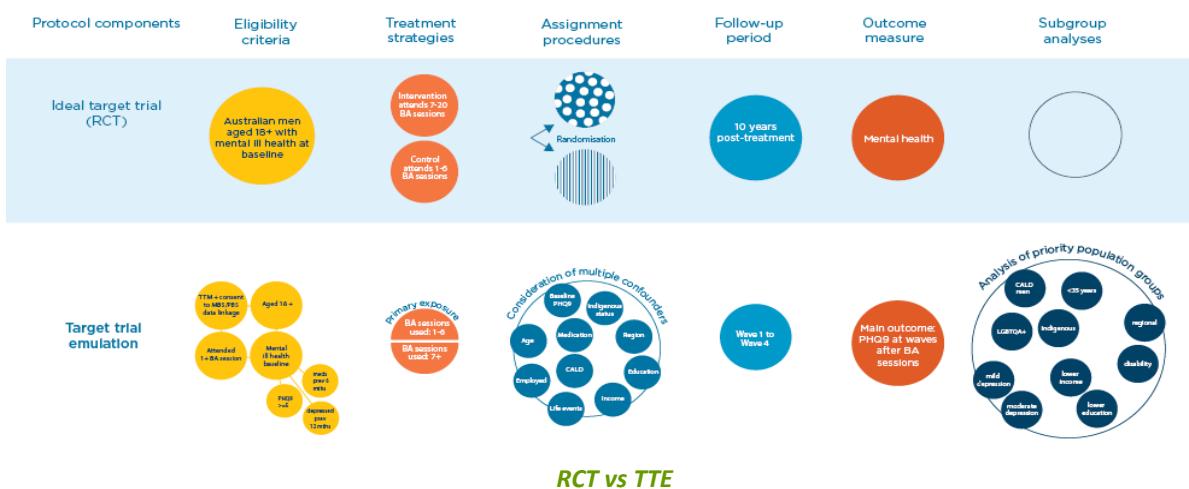
Il documento EMA affronta in profondità le sfide metodologiche che caratterizzano in particolare i NIS causali proponendo approcci e strategie per superarle. Il **framework del target trial emulation (TTE)** è particolarmente rilevante: si tratta di un approccio che mira a progettare uno studio osservazionale come se fosse un trial clinico, definendo in modo esplicito popolazione, interventi, comparatori, esiti, e strategia analitica.

Il target trial emulation consiste nel progettare uno studio osservazionale non interventistico (NIS) come se fosse un trial clinico randomizzato ideale (il cosiddetto target trial), pur utilizzando dati osservazionali.

Il framework si articola in due fasi operative



L'obiettivo è quello di avvicinare il più possibile la struttura, il linguaggio e le condizioni metodologiche del NIS a quello degli RCT, migliorando così la validità interna dello studio e facilitandone la valutazione regolatoria.



Fonte: <https://aifs.gov.au/tentomen/research/research-snapshots/do-more-better-access-sessions-men-depression-or-anxiety-lead>

Questa metodologia, se applicata correttamente, rappresenta una svolta nell'utilizzo dei RWD per generare RWE robusta e valutabile in ambito regolatorio, specialmente nei contesti in cui i trial randomizzati non sono etici, praticabili o rappresentativi della realtà clinica quotidiana.

Il messaggio è chiaro: *i dati di pratica clinica che vengono generati ogni giorno negli ospedali, nelle farmacie, negli ambulatori, etc. possono diventare evidenza regolatoria, se raccolti e analizzati con rigore.*

⌚ Sfide e raccomandazioni metodologiche

Il documento promuove un uso più strutturato dei RWD, ponendo al centro affidabilità e rilevanza come criteri imprescindibili per supportare decisioni regolatorie e di HTA.

Al fine di fornire “dignità regolatoria” ai RWD, gli stessi andrebbero raccolti, strutturati e trattati nel rispetto delle best practices e di leggi e regolamenti, non in ultimo quello Privacy. I concetti di *data governance* e di *transparency* (peraltro richiamanti nel recente aggiornamento delle linee guida GCP - ICH E6 r3, cap. 4) hanno un ruolo assolutamente di rilievo.

Gli studi devono essere registrati, i dataset condivisi, i raw data pubblicati. Si richiede una tracciabilità totale, che può sembrare onerosa ma rappresenta anche un salto di qualità per la ricerca indipendente.

Nella pratica quotidiana gli Studi con RWD possono richiedere l'integrazione di più fonti di dati e (il linkage dei dati per migliorare la completezza e la rappresentatività delle informazioni è ormai imprescindibile). In Italia l'integrazione dei dati tra diverse regioni e sistemi sanitari rappresenta una sfida significativa, a causa della regionalizzazione del SSN e della mancanza di uno standard condiviso e di una struttura comune per il data storage.

Dal punto di vista della data analysis viene evidenziata la necessità di pianificare indagini statistiche robuste, prevedendo e gestendo, già in fase di redazione del Protocollo di Studio, i potenziali bias e fattori di confondimento (bias di selezione, bias temporale, bias sulle modalità di raccolta dei dati, etc.) e raccomandando l'uso di analisi di sensibilità e tecniche statistiche robuste per gestire i dati mancanti (rif. linee guida ICH E9 (R1)).

⌚ Focus su farmacisti e attività quotidiana

Tra i 6 esempi di studi in Real World che hanno supportato la valutazione regolatoria annoverati da EMA nel paper, ci sono 2 punti che ci riguardano da vicino, proprio in quella che è la nostra attività quotidiana di farmacisti:

- 1. To describe patterns of drug utilisation (e.g. indications, characteristics of users of medicines, incidence and prevalence of use, doses, duration, and patterns of use);**
- 2. To perform post-marketing monitoring, investigate safety concerns and effectiveness, and evaluate the effectiveness of risk minimisation measures.**

E' interessante evidenziare che le tematiche di Farmacoutilizzazione e Farmacovigilanza rappresentano 1/3 degli esempi portati da EMA.

In conclusione, il *Reflection Paper* dell'EMA fornisce una guida dettagliata e pratica per l'utilizzo dei RWD nei NIS. L'adozione di queste raccomandazioni rappresenta un'opportunità per migliorare la qualità e l'impatto della ricerca osservazionale (in Italia in profonda crisi da anni), ma richiede un impegno significativo in termini di risorse, formazione e un profondo cambiamento culturale.

Una lettura consigliata, dunque, non solo per chi si occupa di ricerca, ma per chiunque voglia capire quanto la valutazione dei farmaci in real world stia diventando fondamentale nel processo di autorizzazione di nuove terapie.

⌚ Vuoi approfondire?

☞ Scrivici per ricevere il nostro commento tecnico completo o per partecipare a momenti di formazione sul tema RWD/RWE.

✉ Contatti: forierofarma@gmail.com

⌚ Iscriviti alla newsletter <https://foriero.net>

🗣 Seguici su [Linkedin](#)

