



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT



III Международная конференция «Жизненный путь лекарственных средств: простые и сложные задачи»

RWD/RWE – инструменты исследования реальной клинической практики. Разработка исследований с использованием данных рутинной практики»

День 1. 21.10.2021.



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT

**Открытие сессии «Интерактивная дискуссия
«RWD/RWE – инструменты исследования
реальной клинической практики». Цель и
задачи встречи. Теория и практика –
составляющие успеха.**

Хохлов А.А., руководитель департамента клинических
исследований CRO CPD, канд.мед.наук.





RWD и RWE

две аббревиатуры, которые стоят в названии нашей сегодняшней сессии, которые будут звучать из уст каждого докладчика, и которые так важны для современного медицинского и фармацевтического мира, особенно в эпоху развития глобализации, ИТ технологий и цифрового здравоохранения



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT

НАША ЦЕЛЬ:

описать основные возможности и важность RWD/RWE для практического здравоохранения и бизнеса.

В течение двух дней мы постараемся выполнить следующие задачи:

- Понять отличие между двумя терминами RWD и RWE.
- Раскрыть их значение в доказательной медицине.
- Продемонстрировать практические инструменты, которыми могут пользоваться медицинские работники и сотрудники фармацевтических компаний при планировании исследований реальной клинической практики.
- Показать возможности ИТ индустрии (искусственный интеллект), цифрового здравоохранения в получении новых данных/доказательств медицинского характера, позволяющих принимать решения.



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT

СПИКЕРАМИ НА НАШЕЙ ДИСКУССИИ ВЫСТУПЯТ

1. Представители CRO.
2. Сотрудники фармацевтических компаний.
3. Руководители ИТ компаний.
4. Практикующие врачи-специалисты/сотрудники ВУЗов

Имеющие большой опыт в планировании, проведении, анализе и этической экспертизе RWD/RWE проектов.



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT





МАТЕРИАЛЫ СЕССИИ

Материалы нашей сессии будут доступны после окончания конференции и могут быть использованы как базовые, обучающие при планировании и проведении проектов реальной клинической практики.

Рассылка будет осуществляться на e-mail адреса, указанные при регистрации.

Дополнительно видеозапись и презентации будут доступны на сайте организатора конференции CRO CPD – www.cphd.ru



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT

В ФОРМИРОВАНИИ НАДЛЕЖАЩИХ ПРАКТИК ИССЛЕДОВАНИЙ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЕ СЛЕДУЮЩИЕ ОРГАНИЗАЦИИ:

1. Международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research, **ISPOR**).
2. Международное общество фармакоэпидемиологических исследований (International Society for Pharmacoepidemiology, **ISPE**).
3. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, **FDA**).
4. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, **EMA**).
5. Европейская сеть центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, **ENCePP**).
6. Европейская сеть оценки технологий здравоохранения (European Network for Health Technology Assessment, **EUnetHTA**).



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT





ТАК ЧТО ЖЕ ТАКОЕ RWD и RWE

Данные терминах можно встретить в огромном количестве медицинской литературы. Первые упоминания о них доступны в источниках с давностью более 20 лет (1998 год*).

* Caro JJ, Speckman JL. Existing treatment strategies: does noncompliance make a difference? *Journal of Hypertension*. 1998;16(7):31-34.



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT



FDA даёт следующее определение:

RWD (real-world data) - данные реальной клинической практики, это информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученные из различных источников вне рамок предрегистрационных рандомизированных клинических исследований.

RWE (real-world evidence) - доказательства, собранные в реальной клинической практике, это клиническое свидетельство об использовании и потенциальных выгодах или рисках применения технологий здравоохранения, полученное в результате анализа данных реальной клинической практики.



Почему в литературных источниках, при совместном упоминании терминов RWD/RWE, мы всегда встречаем RWD на первом месте?

RWD – **данные** рутинной практики, полученные в ходе повседневной активности. Базис, основа, с которых всё начинается.

RWE – **доказательства**, сформированные на основании RWD. Именно они являются поддержкой для принятия решений медицинского и бизнес характера.



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT



Не зря существует разделение двух понятий – **данные (RWD)** и **доказательства (RWE)**.

Данные таят за собой фактическую информацию (первичную и вторичную), в то время как **доказательства**, полученные из данных собранных в реальной клинической практике, могут ответить на множество вопросов в области повседневного применения лекарственного препарата или медицинского изделия в дополнении к ранее проведённым регистрационным контролируемым клиническим исследованиям.



ПЕРЕХОД RWD к RWE



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



CLIN
PHARM
DEVELOPMENT

г. Ярославль
ул. Угличская, д. 68, офис 1

+7 (4852) 59-38-86

<http://www.cphd.ru/ru/>





Будущее Real World Evidence в России, или почему необходимо качество



Татьяна Гольдина, к.б.н,
Руководитель направления по данным рутинной практики
и научной коммуникации,
Медицинский департамент

22 октября 2021г

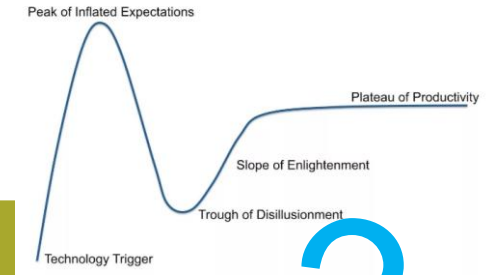
Тренды развития направления RWE в России – 2020

Появление термина RWD [1]

Первое регулирование RWD/RWE [2]

Первое регулирование NIS в России [3]

Gartner Hype Cycle



Рост NIS в России

Накопление опыта проведения NIS в России

Первая конференция RWE в России

будущее RWE

Термины RWD/RWE употребляются в отрасли

Актуализация RWD/RWE в отрасли в России

Первая научная статья о RWE в России [4]

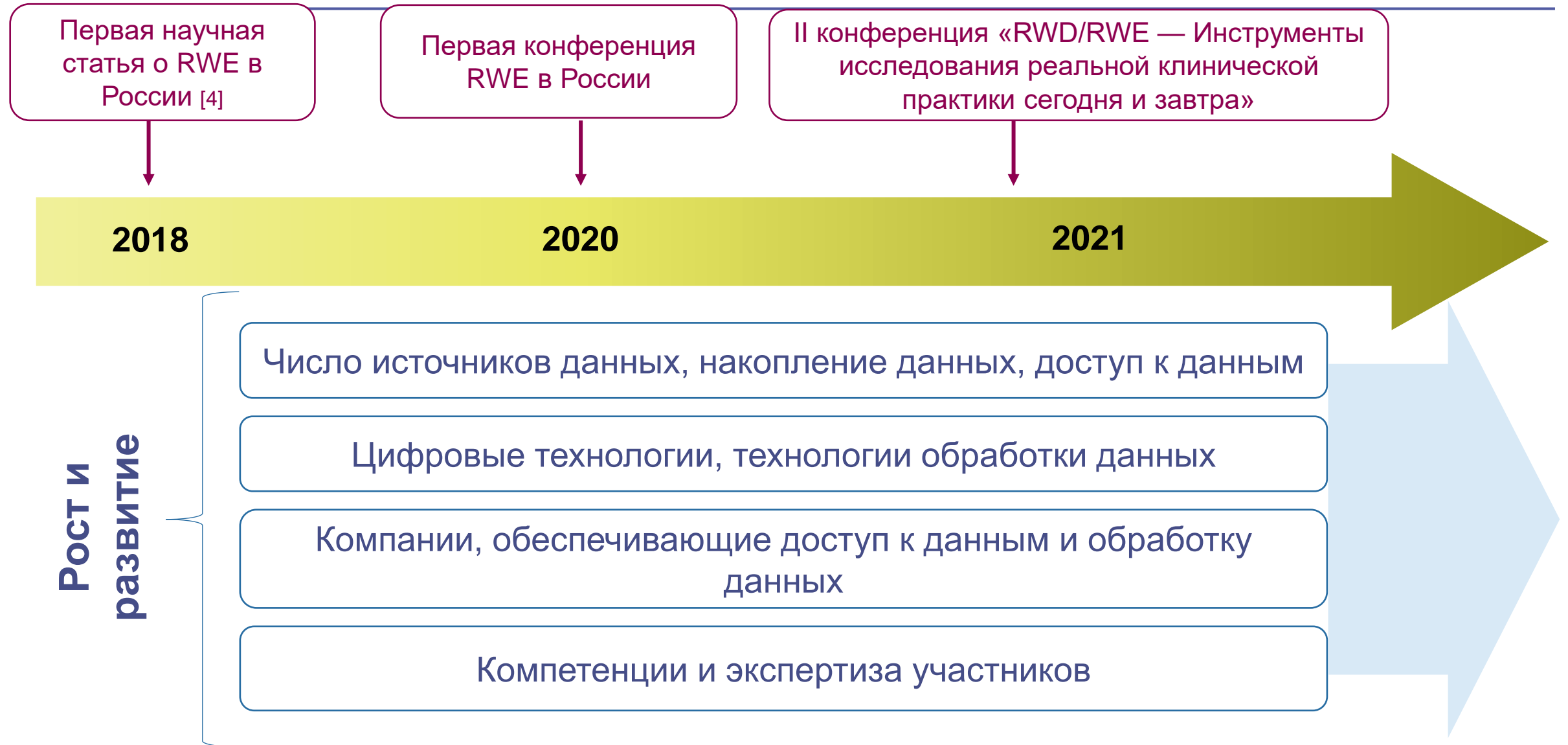
1 Woolery L, Grzymala-Busse J, Summers S, Budihardjo A. The use of machine learning program LERS-LB 2.5 in knowledge acquisition for expert system development in nursing. *Computers in Nursing*. 1991;9(6):227-234.

2 PUBLIC LAW 114-255. An Act to accelerate the discovery, development, and delivery of 21st century cures, and for other purposes (21st Century Cures Act). 2016. Accessed November, 30, 2020. <https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>

3 Надлежащая Практика Фармаконадзора Евразийского союза, 03 ноября, 2016, № 87

4 Гольдина Т.А., Суворов Н.И. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;1(31):21-29.

Тренды развития направления RWE – данные и технологии



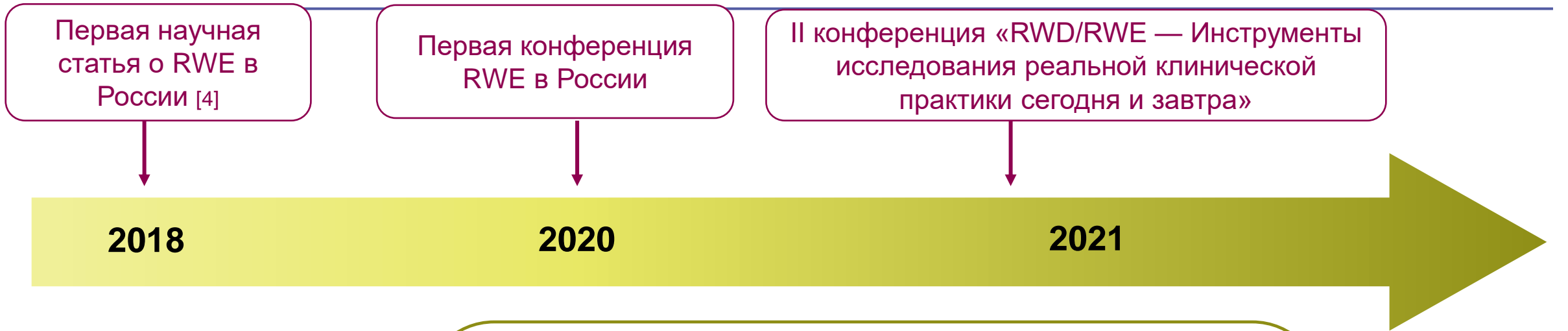
II RWD/RWE конференция

II ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «RWD/RWE — Инструменты исследования реальной клинической практики сегодня и завтра»



- Проблемы включения RWD/RWE данных в обоснование регистрации лекарственного препарата
- На пути к пациентоориентированной медицине: инструменты RWD
- Цифровые технологии в оценке практики применения лекарств
- Взаимодействие государства и бизнеса в развитии RWD/RWE в здравоохранении РФ
- Текущие и прогнозируемые подходы к регулированию сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики в ЕАЭС
- Растущее значение RWE. Глобальные перспективы
- и др – более 30 докладов

Тренды развития направления RWE в России - регулирование



Актуализация и внедрение

- определение терминов RWD и RWE,
- нормативно-правовое регулирование в России/ЕАЭС,
- использование RWE для принятия решений:
 - клинические рекомендации,
 - оценка технологий здравоохранения,
 - внесение изменений в инструкцию по применению

Фокус на качество - начинающийся тренд развития направления RWE в России



Прозрачность
и доверие к
Real World
Evidence

- определение терминов RWD и RWE,
- нормативно-правовое регулирование в России/ЕАЭС,
- использование RWE для принятия решений:
 - клинические рекомендации,
 - оценка технологий здравоохранения,
 - внесение изменений в инструкцию по применению



Барьеры реализации исследований рутинной практики: технологии и методология

Екатерина Маслак
Менеджер медицинских проектов
Медицинский отдел, Такеда Фармасьютикалс
21 октября 2021



Игроки фармацевтического рынка КИ* и ИРП**



Рандомизированные клинические исследования*

Регулятор



Центры



Пациенты



КИО



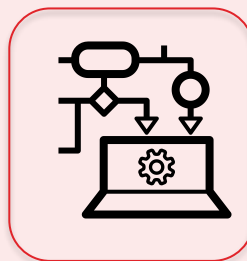
Лаборатория



Спонсор



Источники данных РП



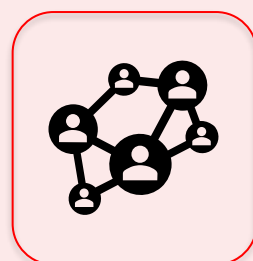
Центры



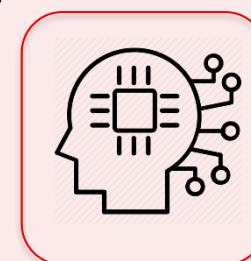
Пациенты



КИО



Обработчик данных



Спонсор



Исследования рутинной практики



Ограничения по доступности RWD и их хранению



Отсутствие стандартов по обеспечению качества исходных данных и технологий со стороны регуляторных органов



Готовность индустрии к digital трансформации

- Регуляторные органы не учитывают RWE при принятии решения (кроме данных по фармакобезопасности ЛС)
- Медицинское сообщество относится с осторожностью к RWE
- Возникает вопрос целесообразности выделения ресурсов на RWE



РФ

Национальный банк биомедицинских данных

- Федеральный закон № 331-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации» (подписан 02.07.2021г.)



Мировой опыт (McKinsey&Company)

	Database ¹		Lives covered Millions	Industry access
Japan	MHLW	National claims database	126	Possible through academics, often requires significant data cleaning
US	CMS	Medicaid/Medicare claims databases	120	Possible through academics, but with limitations
France	SNIIRAM	National claims database	60	None, limited to academics and health-policy experts only
	PMSI	National hospital claims database	60	Through academics only, but future unclear due to privacy concerns
UK	CPRD	Electronic medical record (EMR) data from 10% general practitioners	53	Open, 80% of pharma companies purchase access to raw data
	HES	English hospital EMR database	15	None, raw data previously available before "care.data" concerns
Germany	AOK, WIdO		24	
	Barmer GEK	Regional public sickness funds claims data	9	Possible through academics but long wait times and reluctant to share with industry

Отсутствие единой нормативно-правовой базы планирования и проведения ИРП



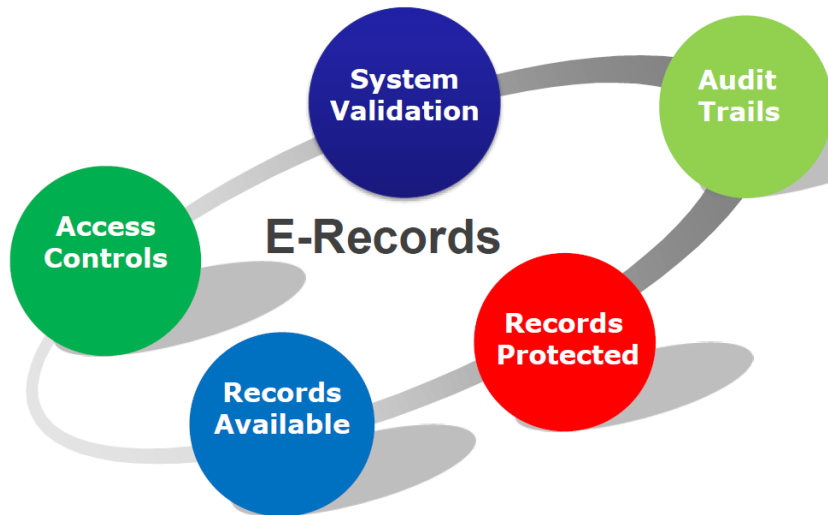
Компании и организации руководствуются собственными требованиями и процессами в области проведения такого рода исследований

Качество результатов ИРП

Применимы ли требования предъявляемые FDA и EMA к RWE в РФ?



Требования к процедурам и контролю



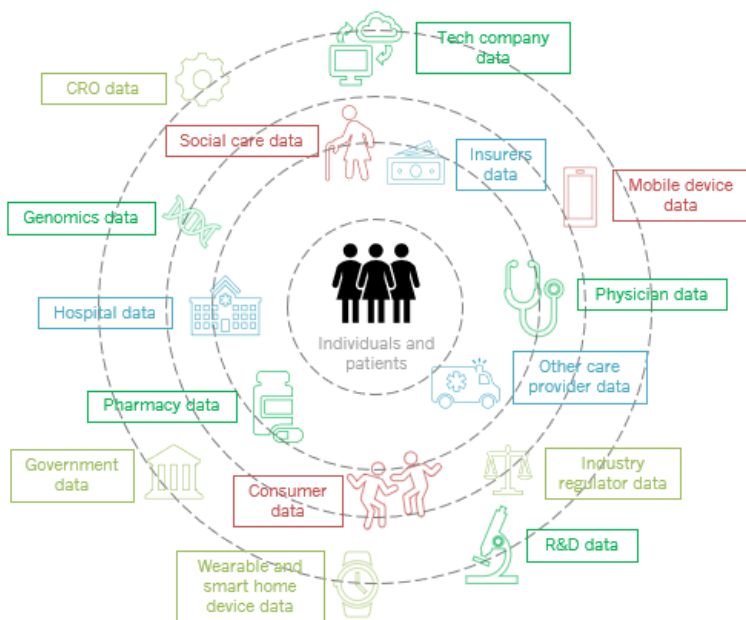
Электронные данные должны соответствовать фундаментальным элементам качества данных таким как:
достоверность, читабельность, актуальность, оригинальность, точность и целостность (полнота и последовательность)

К RWD предъявляются такие же требования как и к бумажным записям

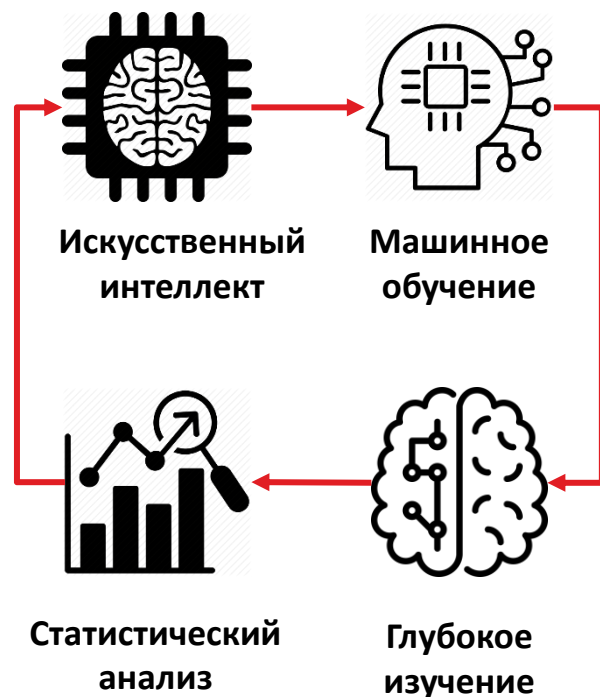
С ростом RWD и использованием больших данных, искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения открываются большие возможности



Источники данных реальной клинической практики



Обработка данных



Real-World Evidence

Генерировать ценные данные

Ускорение выхода на рынок → повышение рентабельности

Новые идеи в области здравоохранения

Выявление неудовлетворенных потребностей

Применение

90 примеров RWE использованных при принятии решений по регулированию медицинских изделий FDA



Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions

Selected examples with file summaries, details on real-world data source, populations, and descriptions of use

Center for Devices and Radiological Health

От идеи до качественных результатов ИРП



RWE в Такеда Россия сегодня

Ключевые ИРП Такеда Россия



55 центров РФ, 2000 пациентов

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03942263?term=klio&cntry=RU&draw=2&rank=1>



Конгресс «Злокачественные Лимфомы» 14-15 октября 2021г.
(постер и абстракт)



37 центров РФ, Казахстан, Беларусь,
2000 пациентов

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04803981?term=intent&draw=2&rank=1>



Конгресс гастроэнтерологов 2019 WGOG 2019 (постер и абстракт)
UEGW 2020 (постер)



Спасибо



Better Health, Brighter Future



Барьеры реализации исследований рутинной практики: законодательство, технологии и методология.



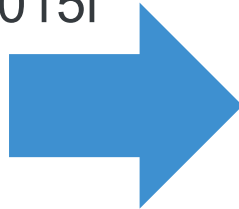
Татьяна Гольдина, к.б.н,
Руководитель направления по данным рутинной практики
и научной коммуникации,
Медицинский департамент

21 октября 2021г

Как менялось мое отношение к обеспечению качества...

*СОПы – это
бюрократия...
кому это надо...
только время
отнимает...*

до 2015г



+

Опыт развития и внедрения
системы менеджмента
качества в RWE-
исследованиях

МИРБИС,
Дисциплина «Управление
качеством»

RWE – два отличия и много процессов

Ретроспективные исследования
были «всегда».
Что изменилось? В чем отличие?



Обеспечение качества

Система знаний

Как? Каким образом?

- обеспечить максимальную эффективность (время + результат)
- написать концепцию исследования, если я не могу поставить эксперимент
- найти и быстро собрать данные для моего исследования
- проверить качество имеющихся данных
- писать отчет об исследовании
- и многие другое

Фокус на качество - начинающийся тренд развития направления RWE в России



7 принципов управления качеством (quality management principles (QMPs))

ISO 9001-2015	ГОСТ Р ИСО 9001-2015	Описание
QMP 1 – Customer focus	ориентация на потребителя	Организации должны понимать потребности потребителей, выполнять их требования
QMP 2 – Leadership	лидерство	Руководители обеспечивают единство цели и направления деятельности организации
QMP 3 – Engagement of people	взаимодействие людей	Работники всех уровней составляют основу организации, и их полное вовлечение дает возможность организации с выгодой использовать их способности
QMP 4 – Process approach	процессный подход	Желаемый результат достигается эффективнее, когда деятельностью и ресурсами управляют как процессом
QMP 5 – Improvement	улучшение	Постоянное улучшение деятельности организации в целом следует рассматривать как ее неизменную часть
QMP 6 – Evidence-based decision making	принятие решений, основанных на фактах	Эффективные решения основываются на анализе данных и информации
QMP 7 – Relationship management	менеджмент взаимоотношений	организации управляют своими взаимоотношениями с соответствующими заинтересованными сторонами - такими, как поставщики

Система менеджмента качества (СМК) для RWE-исследований

**Формула успеха в
процессах**

**Документы СМК
SANOFI**

+

**Документы СМК
партнеров**

+

**Планы
исследований**

Все требования и процессы RWE-исследования должны быть описаны

- Требования к процессам
- Описание процессов
- Описание процессов
- Требования к процессам
- Описание процессов

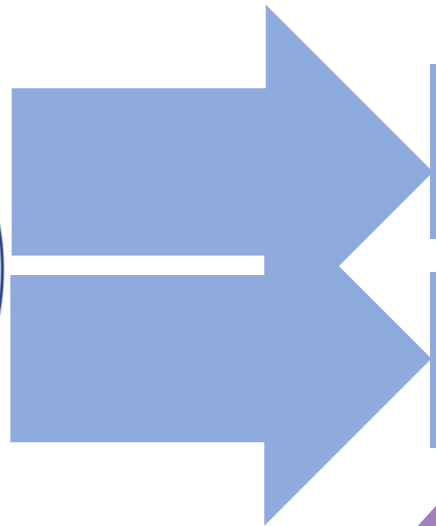
Ключевые группы
процессов RWE-
исследований

- Документы исследования
- Проектное управление
- Управление данными (включая трансфер, валидацию)
- Статистический анализ
- Отчет об исследовании, раскрытие результатов
- Обеспечение качества

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА:

РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦЕВТИКИ

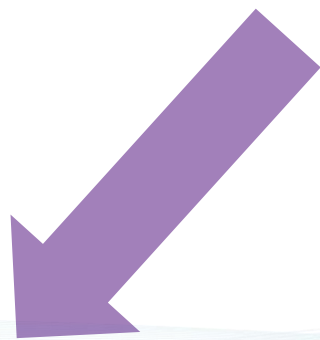


информационная поддержка клинических исследований —
электронные системы рандомизации, написание и переводы протоколов, анализ данных и т. д.

создание, внедрение и ведение пациентских регистров



Регистр пациентов с раком печени



Регистр пациентов с легочной гипертензией



Регистр пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки

ОСНОВНОЙ ИНСТРУМЕНТ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ – ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕГИСТР

База данных, содержащая сведения о пациенте, заболевании и получаемой терапии, сформированная по какому-то конкретному признаку, чаще всего определенной нозологии или группе нозологий

РЕГИСТР


- 1 ПЕРСПЕКТИВНЫЕ** Показана возможность исследования различных областей медицины и фармации
- 2 МОЩНЫЕ** Объединяют большие объемы данных в удобной форме
- 3 ГИБКИЕ** Легко приспособляются к изменяющимся условиям и могут быть в любой момент дополнены новыми данными
- 4 ДОСТУПНЫЕ** Невысокая затратность, легкий доступ в систему из любой точки
- 5 ПОКАЗАТЕЛЬНЫЕ** Хорошо видны проблемы в сфере информации в клинической практике

СХЕМА РАБОТЫ С РЕГИСТРОМ



ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

- 1 ДИЗАЙН РЕГИСТРА** Больше форм и полей для внесения данных – больше возможностей регистра, но избыток полей снижает мотивацию операторов
- 2 ОБУЧЕНИЕ ОПЕРАТОРОВ** Наилучший результат показывают операторы без мед. образования. Необходимы меры по обучению мед. персонала
- 3 МОТИВАЦИЯ** Наиболее сложно решаемая проблема, так как материальная составляющая играет довольно незначительную роль.

РЕГИСТР  КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

СТАРТ – 2020 г.

ГРЕТА

ЦЕЛЬ – ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

ОХВАТ



РЕЗУЛЬТАТЫ

- 1 Любая иммунотерапия эффективнее, чем её отсутствие
- 2 Признанные факторы риска ВПЧ не так важны: так, число половых партнеров никак не коррелирует с возникновением и протеканием заболевания
- 3 Удалось выявить три наиболее часто назначаемых препарата и оценить их эффективность

ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ПРАКТИКИ:

Рутинная практика не вполне согласуется с клиническими рекомендациями, вернее, практически совсем не согласуется, особенно в части диагностики — в регионах просто нет возможности следовать клиническим рекомендациям

Проблема полипрагмазии актуальна как никогда — более чем в половине случаев пациентке назначалось два и более препарата, причем эффективность никак не оценивалась

Врачи не осведомлены о результатах клинических исследований препаратов в принципе, то есть практика от науки отстоит на многие сотни километров

РЕГИСТРОВ:

Регистры не регистрируются в Минздраве, их данные не принимаются во внимание при составлении клинических рекомендаций

Рандомизированное многоцентровое КИ на 50 пациентках в стерильных условиях для Минздрава более значимо чем регистр на 500 реальных пациенток

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГИСТРОВ В РФ

Запуск федеральных регистров



Продвижение регистров во всех нозологиях для сбора данных о пациентах без учета терапии

ВЕБ-БАЗИРОВАННАЯ

СИСТЕМА

ДАННЫХ

Поощрение инициативы инвесторов по созданию локальных регистров и их расширению


ДА

Признание того факта, что данные реальной клинической практики имеют не меньшее значение, чем данные КИ, для клинических рекомендаций


ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ СБОРА И АНАЛИЗА РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



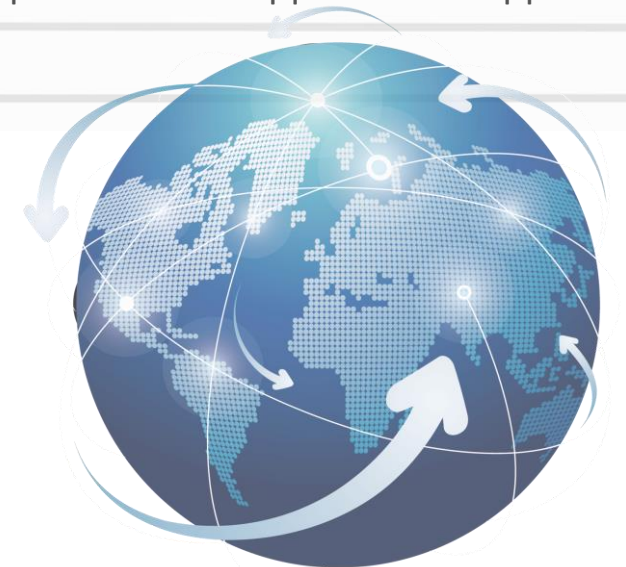
Регистры, инициированные фармкомпаниями для сравнительного анализа применения своего препарата. Данные будут публиковаться и в послужат общему благу. Подобные начинания могут стать хорошим стартом для государственно-частного партнерства хотя бы в сфере эпидемиологии социально значимых заболеваний. А на самом деле, как показывает наш опыт, такие регистры наиболее информативны.



Регистры, инициированные региональными/местными властями для понимания ситуации в регионе. В рамках субъекта федерации можно проконтролировать заполнение, надавить на локальный патриотизм, задействовать лидеров мнений и т.д. В итоге получится более-менее объективная картина, из которой можно будет делать выводы по региону, не забывая о том, что экстраполяция на другие части страны может быть некорректной.



Регистры, инициированные врачебным или пациентским сообществом. Как правило, это работает в случае орфанных заболеваний. Данная сфера должна исследоваться отдельно



ВЫВОДЫ

Нет оснований говорить о том, что данные доказательной медицины противоречат сведениям о рутинной клинической практике — эти данные просто не пересекаются

Возможностей для сбора и анализа данных рутинной клинической практики очень много, в том числе посредством регистров.

Однако использование этих данных практически не осуществляется

Требуется взаимодействие трех сторон:

- медицинского сообщества,
- инвесторов со стороны фарминдустрии
- регулятора