



Ирина Бондарева, д.б.н.
Ведущий биостатистик Data MATRIX

- "Основные элементы дизайна, вопросы планирования и методы статистического анализа данных реальной клинической практики (RWD), повышающие качество доказательности (RWE)"

ОПИСАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

- распространенность заболеваний
- частота новых случаев
- естественное течение заболеваний
- паттерны терапий
- использование ресурсов здравоохранения
- качество жизни
- частота нежелательных явлений
- оценка эффекта в “одноруких” исследованиях

МЕТОДЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ПРОГНОЗА

- анализ влияния факторов на результаты лечения
- модели вероятности ответа для пациентов с определенными характеристиками
- модели идентификации пациентов под риском определенных медицинских событий

RWE ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕШЕНИЙ

Элементы дизайна:

- ✓ Интервенционные против неинтервенционные
- ✓ Рандомизированные против нерандомизированные
- ✓ Проспективные против ретроспективные
- ✓ Прагматические, гибридные

Berger M.L., et al. “Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making” // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:1033–1039, <https://doi.org/10.1002/pds.4297>

■ Основные регуляторные документы

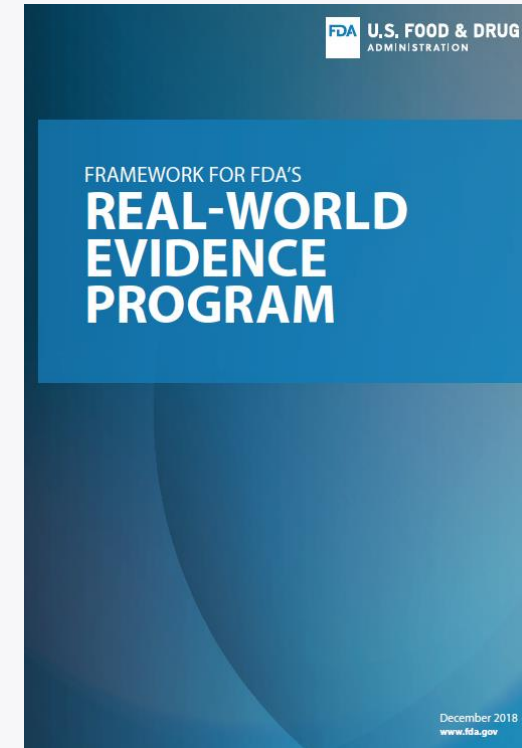
Рамочная программа FDA (2018) по доказательствам в реальной клинической практике определяет дизайны, которые могут создавать RWE, и вводит понятие “гибридный дизайн”:

“...various hybrid or pragmatic trial designs and observational studies could generate RWE”

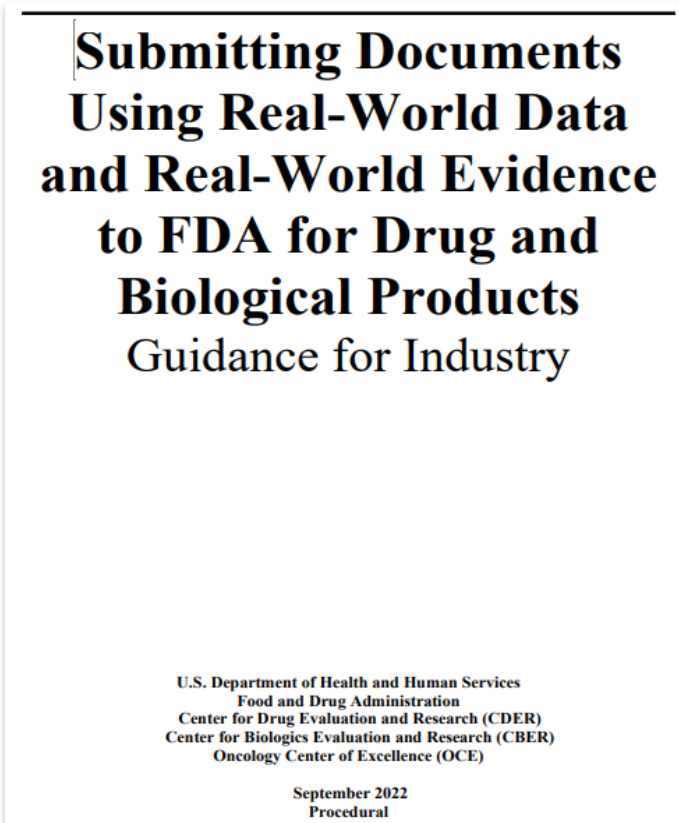
“...hybrid trials that include both traditional and pragmatic clinical trial elements”

Основные положения:

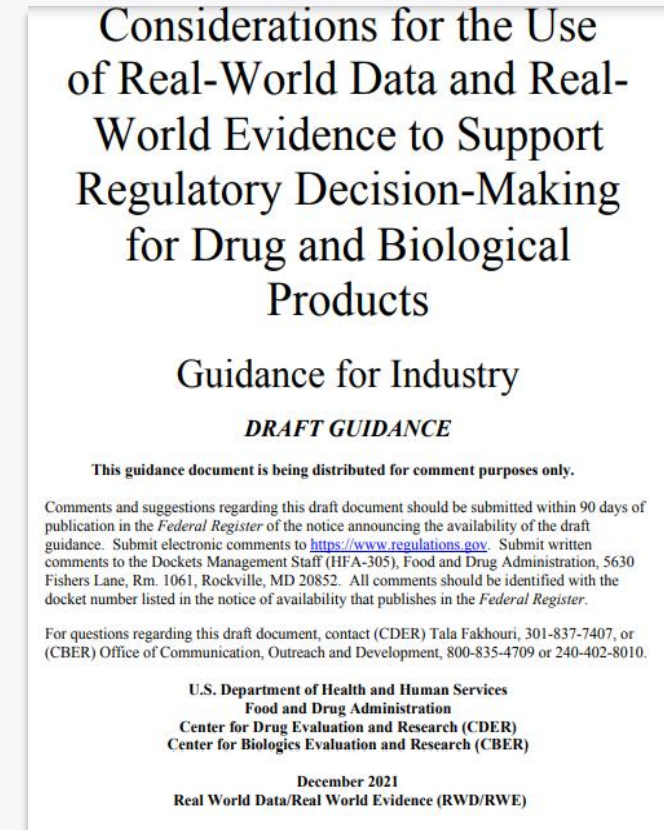
- Пригодность RWD для использования в процессе поддержки регуляторных решений
- Может ли исследование (данные, дизайн, проведение исследования) использующееся для получения RWE, предоставить адекватное научное доказательство для ответа или помощи в ответе на регуляторный вопрос
- Соответствует ли проводимое исследование регуляторным требованиям FDA (например, в отношении мониторингирования исследования и сбора данных)



United States Food and Drug Administration. Submitting documents utilizing real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics, 2018



Leah Burns, et al. “Real-World Evidence for Regulatory Decision-Making: Guidance From Around the World” // *Clinical Therapeutics*, Vol 44(3): pp. 420-437, 2022, Accepted for publication January 21, 2022 <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.012>.



United States Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry, Considerations for the Use of RWD and RWE to Support Regulatory Decision – Making for Drug and Biological Products, 2021.

Рандомизационные интервенционные		Интервенционные нерандомизированные	Нерандомизированные неинтервенционные
Традиционные рандомизированные исследования с использованием RWD элементов		Исследования реальной клинической практики	
<p>RWD для оценки критериев отбора / физибильности исследования</p> <p>RWD для поддержки выбора сайта</p>		<p>РКИ с прагматическим дизайном</p> <p>РКИ с использованием eИПК и/или RWD</p>	<p>Проспективные исследования</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Регистры</p> <p>Проспективные когортные</p> </div> <p>Исследование с использованием существующих баз данных</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Случай – Контроль</p> <p>Ретроспективные когортные</p> </div>
<p>eИПК + отдельные показатели, идентифицируемые по RWD</p> <p>RWD мобильных устройств для оценки различных поддерживающих показателей (например, вызовы скорой помощи)</p>		<p>“Однорукие” исследования с внешним контролем, Synthetic control arm</p>	

На основе Jacqueline Corrigan-Curay “ The FDA Real-World Evidence (RWE) Framework and Considerations for Use in Regulatory Decision-Making”, presentation May 12, 2021

Причины использования RWD/RWE исследований



Сложности с набором в исследование (страх потенциальных участников быть включенными в контрольную группу)



Перевод участников после относительно короткого периода наблюдения по результатам промежуточного анализа с неэффективной терапии сравнения на более эффективную терапию исследования



Орфанные заболевания, молекулярные подгруппы



Снижение риска разослепления результатов исследования и нарушения целостности данных



Этические аспекты



Снижение времени ожидания результатов, стоимости исследования

Но...

BIAS - “lack of internal validity or incorrect assessment of the association between an exposure and an effect in the target population in which the statistic estimated has an expectation that does not equal the true value” (Hennekens, Buring, and Mayrent 1987; Delgado-Rodriguez and Llorca 2004).

■ Меры минимизации систематических ошибок в RWD/RWE исследованиях



Язык “эстимандов” (ICH E9 (R1), 2019)



Гармонизация структуры и формата документов, чек-листов и шаблонов для планирования и репортирования результатов RWE-исследований



Выбор и использование адекватных элементов дизайна и методов анализа данных

ЦЕЛЬ ГАРМОНИЗАЦИИ и СТАНДАРТИЗАЦИИ:

- ✓ Предоставить набор основных рекомендаций в качестве опоры для всего научного процесса от создания валидного протокола исследования до регистрации, путем реализации и репортирования реализованных решений,
- ✓ Улучшить прозрачность,
- ✓ Внедрить последние достижения/ согласования в отношении уровня деталей, которые важны для описания исследования,
- ✓ Помочь исследователям рассматривать и документировать выбор/ решения/ обоснования для ключевых параметров исследования, использующихся для ответа на основной вопрос,
- ✓ Способствовать процессу принятия регуляторного решения, давая возможность экспертам быстро найти ключевую информацию, оценить потенциал для систематических ошибок (bias) в связи с реализованными методами,
- ✓ Повышать строгость проведения исследования и поддерживать понимание методов и интерпретации результатов экспертами,
- ✓ Способствовать воспроизводимости.

■ Меры минимизации систематических ошибок в RWD/RWE исследованиях

➤ Язык “эстимандов”

➤ Выбор и использование адекватных элементов дизайна и методов анализа данных

ICH E9 (R1) (2019), “Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials”

АТРИБУТЫ ЭСТИМАНДОВ:

- ✓ Терапия интереса/ сравнения (воздействие фактора, влияющего на появление интересующего события, например, исследование случай – контроль: курение – рак легких).
- ✓ Популяция (подпопуляции).
- ✓ Переменная интереса/ конечная точка (зависит от возможности определения/ оценки по имеющимся данным) – суррогатные переменные.
- ✓ Методы учета интеркуррентных событий (которые могут происходить в течение периода наблюдения и влиять на результат (outcome)), могут быть в неструктурированной форме. Проблема отсутствующих значений из-за интеркуррентных событий. Выбывание, переход на другую терапию, изменение терапии, приверженность терапии плохо контролируются – использование композитной переменной “У пациента негативный результат или прекращение терапии”.
- ✓ Мера для сравнения терапий (воздействий) на уровне популяции.

■ Меры минимизации систематических ошибок в RWD/RWE исследованиях

➤ “Подражающее” исследование

➤ Выбор и использование адекватных элементов дизайна и методов анализа данных

Martin Ho, et al. (2021): The Current Landscape in Biostatistics of Real-World Data and Evidence: Causal Inference Frameworks for Study Design and Analysis, Statistics in Biopharmaceutical Research, DOI: 10.1080/19466315.2021.1883475

Franklin J.M., et al. Emulating randomized clinical trials with nonrandomized real-world evidence studies: First results from the RCT DUPLICATE initiative // Circulation. 2021 March 09; 143(10): 1002–1013. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051718.

Kutcher MSc S.A., et al. “Emulating a randomized controlled trial with observational data: An introduction to the target trial framework” // Canadian Journal of Cardiology (2021), doi: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.012

“ПОДРАЖАЮЩЕЕ” (EMULATION) ИССЛЕДОВАНИЕ:

- ✓ (i) с помощью эстимандов создать протокол гипотетического целевого РКИ исследования (hypothetical target trial protocol - a target trial is meant to be comparable to a pragmatic trial with the use of real-world (observational) data to evaluate the effectiveness of treatments): критерии отбора, моменты включения и рандомизации, сравниваемые режимы терапии, период наблюдения и оценка результата и т.п.;
- ✓ (ii) использовать “подражающее”, или “повторяющее” исследование (trial emulation framework) на основе RWD, и определить показатели, которые могут имитировать “взаимозаменяемость” в целевом исследовании (например, baseline/post-randomization ковариаты, new user, time zero - matching pre-treatment person-time between treated and untreated patients и т.п.);

Ограничения: нельзя “подражать” слепоте, плацебо (можно a standard of-care control arm), можно использовать только имеющиеся данные, только одобренная терапия, eligibility criteria in a target trial can only be assessed using information available in the database and the missing variables should be stated in the limitations.

- ✓ (iii) определить методы анализа (propensity score, inverse probability weighting estimation, parametric g-formula, or doubly robust estimation such as targeted maximum likelihood estimation).

■ Меры минимизации систематических ошибок в RWD/RWE исследованиях

7. Research methods

7.1. Study design

7.2. Study design diagram

7.3. Setting

7.3.1 Context and rationale for definition of time 0 (and other primary time anchors) for entry to the study population

Table 3 Operational Definition of Time 0 (index date) and other primary time anchors

7.3.2 Context and rationale for study inclusion criteria:

Table 4. Operational Definitions of Inclusion Criteria

7.3.3 Context and rationale for study exclusion criteria

Table 5. Operational Definitions of Exclusion Criteria

7.4. Variables

7.4.1 Context and rationale for exposure(s) of interest

Table 6. Operational Definitions of Exposure

7.4.2 Context and rationale for outcome(s) of interest

Table 7. Operational Definitions of Outcome

7.4.3 Context and rationale for follow up

Table 8. Operational Definitions of Follow Up



ТЕМПЛЕЙТ ПРОТОКОЛА (HARPER): The International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) and ISPOR–The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)

7.4.4 Context and rationale for covariates (confounding variables and effect modifiers, e.g. risk factors, comorbidities, comedICATIONS)

Table 9. Operational Definitions of Covariates

7.5. Data analysis

7.5.1 Context and rationale for analysis plan

Table 10. Primary, secondary, and subgroup analysis specification

Table 11. Sensitivity analyses – rationale, strengths and limitations

7.6. Data sources

7.6.1 Context and rationale for data sources

Table 12. Metadata about data sources and software

7.7. Data management

7.8. Quality control

7.9. Study size and feasibility

Table 13. Power and sample size

8. Limitation of the methods

Shirley V. Wang et al. “HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force” // Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2022, DOI: 10.1002/pds.5507.

■ Меры минимизации систематических ошибок в RWD/RWE исследованиях

7. Research methods

7.1. Study design

7.2. Study design diagram

7.3. Setting

7.3.1 Context and rationale for definition of time 0 (and other primary time anchors) for entry to the study population

Table 3 Operational Definition of Time 0 (index date) and other primary time anchors

7.3.2 Context and rationale for study inclusion criteria:

Table 4. Operational Definitions of Inclusion Criteria

7.3.3 Context and rationale for study exclusion criteria

Table 5. Operational Definitions of Exclusion Criteria

7.4. Variables

7.4.1 Context and rationale for exposure(s) of interest

Table 6. Operational Definitions of Exposure

7.4.2 Context and rationale for outcome(s) of interest

Table 7. Operational Definitions of Outcome

7.4.3 Context and rationale for follow up

Table 8. Operational Definitions of Follow Up



ТЕМПЛЕЙТ ПРОТОКОЛА (HARPER): The International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) and ISPOR–The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)

ПРИМЕР ОПИСАНИЯ ТЕРАПИИ (химиотерапия) ПО ЛИНИЯМ :

First line of therapy (LoT1) was defined as all systemic therapy a patient received during the first 28 days from the earliest treatment date. If a patient initiated a different drug or had a > 90-day gap after the LoT1, the initiation date of that new drug or any drug after the gap was defined as the initiation date of the second LoT (LoT2), and the LoT2 regimen was defined as all systemic therapy drugs the patient received within the 28-day window from the newly established initiation date. LoT duration was defined as number of days from the LoT initiation date to the last treatment date within that LoT + 28 days or to a censoring event.

Choi Y.Ch., et al. “Comparison Between Health Insurance Claims and Electronic Health Records (EHRs) for Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) Patient Characteristics and Treatment Patterns: A Retrospective Cohort Study” // Drugs - Real World Outcomes (2021) 8:577–587 <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00269-0>

■ План статистического анализа для неинтервенционных исследований

Transparency Regarding Data Collection and Analysis

➤ To adequately assess the results of a non-interventional study supporting a marketing application, FDA must be confident that particular data sources or databases were not selected, or that specific analyses were not conducted, to favor a certain conclusion. Therefore, the protocol and SAP should be finalized prior to conducting the prespecified analyses listed in the protocol and SAP. The sponsor should provide evidence that the protocol and SAP were finalized prior to reviewing outcome data of a study and before performing the prespecified analyses. In addition, any revisions to the protocol should be date-stamped, and the rationale for each change should be provided.

➤ Sponsors should document all analyses performed on the data during the study design phase, including feasibility evaluations and exploratory analyses. Sponsors should also demonstrate that the choice of the final analytic dataset and the conduct of final analyses align with the research question of interest and do not favor particular study findings.

Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products

Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Tala Fakhouri, 301-837-7407, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

December 2021
Real World Data/Real World Evidence (RWD/RWE)



United States Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry, Considerations for the Use of RWD and RWE to Support Regulatory Decision – Making for Drug and Biological Products, 2021.

■ Меры минимизации систематических ошибок в RWD/RWE исследованиях

Table 1. Administrative Information
Table 2. Version History
Figure 1. Design Diagram
Table 3. Summary of Study Population Parameters
A. Meta-data about data source and software
B. Index Date (day 0) defining criterion
C. Inclusion Criteria.....
D. Exclusion Criteria.....
E. Predefined Covariates.....
F. Empirically Defined Covariates.....
G. Outcome.....
H. Follow up.....
Table 4. Primary, Secondary and Subgroup Analysis Specification.
A. Primary Analysis
B.1 Secondary Analysis 1.....
B.2 Secondary Analysis 2.....
Table 5. Sensitivity Analyses.....
Table 6. Attrition Table
Table 7. Power and Sample Size Calculation
Table 8. Glossary of Terminology.....
Table 9. Abbreviations
Appendices



STaRT-RWE - структурированный шаблон для планирования и репортирования RWE:

The template has been endorsed by the International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE) and the Transparency Initiative led by the International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research in partnership with ISPE, Duke Margolis Health Policy, and the National Pharmaceutical Council.

STaRT-RWE is a didactic tool for designing and conducting good RWE studies; set clear expectations for communication of RWE methods; reduce misinterpretation of prose that lacks specificity; allow reviewers to quickly find key information; and facilitate reproducibility, validity assessment, and evidence synthesis.

This multipurpose tool is particularly relevant for hypothesis evaluating studies on treatment effectiveness and safety that are intended to influence a regulatory decision, but is also compatible with RWE studies of various types (eg, exploratory, descriptive, prediction).

Shirley V Wang, et al. “STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies” // *BMJ* 2021;372:m4856 | doi: 10.1136/bmj.m4856

■ Анализ в подгруппах

- ✓ Анализ в подгруппах в наблюдательных исследованиях согласуется с таким анализом в РКИ:
 - Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials, EMA, 2019.
 - Необходимо различать подтверждающий, описательный и поисковый тип анализа.
 - Необходимо понимать потенциал анализа гетерогенности до начала исследования.
 - Необходимо учитывать вероятности ошибки первого и второго рода.
 - Важно поддерживать адекватную статистическую мощность для подтверждающего анализа в подгруппах и корректировать альфа в связи с множественным тестированием, если применимо.
- ✓ Подгруппы должны быть определены на основе показателей, измеряемых на baseline, или показателей, на которые не влияет изучаемое воздействие.
- ✓ В наблюдательных сравнительных исследованиях возможно влияние конфаундеров и взаимовлияние между конфаундерами и модификаторами терапевтического эффекта, что делает подбор модели для анализа в подгруппах более сложным.
- ✓ Анализ подгрупп на основе данных может рассматриваться как частный случай методологии подбора модели – выбор наилучших подгрупп из набора кандидатов, используются методы ИИ.
- ✓ Гетерогенность в наблюдательных исследованиях может проявиться из-за случайности или систематической ошибки:
 - Оценка случайности - тест для взаимовлияния терапии и переменной, определяющей подгруппы.
 - Снижение вероятности систематической ошибки с помощью подходящих элементов дизайна.
- ✓ Propensity score может использоваться для анализа гетерогенности и идентификации клинически значимых подгрупп. Необходимо описать, как именно конфаундинг будет учитываться в анализе.
 - Wang S.V., et al. “A review of the performance of different methods for propensity score matched subgroup analyses and a summary of their application in peer-reviewed research studies” // Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;1–6.
 - Yang S., et al. “Propensity score weighting for causal subgroup analysis” // Stat Med. 2021 Aug 30; 40(19): 4294–4309.
 - Lipkovich I., et al. “Tutorial in biostatistics: data-driven subgroup identification and analysis in clinical trials” // Stat Med. 2016, DOI: 10.1002/sim.7064

■ Меры минимизации систематических ошибок в RWD/RWE исследованиях

- Table 1. Administrative Information
- Table 2. Version History
- Figure 1. Design Diagram
- Table 3. Summary of Study Population Parameters
- A. Meta-data about data source and software
- B. Index Date (day 0) defining criterion
- C. Inclusion Criteria.....
- D. Exclusion Criteria.....
- E. Predefined Covariates.....
- F. Empirically Defined Covariates.....
- G. Outcome.....
- H. Follow up.....
- Table 4. Primary, Secondary and Subgroup Analysis Specification.
- A. Primary Analysis
- B.1 Secondary Analysis 1.....
- B.2 Secondary Analysis 2.....
- Table 5. Sensitivity Analyses.....
- Table 6. Attrition Table
- Table 7. Power and Sample Size Calculation
- Table 8. Glossary of Terminology.....
- Table 9. Abbreviations.....
- Appendices

РАЗМЕР ВЫБОРКИ:

- ✓ На основе точности,
- ✓ На основе мощности.

ESS - Effective sample size (\tilde{N}); the sample size of an unweighted sample which incorporates the precision of the given weighted (w) sample (N):

$$\tilde{N} = \frac{W^2}{\sum_{i=1}^N w_i^2}$$

Sharma S.K., et al. “How to calculate sample size for observational and experimental nursing research studies?” // National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology Vol 10(1), 2020.

Standardised Effect size Cohen’s d	d
Small	0,20
Medium	0,50
Large	0,80
Very large	1,20

Shirley V Wang, et al. “STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies” // BMJ 2021;372:m4856 | doi: 10.1136/bmj.m4856

Основные способы выявления остаточного смещения и количественного анализа bias

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (BIAS ANALYSIS)

Используется для проверки устойчивости оцененных ассоциаций по отношению к неизмеряемым или плохо контролируемым конфаундерам.

МЕРА Е-ЗНАЧЕНИЕ (E-VALUE)

Минимальная сила ассоциации (по шкале относительного риска), которую должен иметь неизмеряемый конфаундер и с терапией, и с результатом, чтобы полностью объяснить наблюдаемую ассоциацию терапия – результат (RR) при условии учета измеряемых ковариат

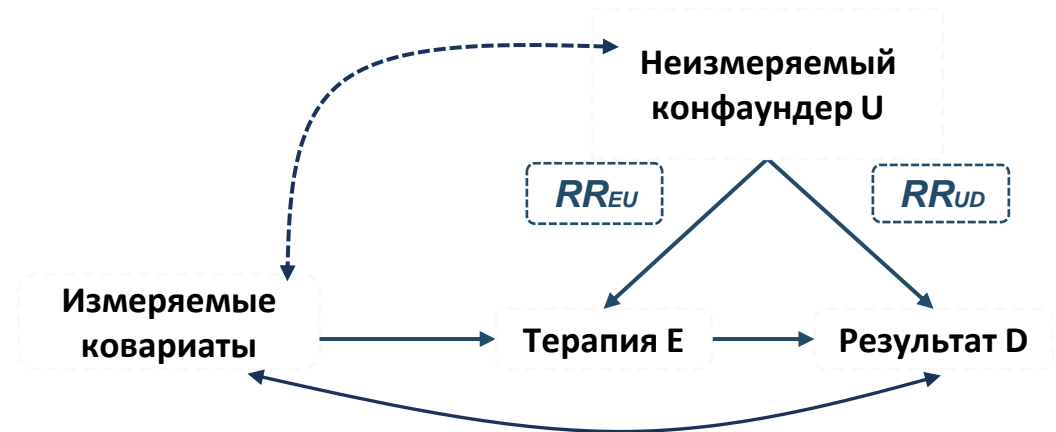
$$E\text{-value} = RR + \sqrt{RR \times (RR - 1)}$$

P value gives evidence for association, E-value gives evidence that the association is causation.*

КОЭФФИЦИЕНТ В (BIAS FACTOR)

Максимальная относительная величина, на которую неизмеряемые конфаундеры могут снижать наблюдаемое отношение рисков.

$$B = \frac{RR_{UD} \times RR_{EU}}{RR_{UD} + RR_{EU} - 1}$$



RR_{UD} - на сколько важен неизмеряемый конфаундер для результата,
RR_{EU} - на сколько несбалансированы сравниваемые группы в отношении неизмеряемого конфаундера U

Обзор более сложных методов количественного описания и моделирования систематической ошибки:

1. Lash, T. L., et al. (2014), "Good Practices for Quantitative Bias Analysis," International Journal of Epidemiology, 43, 1969–1985.
2. Mark Levenson, Weili He, Jie Chen, Yixin Fang, (2021): "Biostatistical Considerations When Using RWD and RWE in Clinical Studies for Regulatory Purposes: A Landscape Assessment", Statistics in Biopharmaceutical Research, DOI:10.1080/19466315.2021.1883473.

*VanderWeele T, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. Ann Intern Med. 2017; 167(4): 268–74.

Спасибо за внимание