

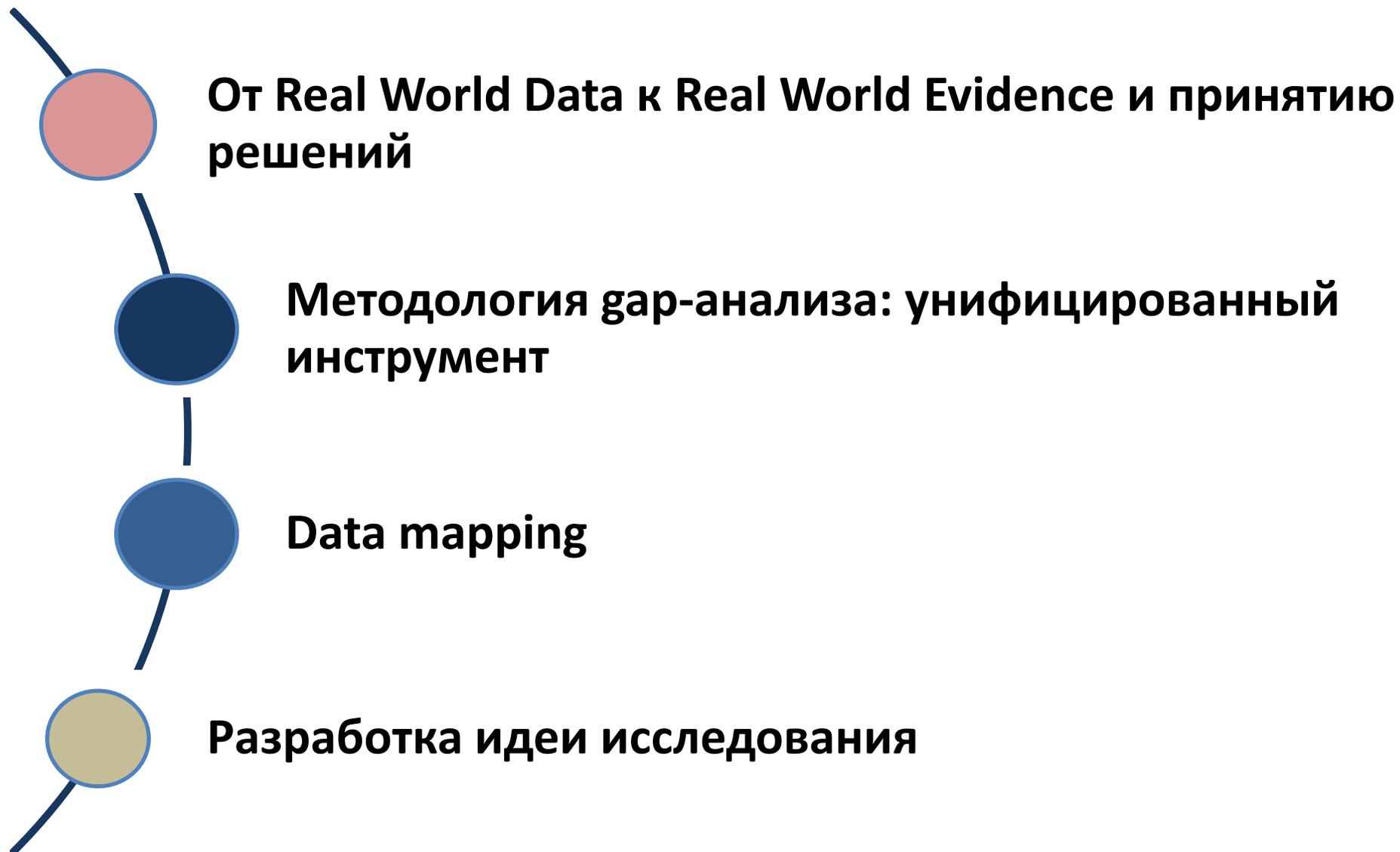


# Разработка идеи исследования: ключевые аспекты и методология

Проект «Диалоги о Real World Data»

Гольдина Татьяна, к.б.н.,  
руководитель рабочей группы AIPM по RWE

25 ноября 2022г

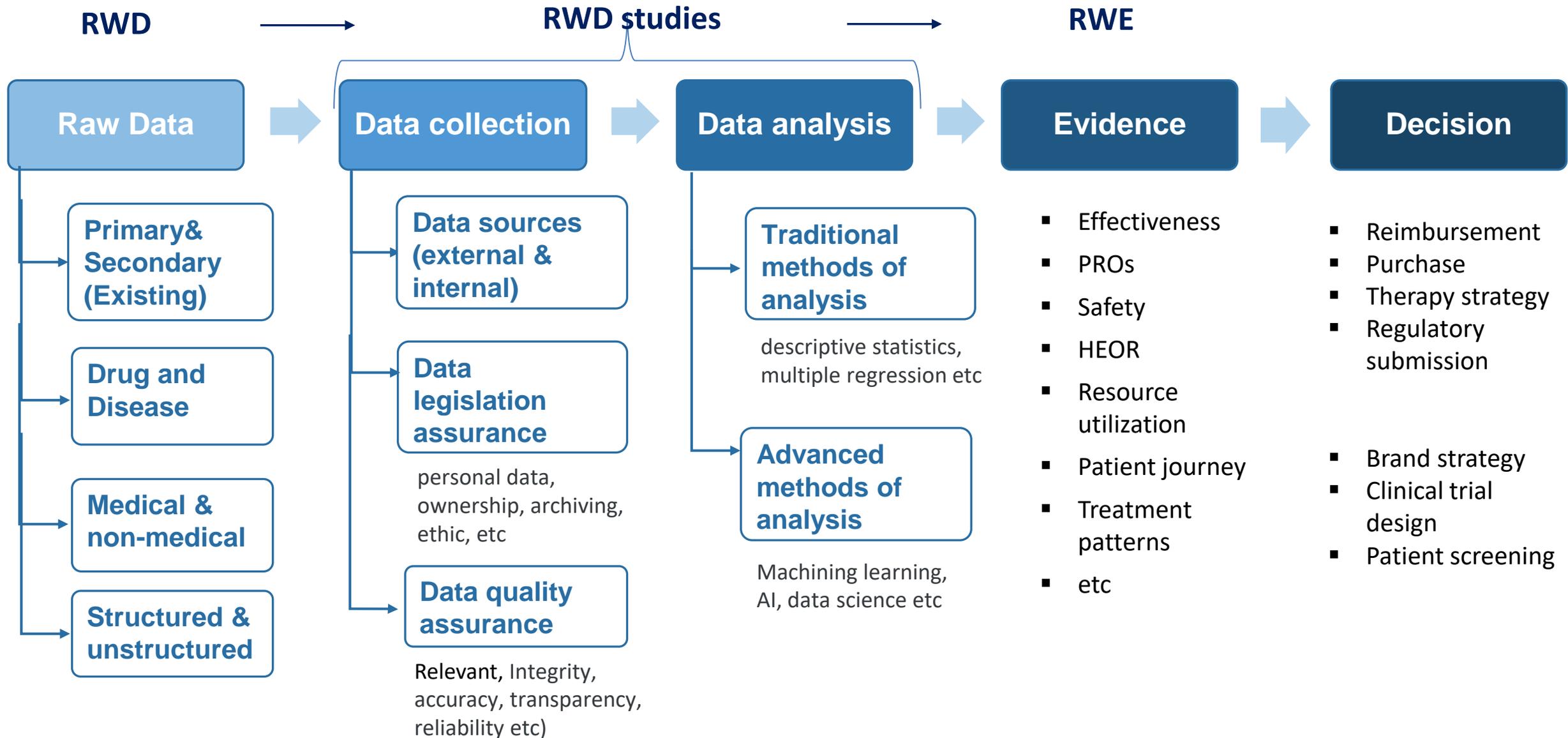


# Data governance



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

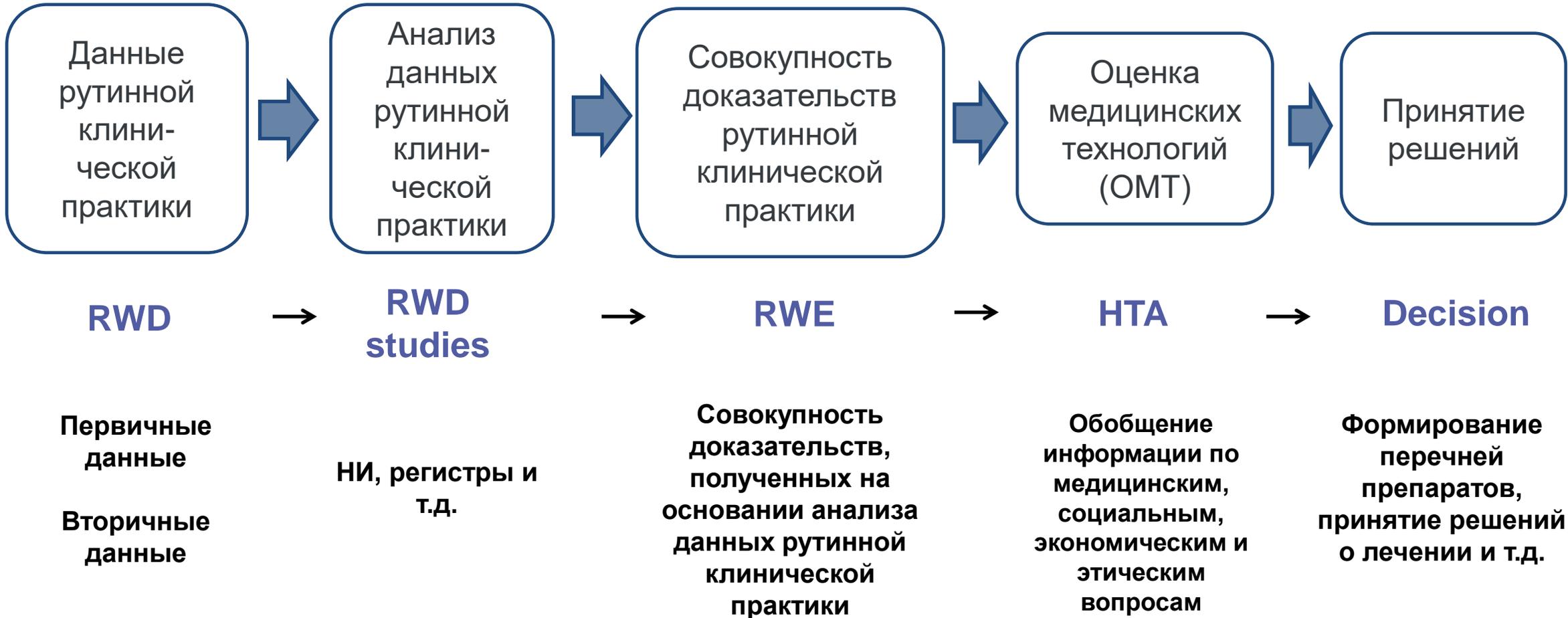
Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей



# От данных рутинной практики к принятию решений в здравоохранении\*



Association of International Pharmaceutical Manufacturers  
Ассоциация международных фармацевтических производителей



\*Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении, Гольдина Т.А., Суворов Н.И. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018. [№ 1 \(31\)](#). С. 21-29

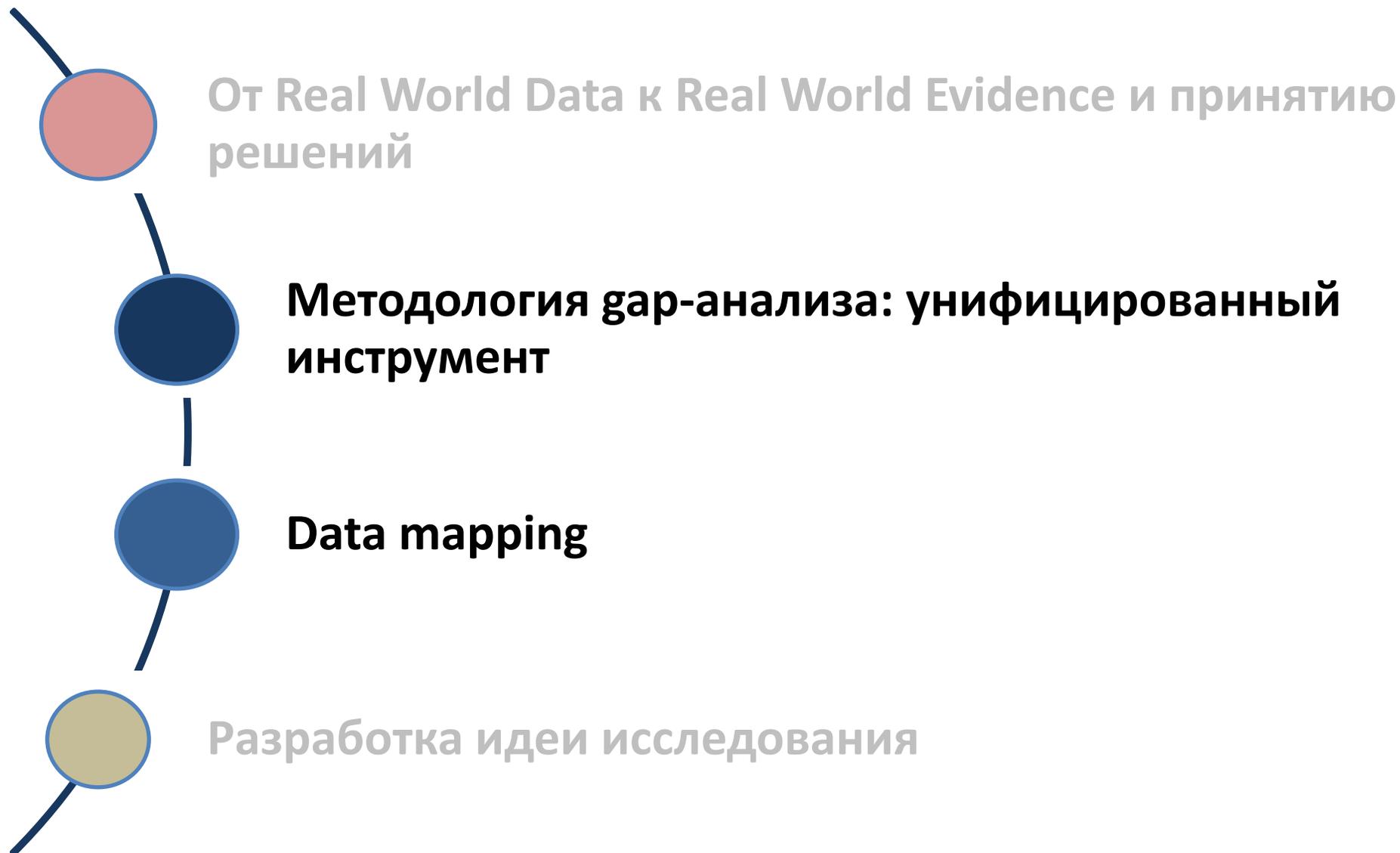
# RWD & RWE: фокус на качество



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей





**Gар-анализ** — это метод выявления несоответствия (разрыва) между текущим и желаемым состояниями

## Темы для гар-анализа:

- ✓ RWE,
- ✓ различные процессы,
- ✓ части проекта/проекты,
- ✓ СОПы,
- ✓ И др

## Названия в источниках:

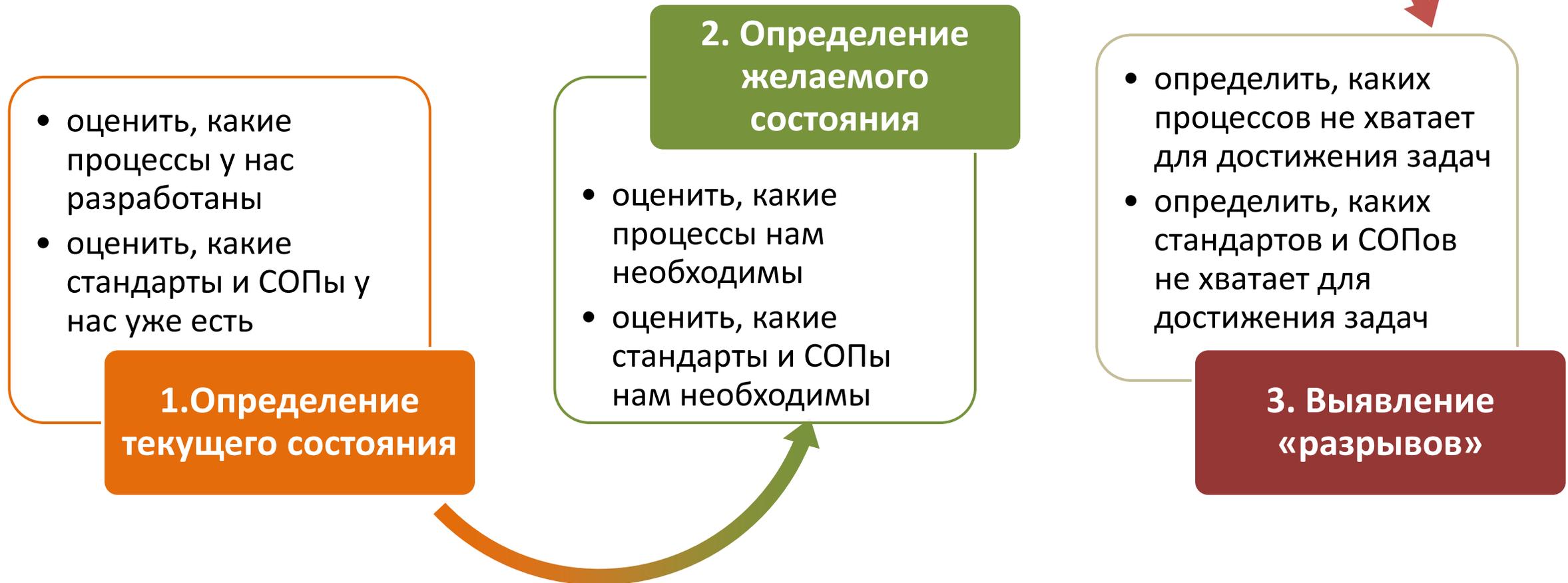
- ✓ анализ разрывов
- ✓ гар-анализ,
- ✓ gap-analysis,
- ✓ gap-assessment

# Gap-анализ для Системы Менеджмента Качества



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей





# Формулирование необходимого evidence - это стратегический уровень



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

3. Выявление «разрывов»

4. Формулирование инициатив

**Стратегический уровень**

- RWE – часть стратегии компании
- RWE – часть стратегии Medical Affairs
- RWE – часть медицинской стратегии,
- определение потребностей в RWE - часть стратегического анализа

**Тактический уровень**

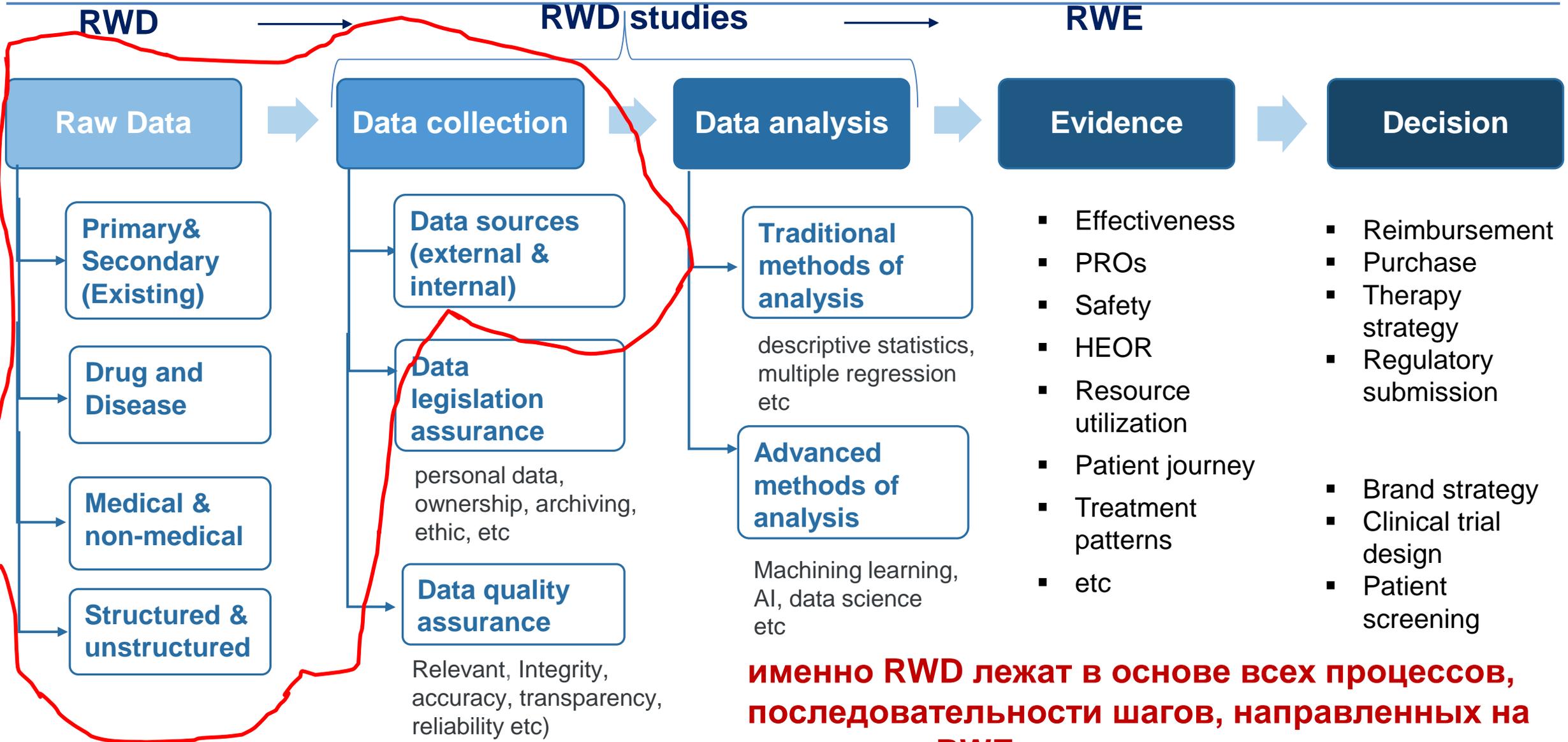
- Оценка данных
- Оценка источников данных
- Оценка возможного дизайна для получения evidence

# Почему мы делаем data mapping?



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей



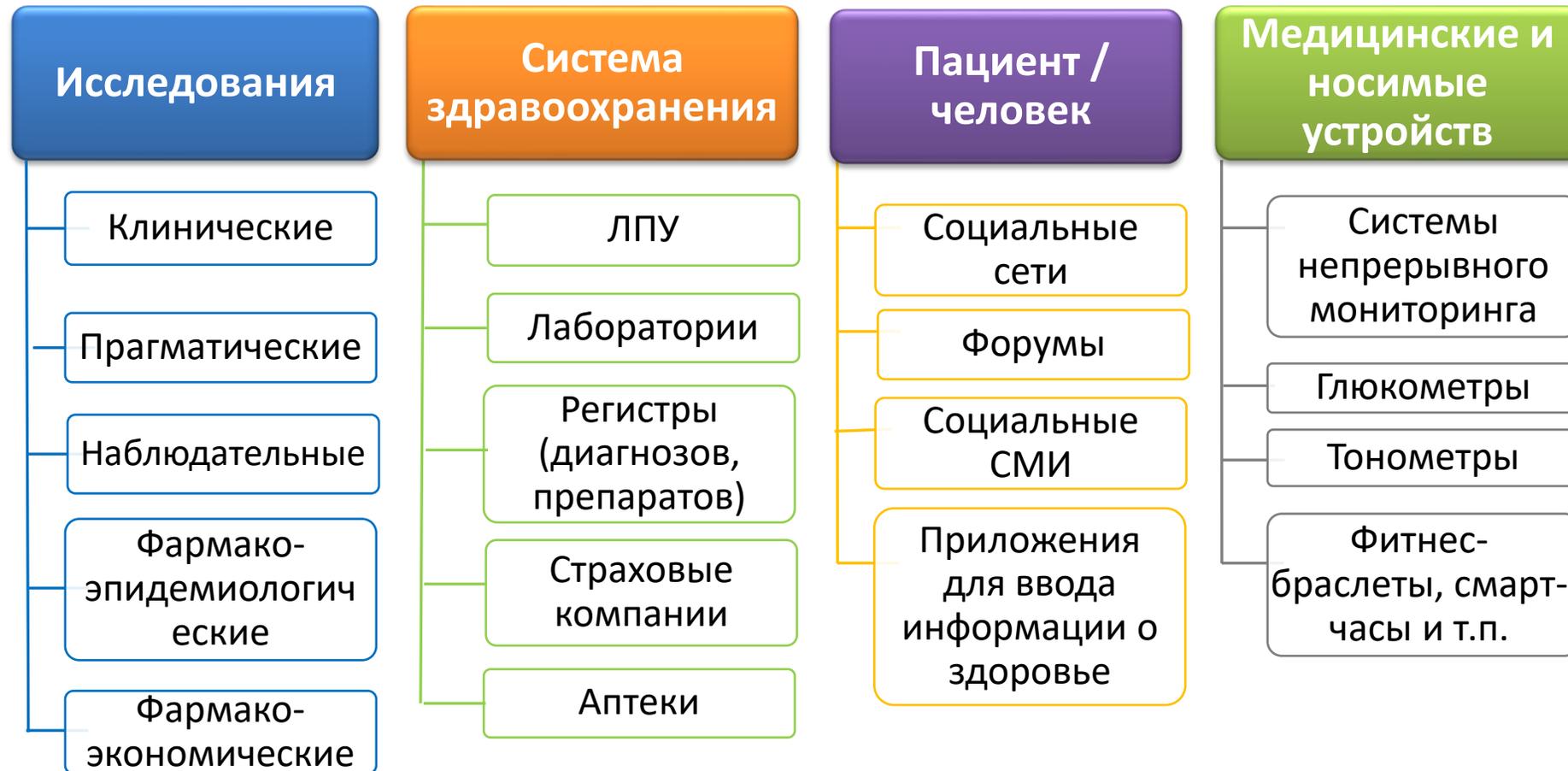
**именно RWD лежат в основе всех процессов, последовательности шагов, направленных на получение RWE**

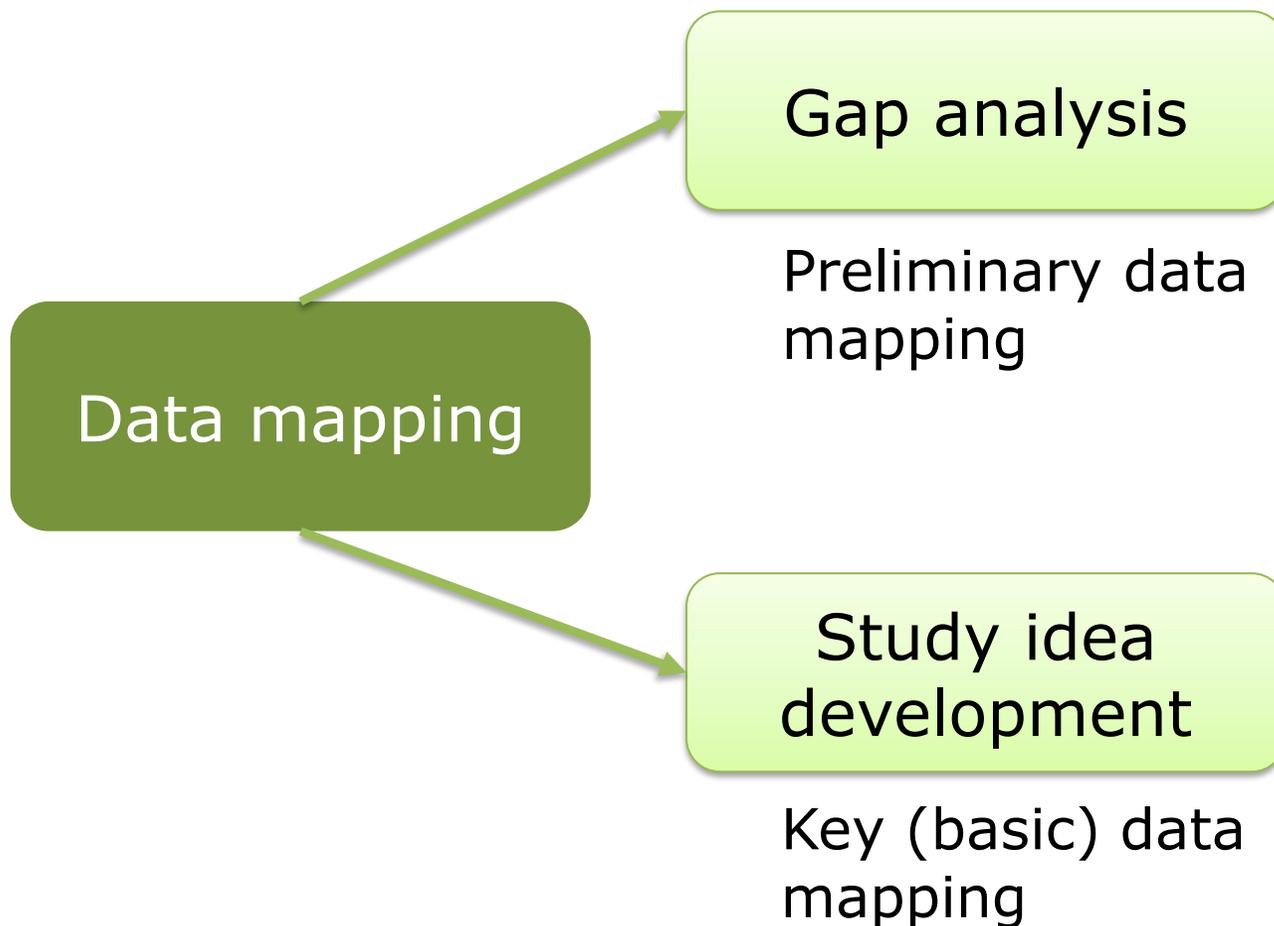
# Источники RWD (Data source)



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей





## *Why do we need to perform data mapping?*

- to estimate do we have data **to realize a data gap**  
*depth of data mapping: **briefly***
- to estimate do we have data **to realize a study**  
*depth of data mapping: **details***

1

## WHAT

### Estimation of potential data sources

- What data sources we have in a country?
- What data sources contain data (needed for us)
- What data we can find in these data sources?

It's not enough to define RWD sources – we need to understand how to collect data to ensure legislation and quality

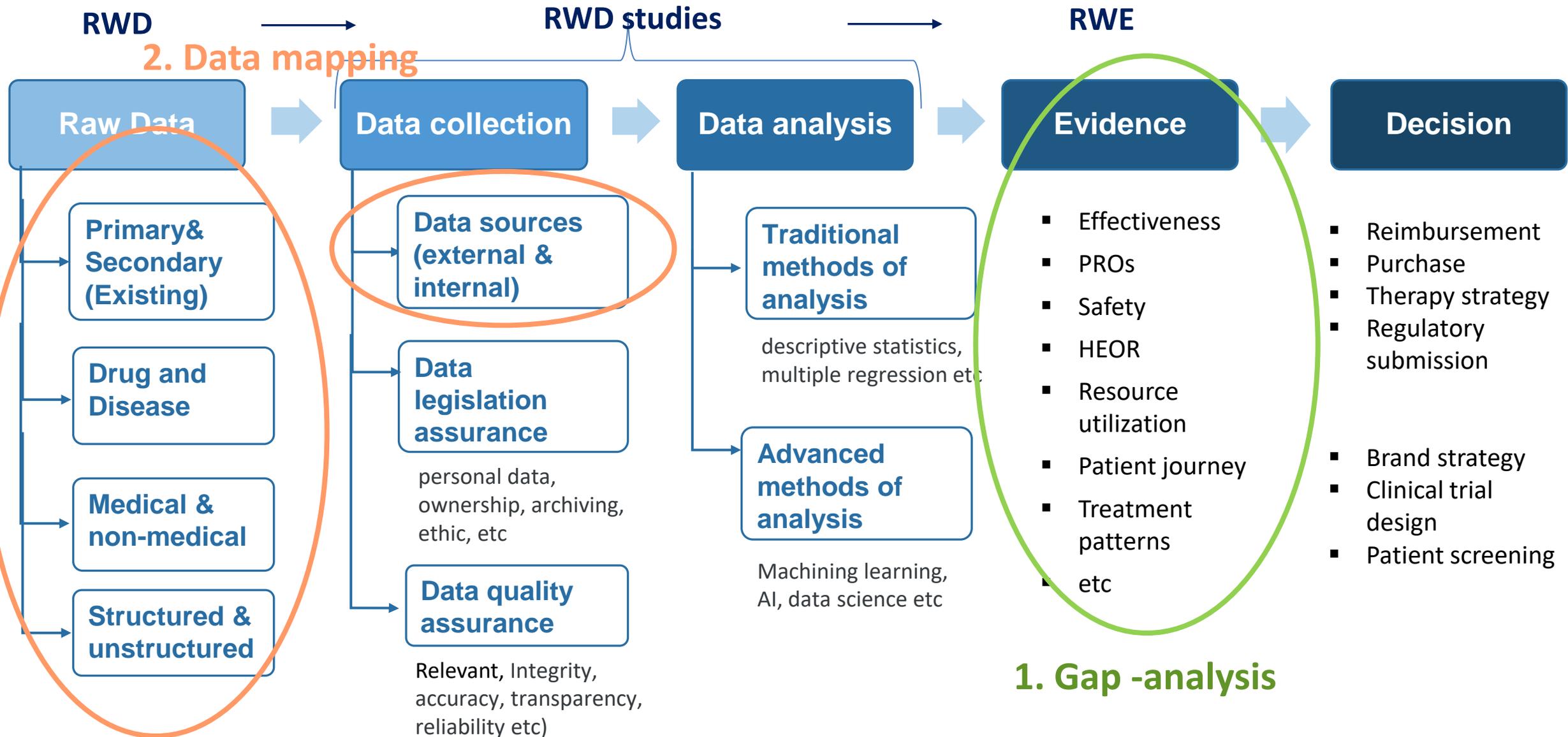
2

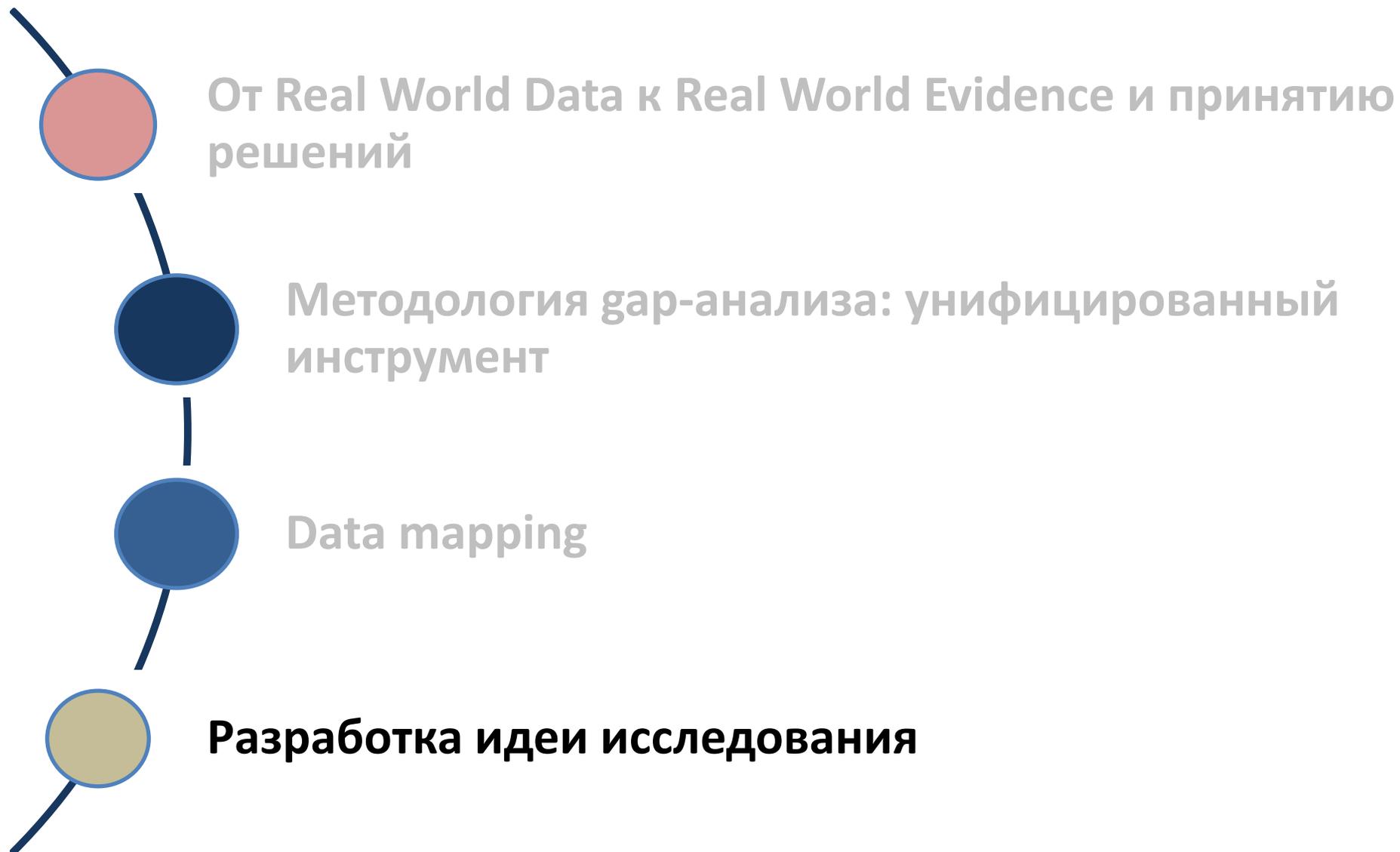
## HOW

### Estimation of opportunity to take data from data sources

- How to access to data?
- What is current legislation (rights, personal data, IP)?
- How can we ensure legislation?
- How transfer data from sources?
- How merge data for analysis?

# Необходимо знать прежде, чем приступить к разработке концепции





# Разработка исследования, построенного на RWD



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers  
Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

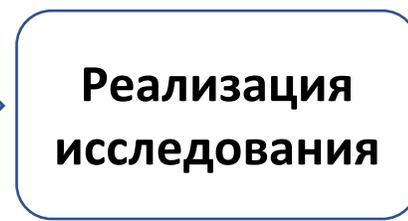
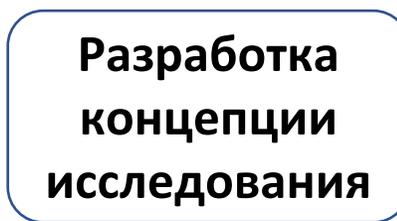
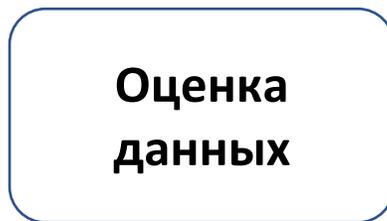
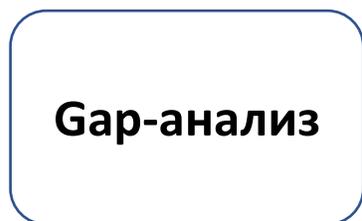
## Стратегический уровень



## Тактический уровень



## Операционный уровень



- Определение текущего и желаемого состояний
- Выявление «разрывов»
- Разработка инициатив в соответствии со стратегическими целями

- Источники данных
- Наличие данных
- Правомерность использования данных
- Методы получения данных из источника
- Использование нескольких источников

- Определение конечных точек, целей и плана сбора данных на основании предварительной оценки данных
- Оценка особенностей данных и влияние на интерпретацию результатов и качество исследования

- Разработка ИРК/ базы данных
- Планирование всех аспектов управления данными
- План статистического анализа
- Планирование контроля качества
- Управление рисками

- Сбор данных
- Управление данными (валидация и др)
- Медицинский мониторинг
- Контроль качества
- Статистический анализ
- Отчет об исследовании

# Схема разработки и проведения исследования



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей



# Study types (by Study Sponsor and type of intervention)



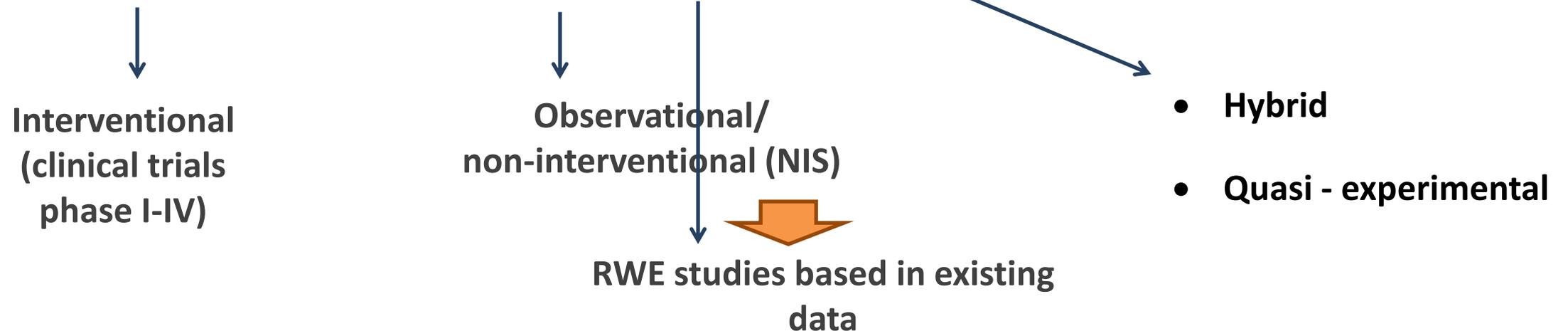
Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

## 1. The study Sponsor



## 2. Type of intervention



# Развитие концепции исследования – КИО или Спонсор?



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей



## Необходимые знания и компетенции

Место исследования в стратегии бренда

Глубокие знания о заболевании, препарате

Глубокие знания о RWD, RWE

Знание методологии разработки исследований, построенных на RWD

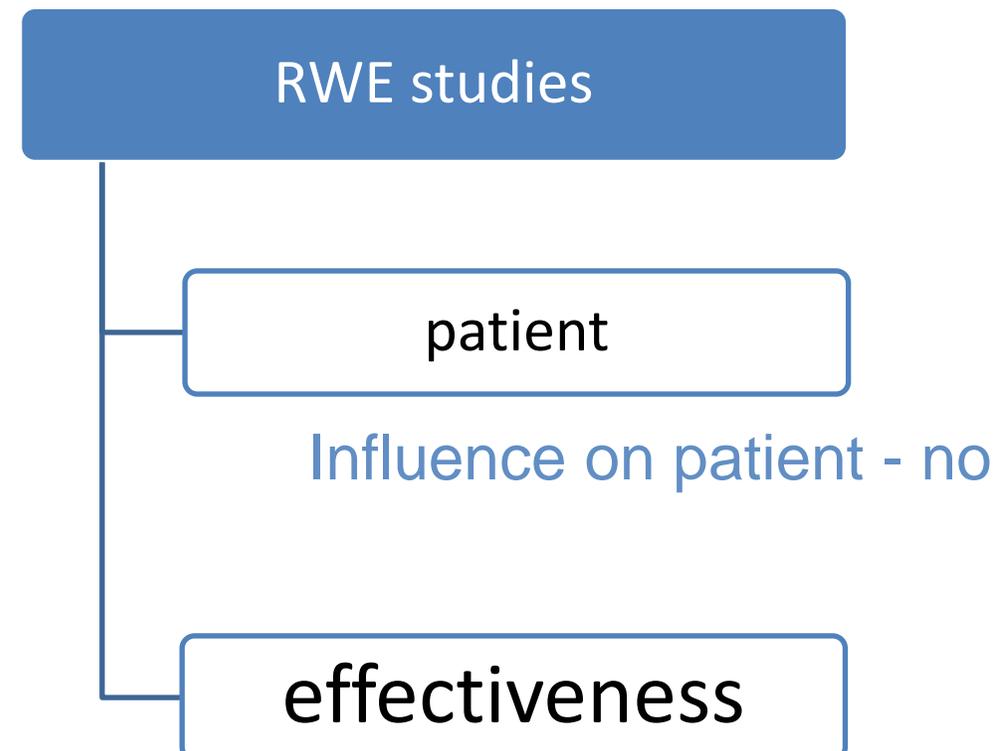
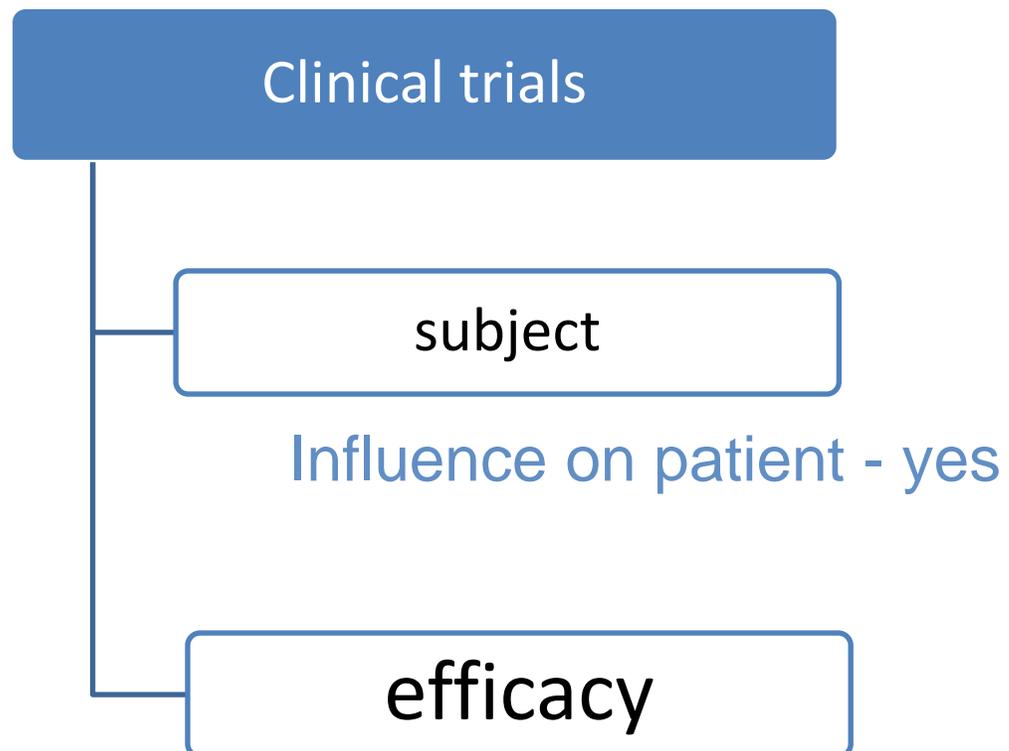
Study outline sections	The main description
Study title	Short (if applicable) and full study title
Study rationale	RWE gaps. Study design, study population, study objectives
<b>Study objectives</b>	<b>As minimum – primary, secondary and safety</b>
<b>Study endpoints</b>	<b>As minimum – primary, secondary and safety</b>
<b>Study population</b>	<b>Criteria inclusion and exclusion</b>
Study design	Prospective/retrospective, comparative (if app). Rationale of the study design.
<b>Study plan</b>	<b>Plan of visits = plan of patient’s observation</b>
<b>Data collection overview</b>	<b>Main parameters/area of data which are collected in the study by visits</b>
Study timelines	Start and end of data collection, Study report
Statistical methods	Population for analysis. Basic methods
Sample size calculation	Statistical justification of sample size

## НЕТ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РУТИННУЮ ПРАКТИКУ – ОЦЕНКА РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

### Ключевой вопрос: как ... в рутинной практике?

Например:

- Что описано в руководстве по лечению заболевания и как это происходит в рутинной практике?
- Какие типы/паттерны лечения я знаю в рутинной практике?
- Какие пациенты в рутинной практике?
- Как часто пациенты в рутинной практике ходят на визиты к врачу?/Как долго в рутинной практике длится госпитализация
- И т.д.



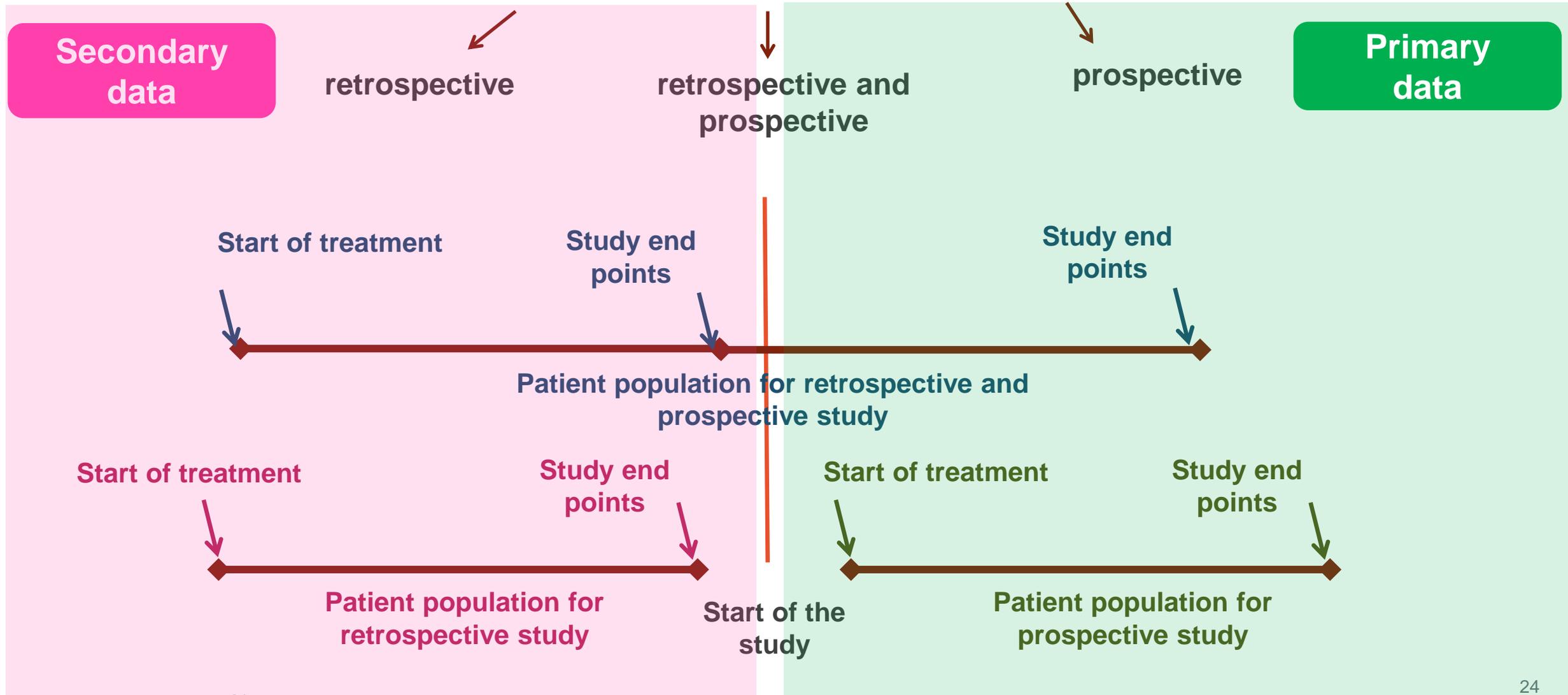
# Варианты дизайна в зависимости от типа используемых данных



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

## Ways to achieve study end points

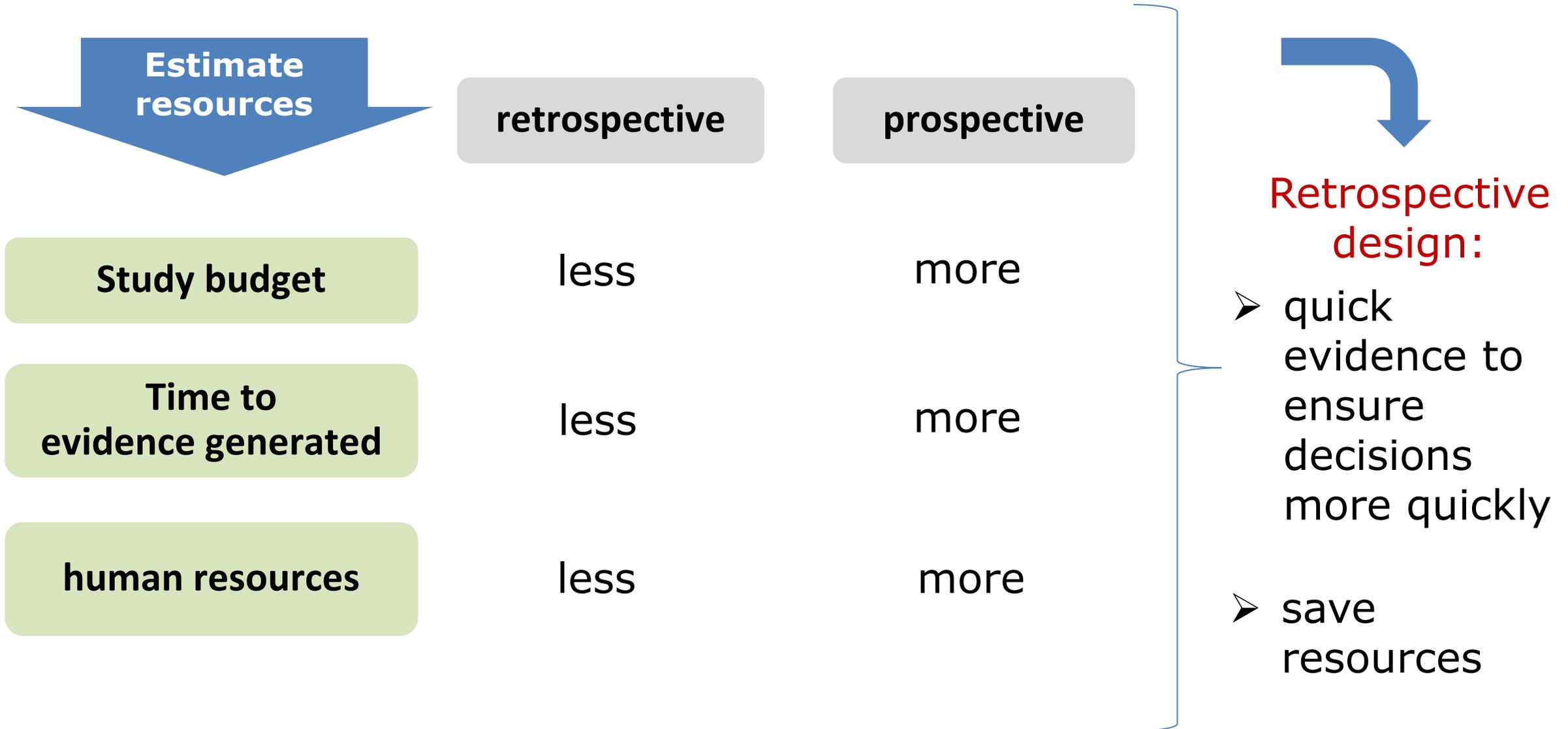


# Retrospective or prospective design? (1)



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей



# Retrospective or prospective design? (2)



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

<b>Estimate quality</b>	<b>retrospective</b>	<b>prospective</b>
data quality	worse	better
data availability and access to data	worse	better
quality of study processes	depend on study sponsor	better, may be closer to clinical trials

# Перспективное и ретроспективное? (3)



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

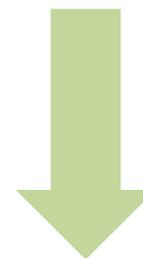
Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей



**перспективное**

**ретроспективное**

При выборе  
исследования с  
ретроспективным  
дизайном



Обеспечение доверия  
заинтересованных  
сторон и лиц,  
принимающих решение

Фокус на  
обеспечение  
качества на всех  
этапах исследования

# Клиническое исследование: критерии включения/невключения



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

A Study to Assess the Efficacy and Safety of [REDACTED] in Participants With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With [REDACTED] or for Those Who Cannot Take [REDACTED]. Because it is Not Medically Advisable\*

## Criteria

### Inclusion Criteria:

1. Male or female, 18 years or older
2. Severe, Chronic AD, (according to American Academy of Dermatology Consensus Criteria [Eichenfield 2014]) for whom treatment with potent TCS is indicated
3. EASI score  $\geq 20$  at the screening and baseline visits
4. IGA score  $\geq 3$  (on the 0 to 4 IGA scale) at the screening and baseline visits
5.  $\geq 10\%$  body surface area (BSA) of AD involvement at the screening and baseline visits
6. Documented recent history (within 6 months before the screening visit) of inadequate response to treatment with TCS
7. Have applied a stable dose of topical emollient (moisturizer) twice daily for at least the 7 consecutive days immediately before the baseline visit
8. Documented history by a physician of either:
  - a. No prior CSA exposure and not currently a candidate for CSA treatment due to:
    - medical contraindications (eg, uncontrolled hypertension on medication), or
    - use of prohibited concomitant medications (eg, statins, digoxin, macrolide, antibiotics, barbiturates, anti-seizure, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diuretics, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, St John's Wort, etc), or
    - increased susceptibility to CSA-induced renal damage (elevated creatinine) and liver damage (elevated function tests), or
    - increased risk of serious infections, or
    - hypersensitivity to CSA active substance or excipients OR
  - b. Previously exposed to CSA, and CSA treatment should not be continued or restarted due to:
    - intolerance and/or unacceptable toxicity (eg, elevated creatinine, elevated liver function tests, uncontrolled hypertension, paraesthesia, headache, nausea, hypertrichosis, etc), or
    - inadequate response to CSA (defined as flare of AD on CSA tapering after a maximum of 6 weeks of high dose [5 mg/kg/day] to maintenance dose [2 to 3 mg/kg/day] or a flare after a minimum of 3 months on maintenance dose). Flare is defined as increase in signs and/or symptoms leading to escalation of therapy, which can TCS, or the start of another systemic non-steroidal immunosuppressive drug or
    - requirement for CSA at doses  $>5$  mg/kg/day, or duration beyond those specified in the prescribing information ( $>1$  year)

### Exclusion Criteria:

1. Participation in a prior dupilumab clinical study
2. Treatment with an investigational drug within 8 weeks or within 5 half-lives (if known), whichever is longer, before the screening visit
3. Hypersensitivity and/or intolerance to corticosteroids or to any other ingredients contained in the TCS product used in the study
4. Systemic CSA, systemic corticosteroids, or phototherapy within 4 weeks prior to screening, and azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), or Janus kinase (JAK) inhibitors within 8 weeks prior to screening
5. Treatment with TCI within 1 week before the screening visit
6. Treatment with biologics as follows:
  - Any cell-depleting agents including but not limited to rituximab: within 6 months before the screening visit, or until lymphocyte count returns to normal, whichever is longer
  - Other biologics: within 5 half-lives (if known) or 16 weeks prior to the screening visit, whichever is longer
7. Regular use (more than 2 visits per week) of a tanning booth/parlor within 4 weeks of the screening visit
8. Treatment with a live (attenuated) vaccine within 12 weeks before the screening
9. Active chronic or acute infection requiring treatment with systemic antibiotics, antivirals, antiparasitics, antiprotazoals, or antifungals within 2 weeks before the screening or superficial skin infections within 1 week before the screening visit. NOTE: patients may be rescreened no sooner than 2 weeks after infection resolves
10. Known or suspected history of immunosuppression, including history of invasive opportunistic infections (eg, tuberculosis [TB], histoplasmosis, Listeriosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, aspergillosis) despite infection resolution; or unusually frequent, recurrent, or prolonged infections, per investigator judgment
11. Presence of any 1 of the following TB criteria:
  - a. A positive tuberculin skin test at the screening visit
  - b. A positive blood QuantiFERON®-TB or T-Spot test at the screening visit
  - c. Chest x-ray (posterior-anterior and lateral views) at screening or within 3 months before the screening visit (radiology report must be available) with results consistent with prior TB infection (including but not limited to apical scarring, apical fibrosis, or multiple calcified granuloma). This does not include non-caseating granulomata.

NOTE: Any of these 3 TB tests will be performed on a participant's most recent test results to local laboratory only if required to meet entry criteria or advice from

- Много критериев включения и неключения
- Популяция значительным образом унифицирована - однородная популяция
- Часто не бывает особых групп пациентов (пожилые, тяжелые стадии заболевания и тп)

\*[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755649?term=\[REDACTED\]Atopic+Dermatitis&cntry=RU&draw=2&rank=2](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755649?term=[REDACTED]Atopic+Dermatitis&cntry=RU&draw=2&rank=2)

Ключевой вопрос: какие пациенты должны быть в исследовании, чтобы достичь RWE gaps

Parameters	The main description
Age	Usually - $\geq 18$ years of age
Sex	Usually - male and female patients . Exception: gynaecology, men's health
Study disease	Can be more than 1 disease. Confirmation and duration of diagnosis if required.
Previous/current disease treatment	Types of previous treatment, untreated. Treatment at the start of patient observation
Study drug	Must be only with accordance routine practice. As monotherapy or as a part of combined therapy. Types of combination therapy may be written – but only for moment of enrollment

- Для проспективных исследований:

нельзя влиять на рутинную практику – в критериях включения можно зафиксировать лечение только для Baseline visit (дальше пациент будет лечиться в соответствии с реальностью)

---

Parameters	The main description
Contraindications of study drug	Usual definition: Contraindications for study drug of respective approved local SmPC of study drug
Participation in clinical trials	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Current, previous within the define number of years</li><li>2) For prospective studies: planned for the define number of years participation in interventional clinical trials.</li></ol> <p><b>Why?</b> 1) to avoid influence of clinical trials on routine practice 2) to avoid discontinuation of patients from the study because we research routine practice</p>

---

- Heterogeneous population
- More than 1 study disease (indications for study drug)
- Patients are included on different stages of disease and/or disease treatment (including untreated and treated patients)
- Specific of disease treatment (risk/prognostic factors, treatment patterns, treatment combinations for study drug etc)
- etc



## Stratification of study population

### **Совет.**

После того, как сформулировали критерии включения/невключения, представьте образно, что за популяция «получилась». Разложите ее разными способами на группы.

Очень часто это приводит к коррекции критериев.

Часто используемые способы:

Пол, возраст

Исходные уровни каких-либо показателей

Заболевание/типы заболевания

Длительность заболевания

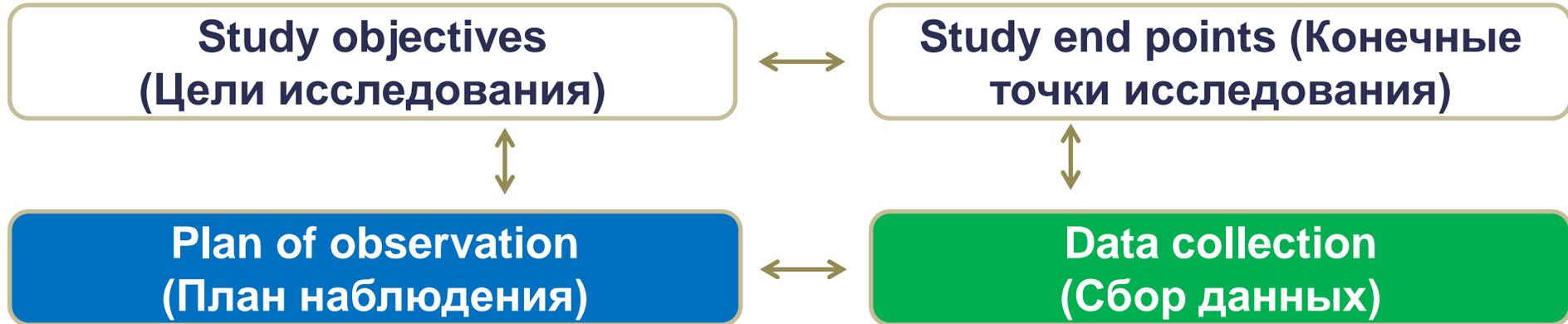
Предшествующая/сопутствующая терапия заболевания

# Планирование исследования на RWD

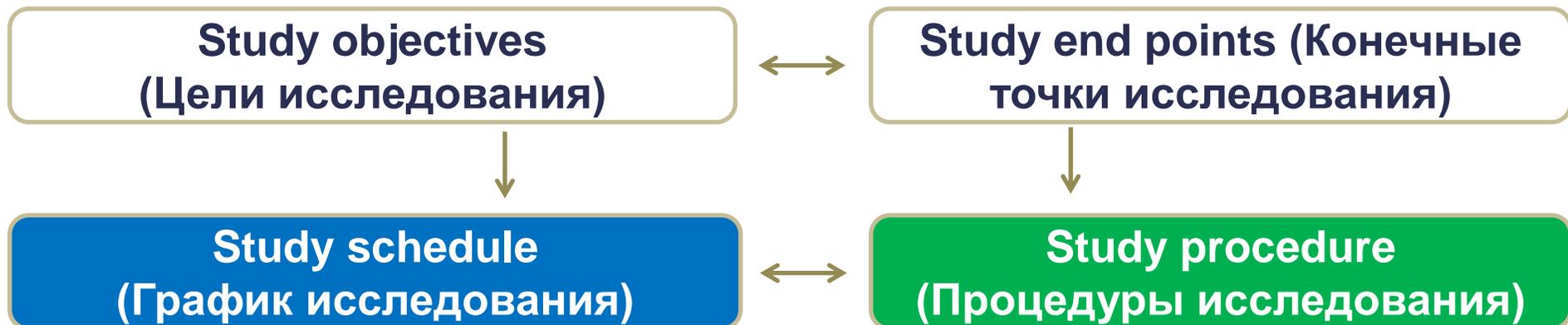


Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers  
Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

**Real World  
Study**



**Clinical  
Trial**



Study outline sections	The main description	
Study title	Short (if applicable) and full study title	
Study rationale	RWE gaps. Study design, study population, study objectives	
Study objectives	As minimum – primary, secondary and safety	<b>02.12.2022</b>
Study endpoints	As minimum – primary, secondary and safety	
Study population	Criteria inclusion and exclusion	примеры <b>23.12.2022</b>
Study design	Prospective/retrospective, comparative (if app). Rationale of the study design.	
Study plan	Plan of visits = plan of patient's observation	<b>23.12.2022</b>
Data collection overview	Main parameters/area of data which are collected in the study by visits	
Study timelines	Start and end of data collection, Study report	
Statistical methods	Population for analysis. Basic methods	<b>16.12.2022</b>
Sample size calculation	Statistical justification of sample size	



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

**Спасибо за внимание!**