



Ассоциация
Международных
Фармацевтических
Производителей

Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии. Последние нераскрытые темы. Завершение цикла.

9 сентября 2022 г – 2 июня 2023 г

- Компании-члены АМФП (различные отделы)
- Партнеры в области RWD, RWE, цифровых технологий
- Эксперты в областях RWD & RWE

- Компании-члены АМФП (различные отделы)
- Партнеры в области RWD, RWE, цифр. технологий
- Эксперты в областях RWD & RWE

- **12 спикеров от компаний АМФП**
- **25 спикеров – партнеры и эксперты в области RWD/RWE**



	2022	2023	Σ
видео	13	11	24
материалы	26	19	45

теория + практика

- RWE
- RWD
- Цифровые технологии
- Проекты, созданные на RWD

Альмира Галеева,
Директор по клиническим исследованиям, медицинским и этическим вопросам

Галина Осина, лидер направления реальная клиническая практика, Roche

Екатерина Маслак,
менеджер по медицинским проектам

Юнона Хомицкая,
к.м.н., медицинский директор, АО Сервье

Татьяна Гольдина,
к.б.н., руководитель направления по данным РКП

Николай Суворов,
к.м.н., менеджер по операционной эффективности и медицинским политик

Мария Леер, член Research Quality Association (RQA)

Наталья Петрова,
федеральный менеджер по обеспечению доступа на рынок

Евгения Новодерезкина,
RWE Lead

Владислав Верников,
Менеджер по операционной деятельности и медицинским проектам

- Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии
- Real World Evidence vs Market Research
- Исследования на MAPs/NPP/EAPs
- Роль региональных медицинских советников (MSL в подготовке и проведении RWE
- Вопросы этики в RWE
- Завершение

- Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии
- Real World Evidence vs Market Research
- Исследования на MAPs/NPP/EAPs
- Роль региональных медицинских советников (MSL в подготовке и проведении RWE
- Вопросы этики в RWE
- Завершение

Инициатива RCT-DUPLICATE имела целью сравнить результаты РКИ с неинтервенционными исследованиями, имитирующими РКИ максимально, насколько это возможно. Задачами являлось:

- Выявление процесса транспарентной разработки дизайна RWE исследования, который предопределяет все параметры исследования для первичного анализа;
- Следуя этому процессу, оценить, как часто исследования RWE воспроизводят результаты РКИ
- Выявить факторы, которые позволяют воспроизвести результаты РКИ

В инициативу было включено **10 РКИ оценки сердечно-сосудистых исходов (MACE)**: 8 - сахароснижающих препаратов (LEADER, DECLARE, EMPA-REG, CANVAS, CARMELINA, TECOS, SAVOR-TIMI и CAROLINA) и 2 – антиагрегантов (PLATO и TRITON-TIMI), из которых в **7-ми препараты сравнивались с плацебо**

Как источник RWD использовались данные страховых возмещений 3 систем: Optum Clinformatics (1 января 2004 – 31 марта 2019), IBM MarketScan (2003 – 2017) и подгруппа Medicare Parts A, B и D (2011 – 2017), включающая всех пациентов с сахарным диабетом

Были определены 3 типа метрик:

- «регуляторное согласие» - способность RWE исследования воспроизвести направление и статистическую значимость результатов РКИ;
- «расчетное согласие» – то есть попадание отношения рисков RWE исследования в 95% ДИ результата РКИ;
- оценка стандартизированных различий результатов RWE и РКИ

Регуляторное согласие было достигнуто в 6 из 10 исследований. Отношение рисков в 8 из 10 RWE исследований попало в 95% ДИ результата РКИ. В 9 из 10 достигнуто или регуляторное согласие, или расчетное согласие. Наибольшие различия в эффективности были обнаружены для исследований, в которых как прокси для плацебо использовалось второе поколение препаратов сульфонилмочевины в отношении кардиоваскулярных эффектов. 9 из 10 воспроизведений имели стандартизированное различие между эффектами менее 2

Таким образом,

- **Воспроизводимость РКИ в рутинной практике определяется тем, какие метрики воспроизводимости используются**
- **Есть непреодолимые особенности РКИ и RWE исследований, которые могут повлиять на результат, например, в РКИ часто в качестве группы сравнения используется плацебо, что невозможно в RWE, поэтому общая рекомендация брать в качестве препарата сравнения – активный препарат сравнения, и иногда это может быть проблемой, как это случилось в этом исследовании. Кроме того, follow-up в РКИ длиннее, чем в исследованиях рутинной практики, так как пациенты или прекращают прием препаратов, или переключаются на более дешёвую альтернативу. Проблему приверженности пытаются преодолеть путем использования анализа on-treatment, а в РКИ используется ИТТ, который известен тем, что чаще приводит к результату, подтверждающую нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами для исследования superiority, поэтому в RWE исследованиях эффективность чаще выше, чем в РКИ. Еще одно ограничение: в ряде случаев невозможность взять ту же конечную точку**

В инициативу было включено **32 РКИ**

- В целом, согласие между результатами РКИ и исследований рутинной практики: корреляция Пирсона - 0.82 (95% ДИ, 0.64-0.91), со согласием по статистической значимости - 75%, с 66% расчетным согласием, с 75% согласием по стандартизированной разнице
- В post hoc анализе, ограниченном 16 РКИ с близкой имитацией дизайна исследования и переменных, воспроизводимость была выше (корреляция по Пирсону, 0.93; 95% ДИ, 0.79-0.97; 94% согласие по статистической значимости, 88% - расчетное согласие, 88% - согласие по стандартизованному различию). Более слабое согласие наблюдалось для 16 РКИ, для которых близкая симуляция по определенным элементам дизайна, определяющими научный вопрос (PICOT), была невозможна (корреляция по Пирсону 0.53; 95% ДИ, 0.00-0.83; 56% согласие по статистической значимости, 50% - расчетное согласие, 69% - согласие по стандартизированной разнице)

Итого, чем больше похожи РКИ и исследования рутинной практики по критериям включения/ исключения, конечным точкам, данным по продолжительности, тем с большей вероятностью они будут иметь одинаковые результаты, что трудно достижимо в силу природы того и другого типа исследований. Даже при отсутствии систематических ошибок РКИ могут не воспроизвестись в рутинной практике. Вероятность воспроизводимости оценивают в 80-90% для РКИ, в которых получены статистические различия, и менее, если они не достигнуты. И, наоборот, можно получить воспроизводимость РКИ, даже если в исследовании рутинной практики были большие систематические ошибки

Логика создания дорожной карты «RWD в России»



Список стейкхолдеров

для реализации дорожной карты «RWD в России»



Как будет выглядеть дорожная карта?

ДОРОЖНАЯ КАРТА

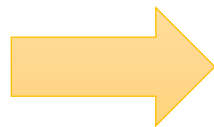
Объединенной рабочей группы ФГБУ ЦЭККМП и АМФП (АИРМ)

«Применение данных реальной клинической практики в здравоохранении»

№ п/п	СОДЕРЖАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	НЕОБХОДИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРАВОВЫХ АКТОВ И ИНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ	ОБОСНОВАНИЕ И ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
1.			
1.1.			

Формирование активностей для дорожной карты

- 13 компаний-членов АМФП
- 38 сотрудников
- Отделы: медицинский, регистрация, доступ на рынок



2 воркшопа: обсуждение и формирование списка активностей



обработка полученных результатов



дополнительный сбор предложений

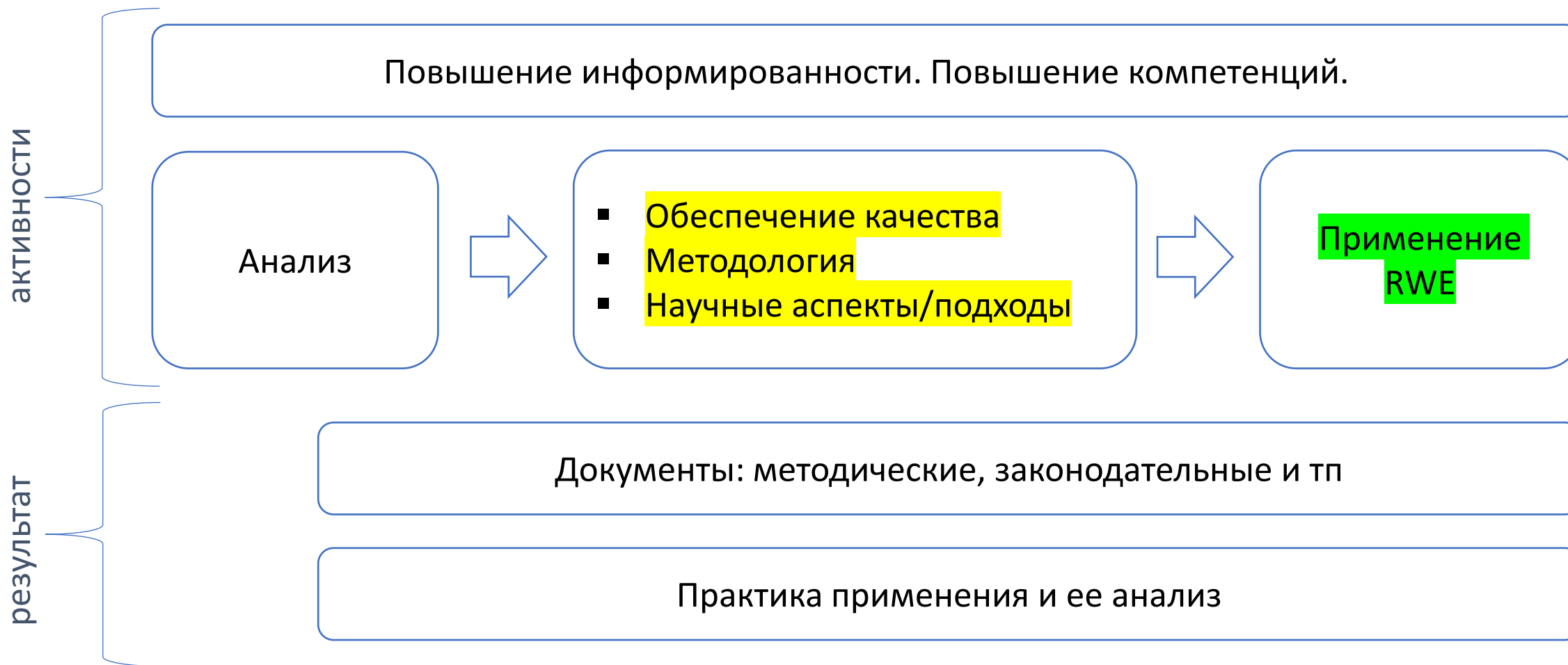


анализ

Формирование активностей для дорожной карты

Общие (системное) - то, что лежит в основе применения RWE для различных задач						применение RWE						
Общие	Анализ. Работа с ограничениями.	Обеспечение качества	Методологии	O RWE и RWE-исследованиях	Повышение информированности	Повышение компетенций	ОТЗ	КР и стандарты лечения	Регистрация	Лекарственное обеспечение	ЦОЗ и иные направления	Федеральные проекты
Тратятея государства в отношении RWE могла бы способствовать увеличению оства RWE. Стратегия, которая выазывает все области применения (КР, лекобес, ОТЗ и се другие). Стратегия должна читьать уровень развития RWE в России и уровень азвития смежных направлений, из которых RWE не возможно	Анализ внешней среды: анализ и систематизация всех возможностей и ограничений для внедрения RWE в России. Создание списка по типу "проблема-решение".	Развитие проектов, направленных на повышение качества RWD. Проекты обязательно в эриестве тох, что выносят данные, создают технические системы для ввода данных и тех, что использует эти данные (как на уровне проведения исследований, так и на уровне принятия решений).	Процесс одобрения исследований (ЭК, централизованное одобрение или др. варианты). Какими образом будет проверяться качество evidence: при доступлении его для принятия решений. Использование чек-листов. Процесс в зависимости от уровня развития RWE в России. Какие стороны и какая экспертиза вовлечена в процесс одобрения	Классификация RWE исследований и ее место в принятии решений	Проекту(и) по повышению информированности, какими образом можно использовать RWD и RWE для целей разных stakeholders.	Внедрение в обучение студентов страших курсов/ординаторов на системном уровне. Основы RWE. Сопостави с теми курсами по эпидемиологии и др., которые студенты и так проходят	Анализ и принятие решение в отношении шкалы доказательности результатов КИ (871 постановление). Внедрение RWE в шкалу оценки достоверности и убедительности доказательств (Приложение 6 ПП871)	Принципы, алгоритмы, место RWE в КР. Разработка места RWE в КР (возможно, какой то эмпирический документ, который ляжет в основу ряда других проектов - от метод.рекомендаций по КР до положения знаний и информированности). Надо четко ответить на вопрос «А зачем нам еще RWE в КР» - это позволит внедрить идею на разных уровнях stakeholders. Области для исключения: Назначение off label, использование RWD/RWE, например, в педиатрии, Ситуации раннего доступа препаратов, особые категории (онколимк, беременные, дети). безусловно, в ряде КР уже есть RWE (включая КИ и NISs), но здесь идет речь о системном подходе, который ляжет в основу метод.рекомендаций	Анализ и систематизация RWE в принятии решений в рамках процедуры регистрации ЛП - международный опыт	методические рекомендации по оценке реальной эффективности лекарственных препаратов в рамках соглашений о закупке с дополнительными обязательствами поставщика		Уточнить, есть ли порядки для фед.проектов?
формирование стратегически инициатив в рамках единой тратятея.	Анализ проблем в области обеспечения качества данных.Вовлечение всех сторон, связанных с RWD - от их создания в источниках до принятия решений (весь путь data governance).	Руководство о надлежущем качестве RWD - АМФП, Минздрава, иные уровни инстанций. Это может быть как меняющийся документ, учитывающий развитие RWD в России.	Раскрытие результатов RWE исследований (пробозание, принципы, форматы/способы и др.)	Классификация RWE и ее место в принятии решений	Формирование отношение к RWE как в одному из стратегически направлений системы здравоохранения. Определение стратегически инициатив, проектов, а также документов (информ, стратегия развития RWE), в которые этот подход может быть заложен и через которые этот подход развивать.	Внедрение в обучение аспирантов на системном уровне. Методология разработки и проведения RWE исследований.	Использование RWE при анализе влияния на бюджет (871 постановление или метод.рекомендации, которые будут дополнить)	Анализ места RWE в пути от КР к стандартам. Анализ возможностей применения RWE в разработке стандартов оказания медицинской помощи. Проработка с экспертами и выносные позиции того, как RWE должны быть внедрены в КР к стандартам. То есть анализ для последующего внедрения изменений.	Анализ и систематизация RWE в принятии решений в рамках процедуры регистрации ЛП - международный опыт	Анализ международного опыта по метод. рекомендациям в этой области	Разработка методических рекомендаций / подходов к мониторингу эффективности оказания медицинской помощи (включая наборы конкретных показателей для сбора данных, подходы к связыванию микропоказателей здравоохранения (индивидуальный / подгрупповой уровень) с макро индикаторами здравоохранения)	Анализ фед.проектов, где может быть необходимо RWE: сформулировать типы проектов, где мб использовать RWE. Анализ текущих показателей эффективности реализации федеральных проектов (содержательные / процессные) и формирование перспектив использования RWD для расширения и повышения эффективности оценки федеральных проектов за сферу здравоохранения
Принцип партнерства и одоления экспертизы разных уровней, т.е. RWE - это комплексная система знаний. Создание рабочей группы, включающей представителей ох областей.	Анализ проблем в области доступа к RWD: проекты, направленные на улучшение доступа к данным	Создание документа, помогающего на GCP для КИ; использовать GCP как основу для создания рабочего документа ("з.ла" Надлежащая практика проведения RWE". То есть, сформулировать системный документ на уровне обеспечения качества исследований.	Методические рекомендации по проведению RWE исследований (с учетом классификации) (планирование/разработка, проведение, представление результатов, обеспечение качества)	Определение места и роли локальных и международных RWE в зависимости от научных целей исследования и областей применения evidence.	Принятие парадигмы, что не только КИ, но именно КИ + RWE необходимы в качестве для принятия решений в здравоохранении	Включение в программы подготовки специалистов по специальности MS переподготовка на базе академии постдипломного образования (после разработки ключевых методол. документов и документов в области обеспечения качества)	Оценка групп препаратов, в отношении которых зарубежные ОТЗ агентства заявляют возможность или необходимость рассмотрения результатов исследований РМТ	Включение RWE в метод.рекомендации по разработке КР. Разработка рекомендаций по разработке КР. Проработка рекомендаций по работе с RWE при разработке КР.	Внедрение RWE в принятие решений по регистрации на уровне законодательных документов.	Изменение Ф3 44 и 223. проработка вопроса по именно методологии мониторинга эффективности, так как эти как раз никто не занимается особо и это часто становится камнем преткновения для внедрения данных моделей		Определить ROI на уровне государства в отношении RWE. Анализ существующих подходов. Как инструмент для оценки эффективности вложений в др. мероприятия (профилактика, лечение таргетными препаратами и тп)
формирование единой системы чета RWE исследований (но тут опрос и про КИ, для них уже есть система МЗ)	Текущее развитие инфраструктуры информационной системы. Анализ текущей ситуации и внедряемых изменений. Оценка, какие изменения необходимы для обеспечения RWE (что уже делается, что будет делаться).		Методические рекомендации по обеспечению качества данных (для той стадии развития ЭМК и технологий, где мы сейчас). То есть если мы сейчас идемы в источники данных (ЭМК, интернет и др) за RWD, то как методологически обеспечить качество (валидность и тп). Унифицированный документ позволит всем работать в одном направлении.	Место RWE в шкалах достоверности, убедительности. Оценка возможности системного подхода. Либо разработка в зависимости от целей применения: формирование КР и/или проведение ОТЗ (в теории могут быть разные подходы применения, с точки зрения обобщения или детализации групп дизайнов)		Повышение компетенций ключевых stakeholders. Разработка программ/проектов, направленных на повышение компетенций.	Внедрение RWE в принятие решений по ОТЗ на уровне законодательных документов. Разработка программ/проектов, направленных по внесению изменений в НПД, регламентирующие процес ОТЗ и принятие решений на основании ее результатов			Внедрение подходов инновационных моделей лекарственного обеспечения с использованием RWD/RWE		
stakeholders mapping.	Коррекция в области работы с персональными данными, включая медицинские данные как особую категорию.			Создание рекомендаций по использованию локальных и зарубежных данных в принятии решений в здравоохранении. С обозначением роли и возможностей локального и зарубежного evidence.			внесение изменений в ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ШКАЛЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА и изменение подходов к использованию RWE в Правилах формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и	Роль RWD в формировании усредненных частот применения ЛС.медицинских услуг. Внести изменения в приказ о формировании стандартов.		мониторинг эффективности лекарственного обеспечения. Методологии оценки реальной экономической и клинико-экономической лекарственных препаратов в рамках системы OMC: потребности		

внедрение направления RWE



Общие аспекты

Анализ. Работа с ограничениями.

Обеспечение качества

Методология

О RWE и RWE-исследованиях

Повышение информированности

Повышение компетенций

Общие аспекты/ Стратегия

- Стратегия государства в отношении RWE могла бы способствовать увеличению роста RWE.
- Формирование стратегических инициатив в рамках единой стратегии.
- Создание рабочей группы, включающей представителей всех областей. Принцип партнерства и соединения экспертизы разных уровней, т.к. RWE - это комплексная система знаний.
- Формирование единой системы учета RWE-исследований (но тут вопрос и про КИ - для них уже есть система МЗ)
- Формирование карты ключевых лиц

Анализ

- Анализ внешней среды: анализ и систематизация всех возможностей и ограничений для внедрения RWE в России. Создание списка по типу "проблема-решение".
- Анализ проблем в области обеспечения качества данных. Вовлечение всех сторон, связанных с RWD - от их создания в источниках до принятия решений (весь путь data governance).
- Анализ проблем в области доступа к RWD: проекты, направленные на улучшение доступа к данным
- Текущее развитие инфраструктуры информационной системы. Анализ текущей ситуации и внедряемых изменений. Оценка, какие изменения необходимы для обеспечения RWE
- Коррективы в области работы с персональными данными, включая медицинские данные как особую категорию.

Обеспечение качества

- Руководство о надлежащем качестве RWD. Это может быть как меняющийся документ, учитывающий развитие RWD в России.
- Развитие проектов, направленных на повешение качества RWD. Проекты обязательно в партнёрстве тех, кто вносит данные, создают технически системы для ввода данных и тех, кто использует эти данные (как на уровне проведения исследований, так и на уровне принятия решений).
- Создание документа, похожего на GCP для КИ; использовать GCP как основу для создания подобного документа ("а-ля" Надлежащая практика проведения RWE". То есть сформулировать системный документ на уровне обеспечения качества исследований.

Методология

- Процесс одобрения исследований (ЭК, централизованное одобрение или др. варианты). Каким образом будет проверяться качество evidence при поступлении его для принятия решений. Использование чек-листов. Процесс в зависимости от уровня развития RWE в России. Какие стороны и какая экспертиза вовлечена в процесс одобрения.
- Методические рекомендации по обеспечению качества данных (для той стадии развития ЭМК и технологий, где мы сейчас). То есть если используем источники данных (ЭМК, интернет и др) для RWD, то как методологически обеспечить качество (валидация и тп). Унифицированный документ позволит всем работать в одном направлении.
- Методические рекомендации проведения RWE-исследований (с учетом классификации) (планирование/разработка, проведение, представление результатов, обеспечение качества)
- Раскрытие результатов RWE-исследований (требования, принципы, форматы/способы и др)

Общие аспекты

Анализ. Работа с ограничениями.

Обеспечение качества

Методология

О RWE и RWE-исследованиях

Повышение информированности

Повышение компетенций

Оценка технологий здравоохранения

Клинические рекомендации и стандарты лечения

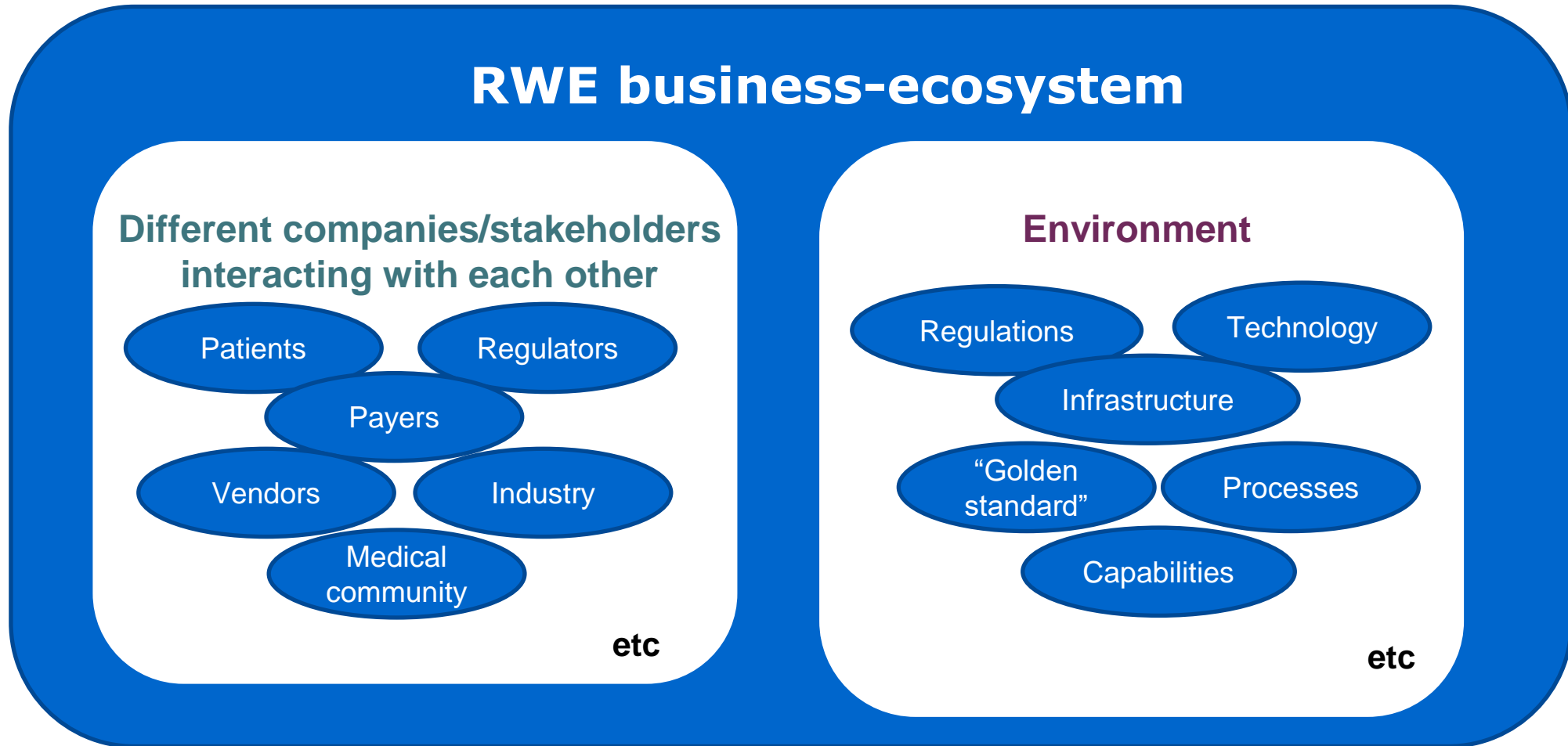
Регистрация

Лекарственное обеспечение

Ценностно-ориентированного здравоохранение

Федеральные проекты

Экосистема RWE – пример бизнес экосистемы, в которой игроки взаимодействуют для достижения общей цели



The importance of the leader/orchestrator role is hard to overestimate

- Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии
- Real World Evidence vs Market Research**
 - Исследования на MAPs/NPP/EAPs
 - Роль региональных медицинских советников (MSL в подготовке и проведении RWE
 - Вопросы этики в RWE
- Завершение

В соответствии с Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. N 36 "О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения"

- **«данные реальной клинической практики»** - данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников;
- **"доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики"** - клинические доказательства в **отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата**, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики"

В соответствии с определением Американской маркетинговой ассоциации (АМА), **маркетинговое исследование** – это систематический сбор, фиксация сбор и данных **относительно вопросов, связанных с продвижением продуктов и услуг**

Согласно классическому определению Котлера, **маркетинговое исследование** - систематический анализ проблемы, построение модели и поиск фактов **с целью улучшения принятия решений и контроля продвижения продуктов и услуг**

Согласно кодексу AIPM,

- При этом фармацевтические компании и/или привлеченные агентства **не вправе выплачивать специалистам здравоохранения вознаграждение за их участие в маркетинговом исследовании.** *Исключение могут составлять случаи проведения маркетинговых исследований, требующих специальных научных знаний и значительных трудозатрат со стороны специалиста здравоохранения, при условии что: 1) маркетинговые исследования проводятся с привлечением независимых агентств; 2) специалисту здравоохранения не сообщается и из материалов исследования неочевидно, какая фармацевтическая компания является заказчиком/спонсором исследования; 3) фармацевтическая компания не участвует в отборе и не знает, какие специалисты здравоохранения будут принимать участие в маркетинговом исследовании.*

Не допускается использование маркетинговых исследований:

- **в целях дальнейшего исследования эффективности или безопасности фармацевтического продукта...**
- **для сбора персональных данных пациентов...**

Маркетинговое исследование относится к систематическому сбору, фиксации и анализу информации о медицинском продукте, заболевании, релевантной маркетингу и подразделению по развитию бизнеса и не базирующиеся на индивидуальной пациентской информации, заказанное держателем регистрационного удостоверения (СОП компании)

Основные отличия исследований рутинной практики от маркетинговых исследований:

- целеполагание (получение доказательств в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата **vs** улучшения принятия решений и контроля продвижения продуктов и услуг)
- поставленных вопросов (в маркетинговых исследованиях не изучают эффективности или безопасности фармацевтического продукта)
- тип данных (в маркетинговых исследованиях нельзя собирать индивидуальную пациентскую информацию)

- Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии
- Real World Evidence vs Market Research
- Исследования на MAPs/NPP/EAPs**
- Роль региональных медицинских советников (MSL в подготовке и проведении RWE
- Вопросы этики в RWE
- Завершение

Managed Access Programs (MAPs) are programs under which investigational medicines, medicines for which a marketing authorization application is ongoing may be used to treat certain patients who cannot enroll in an ongoing clinical trial.

Compassionate Use Program (CUP) is a program that allows the use of a medicine which is either undergoing clinical trials or which has entered the marketing authorization process to treat a group of patients (or cohort, i.e. more than one) who suffer from life-threatening, long-lasting or seriously debilitating illnesses.

Expanded Access Program (EAP), Early Access Program

facilitate access to unapproved medicines for individual patients or groups of patients with unmet medical needs

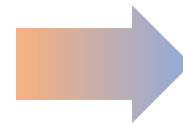
Patient Support Program (PSP) means any activity or system of activities initiated, organized, held and/or financed by pharmaceutical companies on their own or involving third parties/organizations in which financial aid and/or information on the disease and/or its treatment is provided to Patients, i.e. to individuals who have been properly diagnosed and prescribed treatment and/or to Caregivers, i.e. individuals who take care for patients (hereinafter, "participants").

Patient Program

Изменение парадигмы: от RWE к проектам, построенным на RWD

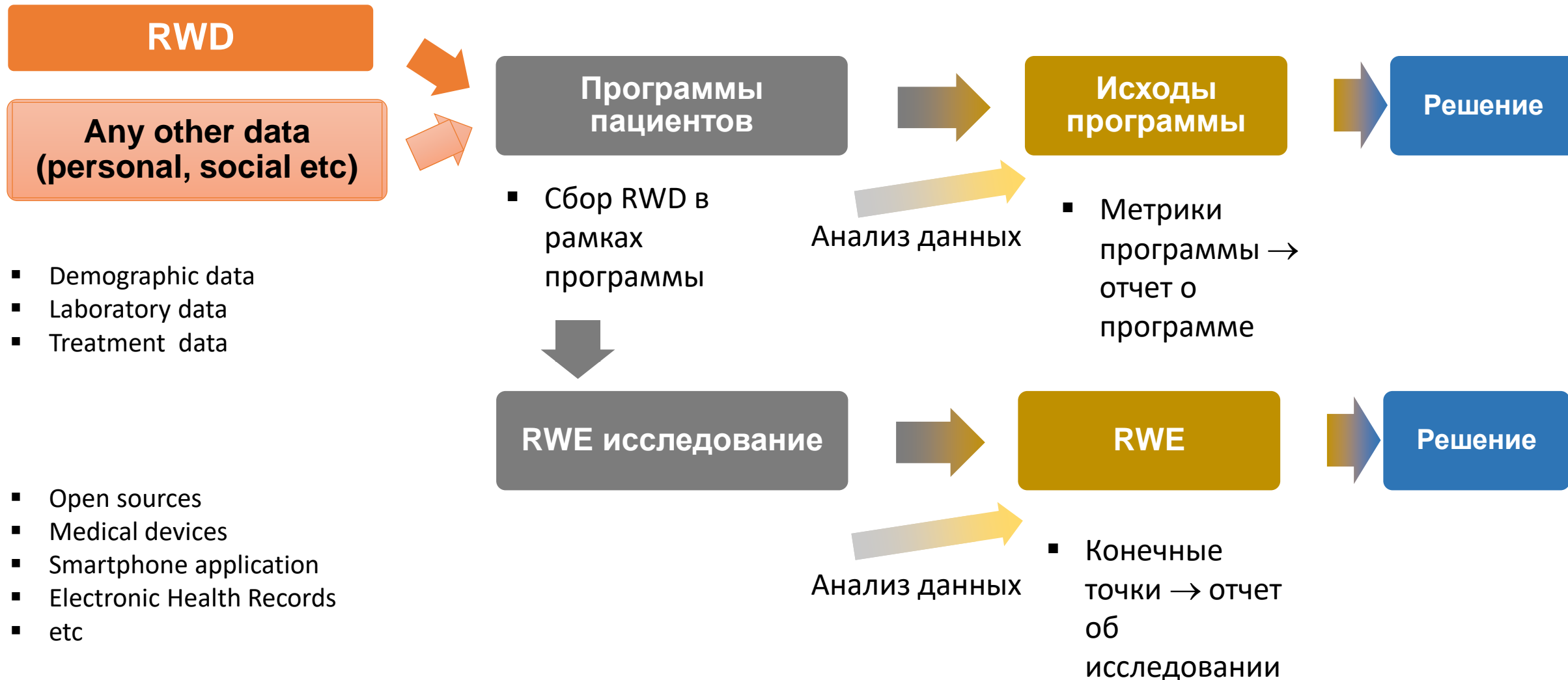


RWD лежат в основе различных проектов/задач/целей системы здравоохранения



именно RWD лежат в основе всех процессов, последовательности шагов, направленных на принятие решений

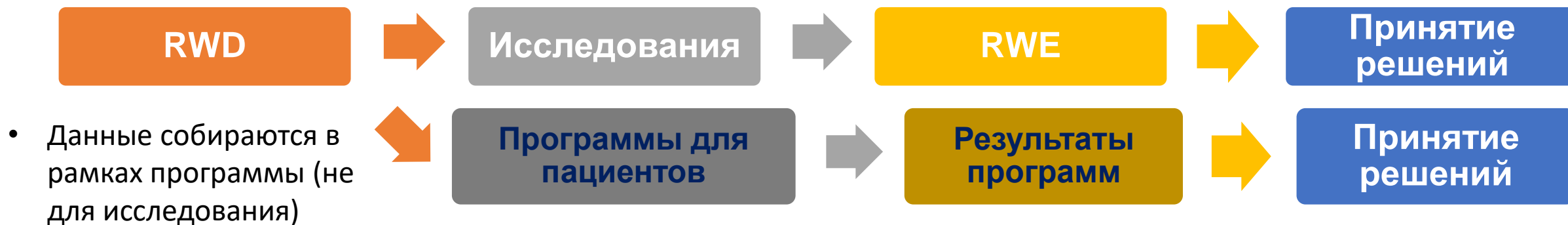
Как формировать RWE-исследование на основании программ пациентов



Что важно учесть при разработке RWE-исследования на основании данных из программ пациентов?

1. Продумать все необходимые аспекты заранее, до старта программ (даже если не планируете проводить RWE-исследование) - сбор данных, данные, метрики/конечные точки, согласие пациентов, передача данных на анализ

2. Данные в основе



3. Популяция программы – это популяция исследования

4. Дизайн программы – основа дизайна исследования

- Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии
- Real World Evidence vs Market Research
- Исследования на MAPs/NPP/EAPs
- Роль региональных медицинских советников (MSL в подготовке и проведении RWE**
- Вопросы этики в RWE
- Завершение

Ключевые активности команды MSL

MSL & RWE

MSL, medical science liasons, field based medicals, научные советники и пр.



Проведение визитной активности



Поддержка исследовательских инициатив компании



Создание и одобрение медицинских и коммерческих материалов



Заключение и одобрение договоров с СЗ



Организация мероприятий



Взаимодействие с коммерческими функциями



Взаимодействия в рамках программ поддержки пациентов



Ответы на запросы медицинской информации



Медицинские программы доступа к препаратам Компании

Ключевые активности команды MSL

MSL & RWE

MSL, medical science liasons, field based medicals, научные советники и пр.



Проведение визитной активности



Поддержка исследовательских инициатив компании



Создание и одобрение медицинских и коммерческих материалов



Заключение и одобрение договоров с СЗ



Организация мероприятий



Взаимодействие с коммерческими функциями



Взаимодействия в рамках программ поддержки пациентов



Ответы на запросы медицинской информации



Медицинские программы доступа к препаратам Компании



- ✓ Определение и поиск потенциальных медицинских учреждений
- ✓ Предоставление информации о протоколе исследования
- ✓ Осуществление наблюдения за реализацией исследования

МСЛ должны быть частью команды, особенно если >15 центров и обязательно участвовать во встречах центра и спонсора

Очень помогают визиты CRO и/или clinical quality совместно с МСЛ

Короткий чек-лист для МСЛ – что уточнить в ходе визита:

- Сложности с договором, административные барьеры
- Вопросы набора. План vs факт, понимание критериев включения и исключения
- Сложности с CRF
- Сложности с CRO
- АЕ и SAE, помощь с репортированием

Original Research [doi: 10.1177/2168479017717571](https://doi.org/10.1177/2168479017717571)

Medical Science Liaisons in Real-World Evidence Studies: Experience of AstraZeneca Russia

Nikolay Suvorov, PhD, MD¹, Vera Karaseva, PhD, MD², Ekaterina Stukalina, PhD, MD², Elkhan Sanay, PhD, MD², Vera Petrakovskaya, PhD, MD², and Vladimir Bulatov, PhD, MD²

DIA

Therapeutic Innovation & Regulatory Science
1-5
© The Author(s) 2017
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2168479017717571
tirs.sagepub.com

- Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии
- Real World Evidence vs Market Research
- Исследования на MAPs/NPP/EAPs
- Роль региональных медицинских советников (MSL в подготовке и проведении RWE
- Вопросы этики в RWE**
- Завершение

Классификация RWE-исследований в зависимости от используемых критериев



Чтобы оценить этическую сторону RWE-исследований необходимо учитывать дизайн

Критерий	Типы и подтипы	Ссылки
Гипотеза/цель исследования	Поисковые и проверяющие; описательные и аналитические	[14, 32]
По наличию интервенции	Интервенционные (экспериментальные): прагматические РКИ; исследования в рамках когорты (trial within cohort (TwiCs) или cohort multiple RCT)*; всеенаправленные когортные исследования (comprehensive cohort study (CCS)); РКИ с обогащением популяции (Population enrichment RCT); кластерные РКИ (Cluster RCT); нерандомизированные контролируемые исследования; большие упрощенные РКИ; гибридные исследования с внешней группой контроля (single-arm clinical trials with external controls). Квазиэкспериментальные: анализ прерванных временных рядов (interrupted time-series analysis); метод сравнения разностей (difference-in-difference); анализ до/пре- и после/пост (before-and-after). Неинтервенционные (наблюдательные): когортные; исследования случай—контроль; кросс-секционные исследования; исследования серии случаев с контролем по самим себе (self-controlled case series design); перекрестные исследования случай—контроль; описания клинических случаев	[23, 24, 30, 32]
Группа контроля/сравнения	Неконтролируемые; контролируемые: с внутренней группой контроля; с внешней группой контроля; с синтетической группой контроля исследования с контролем по самим себе; перекрестные исследования случай—контроль	[24, 32]
Рандомизация	Рандомизированные; квазирандомизированные; нерандомизированные	[24]
По сбору/типу используемых данных	Первичные данные; вторичное использование данных; гибридный дизайн	[*, 23, 30, 33]
Кратность сбора данных/по времени наблюдения участников/по времени прослеживания причинно-следственной связи	Кросс-секционные/одномоментные/поперечные; динамические/продольные/лонгитюдные; проспективные; ретроспективные; двунаправленные (ambidirectional, про-и ретроспективные)	[14, 23, 24, 30, 33, 34]

**Проспективные
неинтервенционные**

**Гибридные (про- и
ретроспективные)
неинтервенционные**

**Ретроспективные
неинтервенционные
(вторичное использование
данных)**

- В РФ нет регуляций, обязывающих одобрять эти типы исследований в Этическом комитете
- Межвузовский Этический комитет, некоторые локальные Этические Комитеты имеют СОП(ы) по работе с неинтервенционными исследованиями

3. Экспертный совет организации/ Независимый этический комитет (ЭСО/НЭК)

3.1. Обязанности

3.1.1. Экспертный совет организации/Независимый этический комитет призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

3.1.2. ЭСО/НЭК должен получить следующие документы:.....

3.1.3. ЭСО/НЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию.....

3.3.8. Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК:

а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования (см. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

б) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования (см. 4.10.2);

в) обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными;

г) о новых данных, которые могут свидетельствовать о возрастании риска для субъектов или неблагоприятно повлиять на ход исследования.

3.1.4. ЭСО/НЭК должен рассматривать каждое текущее исследование с периодичностью, адекватной риску для субъектов исследования, но не реже одного раза в год.

3.1.5. ЭСО/НЭК может потребовать, чтобы субъектам исследования помимо информации, указанной в 4.8.10, были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению ЭСО/НЭК, эта информация позволит существенно повысить степень защиты прав, безопасности и/или благополучия субъектов.

3.1.6. Если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель (см. 4.8.12 и 4.8.14), ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.

3.1.7. Если протокол предусматривает невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта или его законного представителя (см. 4.8.15) до момента включения субъекта в исследование, ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований (например, при неотложных состояниях).

3.1.8. ЭСО/НЭК рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам должен быть заранее определен и не должен целиком зависеть от того, завершил субъект исследование полностью или нет.

3.1.9. ЭСО/НЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая методы, суммы и график выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам. Должно быть указано, каким образом будет определен размер выплат.

Необходимо ли одобрять ретроспективное исследование в Этическом комитете?

Ретроспективное – исследование с вторичным использованием данных:

- Нет регуляций и GCP прямо не применим
- Пациент не вовлечен в исследование – используют уже существующие данные, нет рисков для пациента

Данные использованы из источников **без участия** исследователей

Данные использованы из **с участием** исследователей (chart-review)

- протокол исследования

- протокол исследования + ИРК
- исследователь

- Нет специального для исследования Информированного согласия



Частый вопрос: что должен в таком случае проверять ЭСО/НЭК?



- **Вопросы персональных данных?**
- **Вопросы качества полученных доказательств (evidence)?**

- Дорожная карта внедрения и развития RWE в России: взгляд фармацевтической индустрии
- Real World Evidence vs Market Research
- Исследования на MAPs/NPP/EAPs
- Роль региональных медицинских советников (MSL в подготовке и проведении RWE
- Вопросы этики в RWE
- Завершение**

Развитие Real World Evidence в России

Если тебе тяжело, значит, ты поднимаешься в гору.
Если тебе легко, значит ты летишь в пропасть.

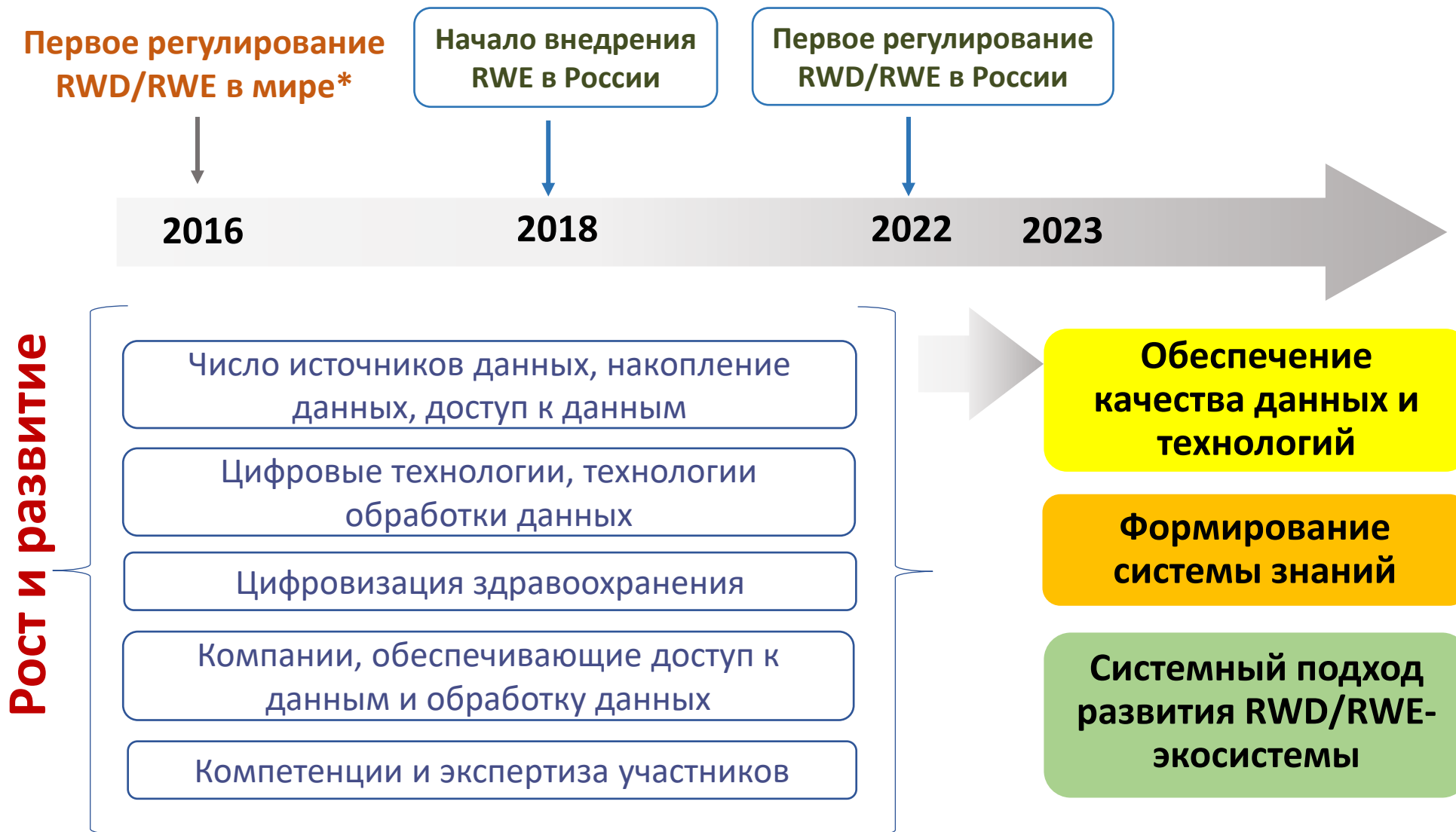
Генри Форд

Самый лучший день? Сегодня.
Самое большое препятствие? Страх.
Самое простое? Ошибиться.
Самая большая ошибка? Отказаться.
Самое большое счастье? Быть полезным другим

Мать Тереза

«Что изменилось? Данные и исследования существуют десятилетиями»

- Данные РКП собираются десятилетиями
- Ретроспективные исследования были «всегда»
- Ретроспективные исследования и проспективные неинтервенционные включены в ОТЗ, клинические рекомендации
- Применение RWD и RWE уже давно существует (фармаконадзор, пострегистрационные исследования)



Кривая развития технологий (Hype Cycle) – применение к Real World Evidence

