

Китайский опыт по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в процессе разработки, исследования и оценки лекарственных препаратов

Колбин А. С.¹ , Белоусов Д. Ю.² 

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Аннотация

В статье описываются регуляторные подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, которые применяются в Китае.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; регуляторные подходы; китайский опыт

Для цитирования:

Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. Китайский опыт по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в процессе разработки, исследования и оценки лекарственных препаратов // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):17-27. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-8>.

Поступила: 22 февраля 2022 г. Одобрена: 11 марта 2022 г. Опубликовано: 15 марта 2022 г.

Chinese experience on using RWE to support drug research, development and evaluation

Kolbin A. S.¹ , Belousov D. Yu.² 

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SpbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

² — LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Moscow, Russia

Abstract

The article describes the regulatory approaches to the collection, analysis and usage of real-world data applied in China.

Keywords: real-world data; regulatory approaches; Chinese experience

For citation:

Kolbin AS, Belousov DY. Chinese experience on using RWE to support drug research, development and evaluation. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):17-27. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-8>.

Received: February 22, 2022. Accepted: March 11, 2022. Published: March 15, 2022.

Введение

Системный подход к использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики (англ. real-world evidence; RWE), для обоснования решений о регистрации лекарственных средств в Китае с 2020 года начал получать широкое распространение (Guideline on Using Real-World Evidence to Support Drug Research & Development and Evaluation, январь 2020; Guideline on Using Real-World Study to Support Research & Development and Evaluation of Pediatric Drugs, август 2020).

Было дано следующее определение данным реальной клинической практики (англ. real-world data; RWD; РКП) — это все виды данных о состоянии здоровья пациентов и/или поставленном

им диагнозе, проведенном им лечении и оказанной медицинской помощи, получаемые на регулярной основе в плановом порядке. Не все данные РКП после анализа могут быть преобразованы в доказательства РКП. Доказательства РКП можно получить только из тех данных РКП, которые удовлетворяют соответствующим критериям пригодности.

Доказательства, основанные на данных реальной клинической практики (англ. real-world evidence; RWE), — это клинические данные о применении лекарственных препаратов и связанных с ними потенциальной пользе и рисках, полученные в ходе анализа пригодных данных РКП, включая доказательства, полученные в ходе интервенционных исследований, в том числе ретроспективных и про-

спективных наблюдательных и прагматических клинических исследований.

Соответствующие регуляторные органы Китая стали принимать RWE к рассмотрению в рамках регистрационного процесса. Далее будут описаны несколько примеров использования доказательств, основанных на данных РКИ, для обоснования решений о регистрации лекарственных препаратов, однако не исключены и другие примеры обоснованного применения таких доказательств.

Например, использование RWE для обоснования регистрации дополнительных показаний к применению. После вывода лекарственного препарата (ЛП) на рынок Китая спонсор инициировал исследование по оценке его эффективности и безопасности с точки зрения уменьшения числа случаев переломов, вызванных остеопорозом, на основании данных РКИ. Протокол исследования был опубликован заранее. Источником данных РКИ служила популяция, в достаточной степени репрезентативная для исследуемой популяции. Размер выборки составлял более 40 000 участниц. Первичная конечная точка была верифицирована по результатам анализа медицинской документации. В качестве основного метода анализа был использован метод отбора подобного по коэффициенту склонности¹. Также использовали несколько других методов, включая взвешивание по обратной вероятности лечения и поправку на высокоразмерный коэффициент склонности для анализа чувствительности и количественную оценку влияния неизмеренных вмешивающихся факторов. Результаты данного исследования совпадали с данными международного РКИ и данными РКИ, представленными в других источниках и полученными другими исследовательскими организациями.

В другом примере было использовано RWE для обоснования расширения показаний к применению комбинированного бевацизумаба (гуманизованного моноклонального антитела к фактору роста

эндотелия сосудов (VEGF)), зарегистрированного в 2015 году в Китае для применения в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в качестве 1-й линии терапии неоперабельного распространённого, метастатического или рецидивирующего плоскоклеточного немелкоклеточного рака лёгкого на поздней стадии. В условиях РКИ бевацизумаб применяют также с другими вариантами химиотерапии, включая пеметрексед в комбинации с ЛП платины, гемцитабин и цисплатин в дополнение к карбоплатину и паклитакселу. В октябре 2018 года бевацизумаб был зарегистрирован в Китае для применения с комбинированной химиотерапией на основе ЛП платины. Решение было принято на основании убедительных доказательств, полученных в трёх исследованиях РКИ. В указанных исследованиях китайские учёные выполняли ретроспективный анализ данных по пациентам, полученных в трёх медицинских учреждениях. Результаты анализа показали, что применение бевацизумаба в комбинации с химиотерапией на основе ЛП платины способствовало значимому увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с химиотерапией, при этом новых проблем безопасности выявлено не было. Эти данные согласовывались с данными по другим регионам. Кроме того, в ходе соответствующих исследований РКИ также были получены данные по разным подгруппам пациентов, в частности по пациентам с мутациями гена рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и метастазами в головной мозг. Указанные данные подтвердили эффективность и безопасность комбинированного применения бевацизумаба по разным показаниям.

Таким образом, RWE могут быть использованы в Китае для обоснования решений о разработке и регистрации лекарственных средств, а также для решения других научных задач (например, для принятия клинических решений, не связанных с регистрацией, и т. п.).

¹ **Коэффициент склонности** определяют как вероятность того, что наблюдаемый пациент получит определённое лечение (или воздействие) в наблюдаемом условии (используемом в качестве ковариаты), что позволяет выполнить сводный сбалансированный анализ всех наблюдаемых ковариат между группами. Коррекция коэффициентов склонности на основании указанных ковариат позволяет эффективно контролировать влияние вмешивающихся факторов и подходит для их коррекции при использовании большого числа ковариат. Обычно используют метод сопоставления по коэффициентам склонности, стратификацию / классификацию с разбиением на подклассы, взвешивание по обратной вероятности лечения (IPTW) и метод с использованием коэффициента склонности в качестве единственной ковариаты в статистической модели для корректирующего анализа. При оценке причинно-следственных связей с помощью коэффициента склонности необходимо оценить, насколько сбалансировано распределение ковариат между группами лечения у пациентов со сходными коэффициентами склонности и насколько совпадает распределение коэффициентов склонности в разных группах. Для исправления ситуации в случае недостаточно высокой согласованности указанных параметров можно рассмотреть такие меры, как ограничение круга участников исследования до совпадения областей распределения коэффициентов склонности в разных группах. Однако следует отметить, что обеспечиваемые таким образом изменения в целевой популяции могут привести к тому, что итоговый вывод о причинно-следственных связях будет неприменим к исходной целевой популяции. Следует отметить, что метод сопоставления коэффициентов склонности позволяет скорректировать только известные и наблюдаемые ковариаты, тогда как неизвестные и ненаблюдаемые ковариаты необходимо оценивать с помощью анализа чувствительности. У стандартного метода регрессионной коррекции и метода сопоставления коэффициентов склонности есть свои преимущества и недостатки. Первый метод не гарантирует сбалансированности ковариат исследования, а последний может привести к уменьшению размера выборки. По этой причине следует в обязательном порядке выполнять анализ чувствительности.

В 2021 году в Китае было выпущено руководство по RWE, которое применимо в первую очередь к тем исследованиям РКИ, результаты которых используются для обоснования решений о регистрации лекарственных средств и в которых в качестве исследуемой популяции используется клиническая популяция (*Guidelines for Real-World Data Used to Generate Real-World Evidence*, апрель 2021). В отдельных случаях в исследование могут быть включены более широкие естественные популяции, например при изучении профилактического применения лекарственных средств (например, вакцин) у здорового населения.

Источники данных реальной клинической практики

В Китае широко используются следующие источники данных РКИ (но этот список не исчерпывающий):

1. Больничная информационная система — система по типу электронной медицинской документации, которая включает в себя структурированную и неструктурированную документацию пациентов, содержащую демографические характеристики пациентов, клинические сведения, данные о диагнозе, лечении, лабораторных исследованиях, безопасности и клинических исходах.
2. Система регистрации данных о заболеваниях — база данных о пациентах с определёнными (обычно хроническими) заболеваниями, во многих случаях получаемых из больничного реестра когорт пациентов с заболеваниями.
3. Китайский альянс по эпидемиологическому надзору за нежелательными лекарственными реакциями (CASSA) — система активного мониторинга и оценки безопасности ЛП и медицинских изделий, в рамках которой осуществляется сбор электронных данных из различных медицинских учреждений.
4. Когортная база данных по естественной популяции и когортная база данных по популяциям пациентов с определёнными заболеваниями — базы данных, получающие распространение в Китае.
5. Базы данных, связанных с омиксными технологиями, — базы данных, в которых собирают информацию о физиологических и биологических особенностях, состоянии здоровья, поведении пациентов и их возможных внешних взаимодействиях, в частности данных фармакогеномики, метаболомики и протеомики.
6. База данных о зарегистрированных случаях смерти — база данных, формируемая на основании реестров случаев смерти, подтверждённых медицинскими учреждениями, центра-

ми по контролю и профилактике заболеваний и органами регистрации по месту постоянного проживания.

7. Данные об исходах, сообщаемых пациентами, — данные о результатах самостоятельного обследования или измерения показателей, самостоятельно представленные пациентами в рамках спонтанных сообщений.
8. Данные с мобильных медицинских изделий — данные, полученные с помощью мобильных устройств и предназначенные для медицинского обследования пациентов (например, носимые медицинские изделия).
9. Прочие источники специализированных данных — данные, полученные при применении небольшого числа ЛП, зарегистрированных за пределами Китая и импортируемых с целью удовлетворения экстренных клинических потребностей медицинских учреждений в регионах в соответствии с действующими правилами и регламентами, а также базы данных, создаваемые для решения конкретных задач, например базы данных о подлежащих регистрации инфекционных заболеваниях, базы данных о национальных программах иммунизации и т. п.

Стандарты данных

Введение в Китае единого стандарта обеспечивает предсказуемость и стабильность процесса сбора данных и позволяет выполнять обмен данными с другими базами. Чтобы установить единые стандарты данных, необходимо определить критерии разработки стандартов оказания медицинской помощи, сбора, кодирования и хранения данных, формата анализа данных, принципов верификации и обеспечения прослеживаемости данных, электронный формат представления данных и др.

Пригодность данных

Пригодность данных РКИ в Китае оценивают в основном по степени их значимости и надёжности.

1. Значимость. Важными факторами оценки значимости данных РКИ для решения представляющих интерес клинических проблем является, помимо прочего, следующее:

1. учитываются ли важные переменные и сведения, связанные с клиническими исходами, например экспозиция ЛП, демографические и клинические характеристики пациентов, ковариаты, продолжительность последующего наблюдения, переменные исходов и т. п.;
2. являются ли критерии оценки клинического исхода точными и клинически значимыми;

3. являются ли характеристики пациентов, описанные данными РКП, репрезентативными для целевых популяций исследований;
4. являются ли размер выборки и продолжительность последующего наблюдения достаточными для подтверждения эффективности и получения информации о потенциальных нежелательных реакциях.

2. Надёжность. Надёжность данных РКП оценивают в основном по целостности, корректности, прозрачности и качеству данных.

1. **Целостность:** при сборе данных в условиях РКП невозможно исключить пропуск данных, в том числе наличие недостающих переменных и их значений. Если доля недостающих данных в конкретном исследовании превышает установленный предел, особенно если речь идёт о ключевых переменных исследования, например при отсутствии значимых прогностических переменных или их значений, что может повлиять на результат исследования, при повышении неопределённости выводов, сделанных по результатам исследования, то необходимо тщательно оценить данные на предмет возможности их использования для получения доказательств РКП.
2. **Корректность:** корректность данных крайне важна, поэтому подлежит оценке и подтверждению путём сопоставления данных с данными из авторитетных источников. Корректность данных зависит от элементов данных и алгоритмов, применяемых для преобразования данных. Кроме того, корректность данных определяется такими параметрами, как последовательность и рациональность данных. Что касается последовательности данных, то этот параметр характеризует единообразие используемых стандартов, форматов и методов расчёта данных. Рациональность данных определяется уникальностью значений переменных, обоснованностью интервалов и распределения.
3. **Прозрачность:** источники данных и все этапы процессов сбора и курирования данных должны быть прозрачными, ясными и прослеживаемыми. Особенно важно иметь возможность для определения первичных данных для параметров воздействия, ковариат и оцениваемых исходов. Прозрачность данных предполагает также их доступность, возможность обмена информацией между разными базами данных, а также прозрачность методов защиты конфиденциальности пациентов.
4. **Обеспечение качества:** надёжность данных РКП в значительной степени зависит от их ка-

чества. Меры обеспечения качества включают, помимо прочего, следующее:

- а) наличие чётких процедур и квалифицированных специалистов для сбора данных;
- б) наличие единой терминологии для описания данных;
- в) соблюдение сроков сбора основных элементов данных;
- г) наличие пунктов о сборе данных РКП в планах исследований, протоколах и графиках анализа;
- д) достаточную техническую оснащённость при использовании определённых методов сбора элементов данных, включая объединение данных из разных источников, данных о применении ЛП и результатов лабораторных исследований, протоколов последующего наблюдения, наличие привязки к данным страховых организаций, безопасность данных и т. п.

Доказательства, основанные на данных реальной клинической практики, используемые для обоснования решений о регистрации лекарственных средств

Доказательства, основанные на данных реальной клинической практики (RWE), могут использоваться для обоснования решений о регистрации ЛП на разных этапах процесса, в том числе на этапе клинической разработки лекарственного средства до регистрации и при выполнении пострегистрационной оценки, например для получения доказательных данных об эффективности или безопасности новых ЛП с целью одобрения их реализации; при получении доказательных данных для пересмотра инструкции по медицинскому применению зарегистрированных ЛП, включая добавление или пересмотр показаний, изменение дозы, схемы или способа применения, добавление новых групп пациентов, добавление данных о сравнительной эффективности ЛП в условиях РКП, добавление данных по безопасности и т. п.; при включении в доказательную базу регуляторных решений после регистрации ЛП.

1. Получение доказательных данных об эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов для их регистрации.

В зависимости от характеристик заболеваний, доступности лечения, особенностей целевой популяции, терапевтических эффектов и других факторов, связанных с клиническими исследованиями, в рамках исследований РКП можно получить информацию об эффективности и безопасности ЛП, которую можно использовать для сбора доказательной базы для регистрации новых ЛП.

При регистрации новых ЛП используют данные по эффективности и безопасности, полученные в рамках следующих видов исследований РКП:

- рандомизированных контролируемых исследований, основанных на результатах или данных по безопасности, полученных в условиях реальной клинической практики, включая прагматические клинические исследования (ПКИ);
- несравнительных клинических исследований, в которых доказательства РКП используются в качестве внешнего контроля, например при изучении некоторых редких и угрожающих жизни заболеваний, для которых не существует эффективного лечения.

2. Представление доказательных данных для изменения инструкций по применению зарегистрированных ЛП.

Данные РКП часто используются для обоснования расширения показаний к применению уже зарегистрированных ЛП. Если провести РКП невозможно или если получены доказательные данные недостаточно высокого качества, для обоснования нового показания к применению ЛП целесообразно использовать доказательства РКП, полученные в рамках ПКИ или наблюдательных исследований.

Один из сценариев использования доказательств РКП при принятии решений относительно регистрации ЛП — это обоснование расширения целевой популяции ЛП, предназначенного для применения у детей.

В целом с использованием доказательств реальной клинической практики могут вноситься следующие изменения в инструкции по медицинскому применению зарегистрированных препаратов:

- а) добавление или пересмотр показаний к применению;
- б) изменение дозировки, схемы или способа применения;
- в) добавление новых групп пациентов, у которых можно применять препарат;
- г) включение результатов сравнительных исследований в условиях РКП;
- д) включение информации по безопасности;
- е) внесение других изменений в инструкции по медицинскому применению ЛП.

3. Представление доказательных данных в рамках соблюдения пострегистрационных требований или для повторной оценки ЛП.

Такие факторы, как ограниченный размер выборки, короткая продолжительность исследования, строгие критерии включения и стандартизация вмешательства, ограничивают возможности для получения информации по безопасности ЛП, зарегистрированных на основании данных РКП, не позволяют обобщить выводы об их эффективности, затрудняют разработку оптимальных схем применения ЛП и определение экономической выгоды

от назначения ЛП. Этим обусловлено возникновение потребности в использовании данных реальной клинической практики для более комплексной оценки эффективности, безопасности, применения и оценки экономической выгоды зарегистрированных ЛП в условиях реальной клинической практики, а также в уточнении алгоритмов принятия решений с учётом возможностей для постоянного использования доказательств реальной клинической практики.

4. Краткий обзор опыта клинической разработки и медицинского применения эмпирических назначений известных и авторитетных врачей традиционной китайской медицины или в составе ЛП, используемых учреждениями традиционной китайской медицины.

В отношении ЛП, уже применявшихся у человека, в том числе на основании эмпирических назначений известных и авторитетных врачей или в составе ЛП, используемых учреждениями традиционной китайской медицины, с учётом фиксированного состава и устоявшегося производственного процесса могут быть предприняты попытки комбинированного использования данных исследований РКП и рандомизированных клинических исследований с целью поиска новых направлений для клинической разработки.

Существует целый ряд стратегий использования доказательств РКП для обоснования клинической разработки средств традиционной китайской медицины, уже применявшихся по медицинским показаниям. Выбор конкретной стратегии зависит от характеристик ЛП, специфики его клинического применения и пригодности данных. Например, можно рассмотреть возможности для проведения наблюдательных исследований (как ретроспективных, так и проспективных) вместо клинических исследований I и/или II фазы в качестве стандарта клинической разработки с целью предварительной оценки клинической эффективности и безопасности. На основании результатов наблюдательных исследований можно провести РКП или ПКИ с целью дополнительного подтверждения эффективности средств традиционной китайской медицины, уже применявшихся по медицинским показаниям, и получения доказательных данных для их регистрации. Если по результатам оценки сделан вывод о высоком качестве и пригодности данных РКП для формирования доказательств РКП и соответствующий процесс в рамках наблюдательных исследований с надлежащим дизайном отвечает принципам научности и обоснованности, полученные доказательства можно использовать напрямую для обоснования заявки на регистрацию ЛП в рамках взаимодействия с регуляторным органом.

Существует целый ряд алгоритмов для реализации стратегии разработки с комбинированным использованием данных наблюдательных исследований и РКИ или ПКИ.

Алгоритм комбинированного использования данных наблюдательных исследований и РКИ.

В частности, на I этапе предполагается проведение ретроспективных наблюдательных исследований. На этом этапе следует собрать как можно больше существующих данных РКИ, касающихся применения ЛП, включая все возможные ковариаты, разработать принципы очистки данных, определить возможные меры контроля, оценить качество данных и провести их комплексный и подробный анализ с применением соответствующих статистических методов. Если результаты ретроспективных наблюдательных исследований указывают на потенциальную пользу ЛП для пациентов при клиническом применении, можно перейти к следующему этапу разработки. В ином случае процесс следует прекратить. На II этапе можно провести проспективные наблюдательные исследования. Получение данных в рамках исследований I этапа позволяет более тщательно спланировать II этап разработки с точки зрения различных аспектов, включая получение и систематизацию данных, контроль их качества, определение принципов их очистки и уточнение критериев контроля. По достижении определённого этапа в рамках проспективного наблюдательного исследования или при согласованности полученных данных и результатов ретроспективных наблюдательных исследований с точки зрения подтверждения клинически значимой пользы можно параллельно начинать III этап разработки, а именно РКИ. При необходимости, перед подтверждающим РКИ можно провести поисковое РКИ. Но если доказательные данные ранее проведённых наблюдательных исследований признаны достаточными, можно сразу перейти к планированию и проведению подтверждающего РКИ. Что касается сроков, проспективные наблюдательные исследования могут охватывать период проведения РКИ, могут быть завершены до его начала, одновременно с ним или немного позднее, чтобы накопить больше доказательств РКИ или получить доказательные данные для других целей, например для обоснования расширения показаний или целевой популяции.

Алгоритм комбинированного использования данных наблюдательных исследований и ПКИ.

На I этапе проводят сначала ретроспективные наблюдательные исследования. Если на основании их результатов сделан вывод о потенциальной пользе применения ЛП в клинической практике, можно перейти к проведению II этапа. В ином случае процесс следует прекратить. На II этапе пред-

полагается проведение ПКИ с целью получения доказательных данных, которые можно использовать для обоснования результатов оценки клинической эффективности и безопасности ЛП.

Стратегию клинической разработки средств традиционной китайской медицины, уже применявшихся по медицинским показаниям, следует выбирать исходя из характеристик ЛП, данных базовых исследований (например, исследований токсичности), данных о клиническом применении и достоверных данных, накопленных в ходе предшествующего применения в клинической практике. Выбор стратегий не ограничивается двумя приведёнными выше примерами.

5. Прочие варианты использования доказательств реальной клинической практики при принятии решений о регистрации лекарственных средств.

Выбор дизайна клинических исследований. Доказательства РКИ целесообразно использовать для выбора дизайна клинического исследования. Например, два алгоритма клинической разработки средств традиционной китайской медицины, описанные в предыдущем разделе, предусматривали использование доказательств РКИ, полученных в рамках ретроспективных наблюдательных исследований, включая, например, данные о естественном течении заболеваний, их распространённости в целевых популяциях, эффективности и принятых стандартах лечения, а также распределении и изменчивости ключевых ковариат, связанных с эффективностью и действием лечения, для обоснования дизайна исследования, которое будет проведено на следующем этапе разработки. В более широком смысле доказательства РКИ можно использовать в качестве достоверного ориентира для определения критериев включения и исключения, параметров расчёта размера выборки, пределов не меньшей эффективности и т. п. Доказательства РКИ целесообразно использовать для оценки обоснованности дизайна.

Точное определение целевой популяции. Прецизионная медицина предполагает более точное прогнозирование пользы и рисков, связанных с применением ЛП в определённых популяциях (подгруппах) пациентов, и доказательства РКИ, основанные на данных РКИ, позволяют оценить возможности для разработки средств прецизионной медицины. Например, ввиду ограниченного размера выборки при планировании стандартных клинических исследований зачастую не учитывается их статистическая мощность, либо она оказывается недостаточной для оценки эффектов терапии в подгруппах, предусмотренных протоколом исследования.

По этой причине из-за недостаточно точного определения целевой популяции не удаётся получить важную информацию о пациентах, у которых могут наблюдаться ответ на терапию, или серьёзных нежелательных реакциях (СНР) в группах высокого риска. Поскольку данные РКИ обычно представляют собой различные виды больших данных, с помощью тщательного анализа данных РКИ можно лучше оценить пользу и риски, связанные с применением ЛП в разных подгруппах, и таким образом получить доказательства РКИ для более точного определения целевой популяции.

Для доклинических и клинических исследований ЛП таргетной терапии на первых этапах разработки крайне важно определить биомаркёр. С помощью данных РКИ, например данных, связанных с омиксными технологиями, данных открытых банков генов и соответствующих клинических данных, полученных в различных когортах популяции, можно сформировать доказательства РКИ. Для этого необходимо использовать разнообразные современные технологии сбора данных, например машинное обучение, которые впоследствии можно использовать для точного определения целевой популяции для таргетной терапии.

Принципы разработки дизайна исследований реальной клинической практики

1. Прагматические клинические исследования.

Прагматические клинические исследования (англ. pragmatic clinical study; ПКИ), или клинические исследования эффективности в условиях реальной клинической практики, — это клинические исследования, которые проводятся в условиях, максимально приближенных к условиям реальной клинической практики. Данный вид исследования представляет собой нечто среднее между РКИ и наблюдательными исследованиями. В отличие от РКИ, в ПКИ вмешательство может быть как стандартизировано, так и не стандартизировано. Участников ПКИ можно рандомизировать или распределять по группам естественным образом. Часто применяются широкие критерии включения, благодаря чему исследуемая популяция становится более репрезентативной для целевой популяции, и оценка вмешательства не ограничивается только такими характеристиками, как клиническая эффективность и безопасность. В ПКИ обычно оценивают клинические конечные точки, в стандартных РКИ необходимо избегать использования «суррогатных» конечных точек. Формирование нескольких контрольных групп можно расценивать как отражение ситуации применения разных стандартизированных вариантов вмешательства в условиях клинической практики. Плацебо, как правило, в качестве контроля не при-

меняется. В большинстве случаев не применяется слепой метод, однако следует внимательно просчитывать и устранять связанные с этим систематические ошибки в результатах измерения. Сбор данных осуществляется обычно с использованием сведений о диагнозах и лечении в стандартной документации пациентов. В отличие от наблюдательных исследований, ПКИ представляют собой интервенционные исследования, хотя дизайн вмешательства может быть достаточно гибким.

Например, при проведении пациентоориентированного исследования с целью оценки пользы и долгосрочной эффективности применения аспирина в разных дозах используют дизайн ПКИ: пациентов с атеросклерозом сердечно-сосудистой системы и ишемическими эпизодами высокого риска включают в исследование и рандомизируют в одну из двух групп применения аспирина в разных дозах (в комбинации с плановым медицинским обслуживанием). В качестве первичных конечных точек оцениваются случаи смерти от любых причин на основании данных электронной медицинской документации и базы заявлений о выплате страхового возмещения, а также случаи госпитализации по поводу инфаркта миокарда без смертельного исхода и комбинированная конечная точка, включающая случаи госпитализации по поводу инсульта.

При разработке дизайна ПКИ следует учитывать следующие факторы:

1. подходят ли собранные данные для формирования доказательств РКИ;
2. соответствуют ли терапевтические направления и вмешательства различным формам стандартной клинической практики;
3. имеется ли достаточное количество случаев, которые можно использовать при оценке (особенно при редких клинических исходах);
4. согласуются ли методы оценки и представления отчётности, используемые в разных исследовательских центрах и даже при формировании разных баз данных о ПКИ, по конечным точкам;
5. применяется ли рандомизация для устранения систематических ошибок;
6. отсутствие возможности для применения слепого метода может повлиять на оцениваемые показатели (особенно исходы, сообщаемые пациентами (англ. patient-oriented outcomes; PRO)) — чтобы уменьшить влияние возможной систематической ошибки, вызванной неприменением слепого метода, можно использовать конечные точки, на которые не влияет распределение пациентов по группам (например, развитие инсульта, размер опухоли и т. п.).

Поскольку в ПКИ следует учитывать влияние всех потенциальных факторов, особенно различных систематических ошибок и вмешивающихся факторов, дизайн таких исследований и статистический анализ, как правило, достаточно сложны и выборка должна быть существенно больше, чем в обычных РКИ. Проведение рандомизации позволяет уменьшить влияние систематических ошибок и вмешивающихся факторов на результаты ПКИ и, как следствие, сделать достоверный вывод о наличии причинно-следственной связи. Поскольку ПКИ проводят в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, доказательства, полученные в ПКИ, в большинстве случаев считаются приемлемыми.

2. Несравнительное исследование с использованием данных РКП в качестве внешнего контроля.

Несравнительные клинические исследования также представляют собой метод валидации и изучения эффективности и безопасности ЛП. Например, в клинических исследованиях по изучению некоторых редких заболеваний число участников обычно крайне мало из-за сложностей с набором пациентов. В случае некоторых тяжёлых угрожающих жизни заболеваний, для которых не существует эффективного лечения, проведение рандомизированных контролируемых исследований зачастую неприемлемо по причинам этического характера. С учётом двух указанных выше обстоятельств данные РКП, полученные в когортах естественной популяции пациентов с определённым заболеванием, можно рассматривать в качестве основы для формирования внешнего контроля.

Внешний контроль используют в основном в несравнительных исследованиях. Для этих целей могут использоваться архивные данные или параллельные контрольные группы. В первом случае в качестве контроля используются ранее полученные данные РКП, при этом следует учитывать влияние различных исторических периодов на сопоставимость критериев определения заболевания, его диагностики, классификации, естественного течения и применяемых методов лечения. В случае использования параллельного внешнего контроля используют данные реестров пациентов, которые получают одновременно с проведением несравнительных исследований. При использовании внешнего контроля следует учитывать такой фактор, как сопоставимость целевых популяций, которая необходима для формирования доказательств РКП. Если данные получены у пациентов, перенёсших другие вмешательства, следует принять во внимание наличие достаточного количества ковариат для корректного выполнения статистического анализа.

У метода внешнего контроля есть ряд ограничений, в основном связанных с различиями в контекстах оказания медицинской помощи, изменением медицинских технологий с течением времени, применением разных диагностических критериев, разных оцениваемых показателей и разных классификаций, а также различиями в исходном состоянии пациентов, многообразием вмешательств, качеством данных и т. п. Указанные ограничения дополнительно затрудняют сопоставление данных участников исследования, снижают точность его результатов, а также надёжность и экстраполируемость выводов, сделанных по результатам исследования.

Чтобы уменьшить влияние этих ограничений, необходимо, во-первых, обеспечить соответствие собранных данных установленным требованиям к качеству данных РКП. Во-вторых, с точки зрения дизайна лучше использовать данные параллельного внешнего контроля, а не архивные данные. Проспективный параллельный внешний контроль позволяет использовать различные модели регистрации данных о заболеваниях с тем, чтобы документация с данными была максимально полной и точной. В-третьих, следует использовать подходящие методы статистического анализа, например метод с определением коэффициентов склонности. В-четвёртых, следует в полном объёме использовать такие инструменты, как анализ чувствительности и количественный анализ, чтобы оценить влияние известных и измеренных вмешивающихся факторов или неизвестных или ненаблюдаемых вмешивающихся факторов и моделируемых гипотез на результаты анализа.

3. Наблюдательные исследования.

Данные, полученные в ходе наблюдательных исследований, без сомнения, максимально приближены к реальной клинической практике, однако следует учитывать такие значимые ограничения данного вида исследований, как наличие различных систематических ошибок, сложности с обеспечением достаточного качества данных, сложности с выявлением известных или измеренных и неизвестных или ненаблюдаемых вмешивающихся факторов. Эти факторы придают выводам, сделанным по результатам таких исследований, значительную долю неопределённости.

Пригодность данных, полученных в ходе наблюдательных исследований, для формирования доказательств РКП с целью их последующего использования при принятии решений о регистрации ЛП зависит, как минимум, от нескольких аспектов:

1. характеристик данных: например, источники и качество данных, исследуемые популяции, сбор данных о воздействии и связанных с ним

конечных точках, согласованность документации, *курирование данных*², *описание недостающих данных и др.*;

2. дизайна исследования и анализа его результатов: например, формирование соответствующей группы положительного контроля, учёт влияния потенциальных неизмеренных или неизмеряемых вмешивающихся факторов и потенциальных результатов измерения, строгость и прозрачность методов анализа и их соответствие регуляторным требованиям;
3. устойчивости результатов: использование каких видов анализа чувствительности, качественного анализа систематических ошибок и методов статистической диагностики было запланировано заранее для обеспечения устойчивости результатов.

Ключевая методика анализа данных РКП, полученных в ходе наблюдательных исследований, заключается в установлении причинно-следственных связей.

Оценка доказательств, основанных на данных реальной клинической практики

Доказательства РКП следует оценивать с помощью двух основных критериев:

1. можно ли использовать доказательства РКП для обоснования ответов на исследуемые клинические вопросы;
2. можно ли получить необходимые доказательства РКП на основании имеющихся данных РКП с помощью надлежащего планирования дизайна научного исследования, его тщательной организации и проведения и обоснованного статистического анализа его результатов.

1. Доказательства РКП и связанные с ними клинические аспекты.

Перед принятием решения об использовании каких-либо доказательных данных, включая доказательства РКП, следует в первую очередь определиться со спектром клинических вопросов, на которые необходимо чётко ответить. Например, безопасность применения ЛП в комбинации с другими ЛП после регистрации, расширение показаний к применению уже зарегистрированных ЛП, формирование устойчивого и надёжного контроля с использованием архивных данных для несравнительного клинического исследования по оценке метода лечения редкого заболевания. Во-вторых, необхо-

димо оценить возможность для решения соответствующих клинических вопросов с помощью доказательств РКП. Для этого необходимо рассмотреть четыре аспекта, а именно научную эффективность (например, возможность научной интерпретации данных, обоснованность гипотез, контроль ошибок I типа и др.), требования регуляторных органов (отсутствие противоречий с другими требованиями регуляторных органов, наличие специфических требований для определённых терапевтических направлений и др.), этический аспект (исключение риска возникновения этических проблем в случае отказа от использования доказательств РКП) и возможность реализации (например, наличие независимых биостатистиков и принятие мер по обеспечению неосведомлённости биостатистиков об оцениваемых показателях, чтобы избежать возникновения систематических ошибок при сопоставлении данных, наличие других трудностей операционного характера и пр.). Крайне важно тщательно проанализировать указанные выше аспекты при принятии решения об использовании доказательств РКП.

2. Порядок преобразования данных РКП в доказательства РКП.

В целом необходимо учитывать следующие аспекты:

1. обеспечение максимальной приближенности условий проведения исследования и получения данных к условиям реальной клинической практики, например выбор более репрезентативной целевой популяции, разнообразие вмешательств, совместимых с клинической практикой, или естественный отбор вмешательств;
2. применение подходящих мер контроля;
3. проведение более комплексной оценки эффективности ЛП;
4. эффективный контроль систематических ошибок, например проведение рандомизации, гармонизация методов измерения и оценки и др.;
5. выбор подходящих методов статистического анализа, например надлежащее использование методов установления причинно-следственных связей, обоснованная обработка недостающих данных, проведение достаточного анализа чувствительности и др.;
6. прозрачность и воспроизводимость доказательных данных;
7. обоснованность интерпретации результатов;
8. достижение консенсуса ключевыми сторонами процесса.

² **Курирование данных** — обработка необработанных данных для адаптации к задачам статистического анализа с целью решения конкретных вопросов, рассматриваемых в клинических исследованиях, включая как минимум получение данных (возможно включение данных из нескольких источников), защиту данных, очистку данных (логический анализ и обработка аномальных данных, оценка целостности данных и др.), импорт и структурирование данных (общая модель данных, нормализация, обработка информации на естественном языке, кодирование с помощью принятых в медицине систем, определение участков деривации и т. п.), передачу данных и др.

Следует подчеркнуть, что дизайн исследования, все возможные допущения и конкретные определения и методы, необходимые для формирования доказательств РКП, следует четко определить заранее в протоколе исследования. Данные, полученные в условиях, когда порядок их цитирования, критерии определения, анализа и интерпретации был установлен после начала исследования, как правило, не подходят для использования при принятии решений о регистрации ЛП.

Взаимодействие с организациями, выполняющими экспертизу

Чтобы использовать доказательства РКП для обоснования решений о регистрации ЛП, заявитель обязан активно взаимодействовать с органом, выполняющим экспертизу ЛП, обмениваясь с ним заключениями до тех пор, пока обе стороны не достигнут консенсуса относительно использования доказательств РКП и проведения исследований РКП.

Для использования доказательств РКП с целью обоснования каких-либо аспектов, связанных с регистрацией, заявитель должен до проведения исследования добровольно подать соответствующую заявку в порядке, установленном органом, выполняющим экспертизу, в письменной форме или очно представив в ней сведения о целях исследования, возможности использования доказательств РКП, дизайне исследования, порядке сбора данных и методах анализа.

После завершения исследования РКП и до представления досье для обоснования заявки заявитель также должен связаться с органом, выполняющим экспертизу, для подтверждения факта проведения исследования, представления его результатов и сделанных на их основании выводов, уточнения требований к досье и т. п.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Одобрение комитета по этике. Обзорная статья не требовала одобрения Комитетом по этике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

e-mail: alex.kolbin@mail.ru  <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; про-

фессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Белоусов Дмитрий Юрьевич

e-mail: clinvest@mail.ru  <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Генеральный директор ООО «Центр фармако-экономических исследований», Москва, Россия

Литература

1. Sun YX, Wei FF, Yang Y. Opportunities and Challenges in Using Real-World Evidence to Support Regulatory Decision Making for Drug and Medical Devices. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*. 2017;(06):353–8.
2. Wu YL, Chen XY, Yang ZM, et al (Wu Jieping Medical Foundation, Chinese Thoracic Oncology Group). Guidance on Real World Research. 2018.
3. General Office of the CPC Central Committee, General Office of the State Council. Opinions on Deepening the Evaluation, Review and Approval System Reform and Encouraging Innovation of Drugs and Medical Devices. 2017.
4. ADAPTABLE Investigators. Aspirin Dosing: a Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-Term Effectiveness (ADAPTABLE) study protocol. http://pcornet.org/wp-content/uploads/2015/06/ADAPTABLE-Protocol-Final-Draft-6-4-15_for-post_06-26-.pdf. Published June, 2015, 5.
5. Berger M, Daniel G, Frank K, et al. A frame work for regulatory use of real-world evidence. White paper prepared by the Duke Margolis Center for Health Policy. 2017, 6.
6. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;106(1):36.
7. Dreyer NA. Advancing a framework for regulatory use of real-world evidence: when real is reliable. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2018;52(3):362–8.
8. Egger M, Moons KGM, Fletcher C, et al. GetReal: from efficacy in clinical trials to relative effectiveness in the real world. *Research synthesis methods*. 2016;7(3):278–81.
9. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2016;375(5):454–63.
10. Institute of Medicine 2009. Initial national priorities for comparative effectiveness research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12648>.
11. James S. Importance of post-approval real-world evidence. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018;4(1):10–11.

12. Kohl S. Joint HMA/EMA task force on big data established. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(3): 180–90.
13. Lash TL, Fox MP, Fink AK. Applying quantitative bias analysis to epidemiologic data[M]. Springer Science & Business Media, 2011.
14. Makady A, de Boer A, Hillege H, et al. What is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value in health.* 2017;20(7):858–65.
15. Olariu E, Papageorgakopoulou C, Bovens SM, et al. Real world evidence in Europe: a snapshot of its current status. *Value in Health.* 2016;19(7):A498.
16. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials? *BMJ.* 1998;316(7127):285.
17. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence — what is it and what can it tell us. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293–7.
18. Sugarman J, Califf RM. Ethics and regulatory complexities for pragmatic clinical trials. *JAMA.* 2014;311(23):2381–2.
19. US Food and Drug Administration. Framework for FDA’s real-world evidence program. December 2018. 2019.
20. Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM, eds. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User’s Guide. AHRQ Publication No. 12(13) — EHC099. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ Methods-OCER.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm).
21. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine.* 2007;147(8):573–7. 