STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчётности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики

Плавинский С.Л., Баринова А.Н.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Выделить особенности STaRT-RWE (структурированного шаблона для планирования и отчётности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики — RWE).

Материалы и методы. Проведён обзор и анализ публикаций, касающихся особенностей получения доказательств в условиях реальной клинической практики, упрощения сбора доказательных данных, особенно при параллельном рассмотрении нескольких исследований RWE.

Результаты. Благодаря использованию данного шаблона происходит отбор критически важных деталей. Важно и то, что при этом разная интерпретация не влияет на результаты и на решение.

Выводы. STaRT-RWE предназначен для уменьшения неправильного толкования и создания чётких ожиданий в отношении того, как генерируется RWE касаемо того, какой дизайн исследования и детали должны сообщаться, как и где эти данные должны проявляться, что, в свою очередь, позволит лицам, принимающим решения в области здравоохранения, эффективно оценивать достоверность исследований RWE.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; здравоохранение; эффективность терапии; шаблон STaRT-RWE

Для цитирования:
Плавинский С.Л., Баринова А.Н. STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчётности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;3(2):20 — 34. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-19.

Поступила: 26 октября 2022 г. **Одобрена:** 27 октября 2022 г. **Опубликована:** 17 ноября 2022 г.

STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies

Plavinskij S.L., Barinova A.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Aim. To highlight the features of STaRT-RWE (a structured template for planning and reporting on research in real clinical practice — RWE).

Materials and methods. One has selected and analyzed of the articles, dealing with the special features of getting evidence under conditions of real clinical routine, simplification of proving data collecting, in particular, at simultaneous consideration of several researches RWE.

Results. Due to the use of this pattern, one selects crucially important details. It is also important that the different interpretation does not influence the results and solvation.

Conclusion. STaRT-RWE is meant for decreasing the incorrect interpretation and making clear expectations as for generating RWE if to speak about the research design and its details, how and where these data should be revealed which will allow the persons, taking part in healthcare, estimate the RWE research reliability in an effective way.

Keywords: RWE; healthcare; effectiveness of therapy; STaRT-RWE template

For citation:
Plavinskij SL, Barinova AN. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *Real-World Data & Evidence.* 2022;3(2):20 — 34. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-19.

Введение

Во всём мире система получения доказательств в условиях реальной клинической практики (*англ.* Real-World Evidence; RWE) стала предметом широкого интереса в здравоохранении [1]. Именно данная клиническая практика позволяет участникам системы здравоохранения провести глубокий анализ эффективности терапии на основании полученных данных о клинических и экономических исходах в условиях системы здравоохранения. Показатели эффективности медицинских технологий зависят от многих факторов, например от степени внедрения среди клиницистов, и могут изменяться во времени [2]. Примеры использования RWE включают в себя:

- помощь в выявлении неудовлетворённых медицинских потребностей [3];
- дизайн зарегистрированных клинических исследований [4];
- пострегистрационную оценку безопасности лекарственных средств и фармаконадзор [5];
- решения об оплате и страховом покрытии расходов [6];
- улучшение качества здравоохранения [7];
- новые показания к применению медицинских изделий [8];
- оценку технологий здравоохранения [9];
- разработку руководств по клинической практике [10].

Хотелось бы отметить, что термины RWD и RWE (Real-World Data и Real-World Evidence) по-прежнему не имеют должного уровня согласованности во всём мире: распространённым заблуждением является то, что традиционные рандомизированные контролируемые исследования не отражают ситуацию в реальном мире, а все наблюдательные исследования — отражают [1]. На самом деле рандомизированные контролируемые исследования могут включать компоненты реальных условий, а исследования в условиях реальной клинической практики могут включать элементы, которые не являются частью реального лечения. Данный факт ведёт к пониманию того, что достоверность полученных данных увеличивается в том случае, если в дизайн включается больше данных рутинной клинической практики. В марте 2022 года вступило в силу Решение Совета Европейской экономической комиссии (ЕЭК) от 17.03.2022 №36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», где были даны определения для RWD и RWE [11]. Так, **данные реальной клинической практики (RWD)** определяют как *данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников*. В свою очередь, **доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики (RWE),** — *клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики*.

Данные могут быть получены из широкого круга источников: интервенционных исследований (большие упрощённые рандомизированные испытания, прагматические клинические испытания, пострегистрационные исследования безопасности); неинтервенционных исследований (пострегистрационные исследования безопасности, когортные исследования, исследования по типу «случай-контроль»); регистров и компьютерных баз данных на основе регистров; данных о случаях оказания медицинской помощи пациентам, полученных от страховых медицинских организаций и фондов; данных электронных медицинских карт и интегрированных электронных медицинских карт; данных носимых медицинских устройств и интернета медицинских вещей; анкетирования о состоянии здоровья и исходов, сообщаемых пациентами [1].

Проблемы RWE

Ключевым препятствием для исследований RWE является двусмысленность полученных данных и отсутствие подробностей их получения: исследования RWE имеют большую вариабельность в плане дизайна и множества вариантов анализа полученных данных. Из-за того, что разделы, посвящённые методам, в исследовательских публикациях должны содержать достаточно подробностей, чтобы другие лица, имеющие доступ к данным, могли воспроизвести результаты, попыткам воспроизвести результаты исследований баз данных препятствовало отсутствие ясности в отчётах о важных деталях реализации исследования. Многие организации, осознавая эту проблему, создали руководства и контрольные списки для отчётов об исследованиях. Однако эти рекомендации носят слишком общий характер, чтобы охватить широкую базу, что оставляет место для двусмысленности полученных данных, различных предположений и неправильного толкования при планировании и проведении исследований RWE [12]. Всё это приводит к затруднению сбора доказательных данных при параллельном рассмотрении нескольких исследований RWE [1].

Для решения этих проблем *Wang S. и соавт.* (2021 г.) был разработан структурированный шаблон для планирования и создания отчётов о проведении исследований безопасности и эффективности лечения RWE (*англ.* Structured template and reporting tool for real world evidence; STaRT-RWE) [13]. Междисциплинарный характер, мультибазо-

вость данных и совместный характер разработки и проведения исследований RWE могут быть улучшены за счёт более чёткого сообщения критически важных деталей. Это особенно актуально для исследований, проводящихся в сотрудничестве между несколькими группами, где различная интерпретация может существенно повлиять на результаты. Недвусмысленное документирование предполагаемых параметров проведения исследования может повысить эффективность коммуникации между исследовательскими группами и лицами, принимающими решения при рассмотрении таких исследований.

Необходимы своевременные высококачественные доказательства для обоснованного принятия решений. Чтобы иметь основу для оценки и разграничения тщательно спланированных исследований от исследований с проблемами валидности, регулирующие органы и другие лица, принимающие решения, призвали исследователей проводить и сообщать об исследованиях RWE с использованием стандартов, согласованных профессиональными сообществами, посвящёнными RWE [14]. Далее будет приведён шаблон *Wang S. и соавт.* (2021 г.) — STaRT-RWE [13].

Структурированный шаблон для планирования и создания отчётов о проведении исследований RWE (STaRT-RWE)

При разработке шаблона планирования исследований одной из целей является использование контрольных списков: элементы из существующих контрольных списков должны соответствовать основным заголовкам в структурированных таблицах, в которых отображаются важные детали. Таким образом, шаблон должен быть заполнен при разработке исследования, обновлён с учётом изменений версии в период реализации, а затем предоставлен совместно с окончательными результатами исследования, чтобы обеспечить возможность оценки и воспроизведения исследования. При таком использовании шаблон повысит адекватность проведения исследования, а также поможет понять методы и достоверно интерпретировать результаты [13].

Этот многоцелевой инструмент особенно актуален для исследований по оценке гипотез об эффективности и безопасности лечения, которые предназначены для того, чтобы повлиять на итоговое решение, но также совместим с исследованиями RWE различных типов (например, исследовательскими, описательными, прогностическими).

Шаблоны таблиц и рисунков STaRT-RWE

На практике записи шаблонной таблицы будут зависеть от параметров дизайна и анализа, выбранных для исследования. Подробные инструкции, встроенные в текст заголовка таблицы шаблона, можно удалить после заполнения таблицы [13]. Шаблон включает несколько таблиц, которые подробно представлены ниже.

Административная информация

Административная информация обобщается в первых трёх таблицах шаблона, включая оглавление, название исследования, первичные и вторичные цели PICOT (population, intervention, comparator, outcome, and time horizon — популяция, вмешательство, вмешательство в группе сравнения, результат и временной горизонт); другие административные детали, включая информацию о пересмотрах (версиях документа) с указанием не только того, что изменилось, но и того, почему изменения были внесены, когда они были внесены, с отображением истории запланированных анализов. Следует отметить, что таким же образом оформляются по требованиям регуляторных органов протоколы клинических испытаний, которые используются для регистрации и лицензирования лекарственных средств и медицинских изделий.

Схема дизайна исследования

Схема дизайна исследования даёт краткое описание того, как была создана аналитическая когорта (см. рис.). Она читается сверху вниз, показывая последовательность действий, предпринятых для создания когорты. Вертикальная стрелка обозначает день 0 — точку, в которой соблюдается критерий, определяющий включение в исследование. Размер и расположение горизонтальных столбцов визуально показывают временной интервал оценочных окон для критериев включения или невключения, ковариат и наблюдений по отношению к 0-му дню, в то время как для обозначения временного интервала в каждом столбце используют стандартные математические диапазоны. На диаграмме также могут быть примечания, содержащие подробные сведения о том, что определено в каждом из окон оценки [13].

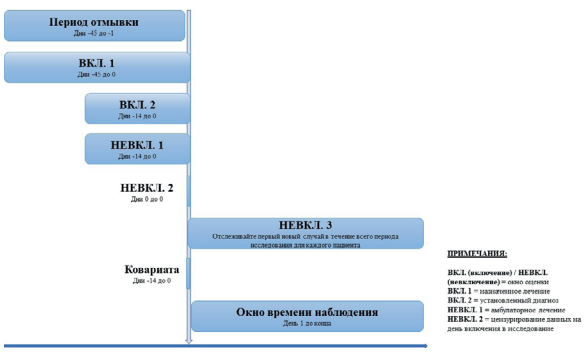

Рис. Пример схемы дизайна исследования (адаптировано по [13])

Таблица 1. Административная информация			
Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.			
Название протокола			
Задачи: Включить вопросы по схеме PICOTS (пациенты, вмешательство, вмешательство в группе сравнения, исход, временной горизонт, место проведения исследования)			
Первичная:			
Вторичные:			
Регистрация протокола	Идентификатор регистрации	Дата регистрации	Место регистрации
Версия протокола	Номер версии	Дата версии	
Авторы протокола	Имя	Роль	Место работы
Финансирование	Идентификатор гранта	Источник	
Соглашение об использовании данных (СИД)	Идентификатор СИД	Поставщик данных	Контакты поставщика данных для СИД
Разрешение этического комитета	Идентификатор заявки	Дата одобрения	Название этического комитета

Таблица 2. История изменений версий			
Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы для составления журнала изменений и причин внесения изменений в предшествующую версию протокола.			
Дата версии	**Номер версии**	**Изменения**	**Причина внесения изменений**

Таблица параметров изучаемой популяции

Таблица параметров изучаемой популяции (таблица 3) содержит больше деталей, чем схема дизайна исследования: метаданные об источнике данных, любые связи данных, а также имя или версию программного обеспечения, используемого для создания аналитической когорты.

В подразделе A таблицы 3 приложения указываются название и версия источника данных, а также любые применяемые критерии выборки (например, включение пациентов только с определённым диагнозом). Если была задействована связь данных, в таблице есть место для цитаты или ссылки на приложение с описанием связи (например, алгоритм создания, характеристики эффективности формирования связей).

Алгоритмы для данных о входе в когорту представлены в разделе 3A, критерии включения в разделе 3B, ковариаты в разделах 3C и 3D, исходы в разделе 3E (* в алгоритмах означает использование маски (*англ.* wildcard), т. е. символа, используемого для представления любой одиночной буквенно-цифровой цифры в кодовых алгоритмах, например 410.*1, где * — маска).

Все временные окна привязаны ко дню включения в исследование (день 0), если не указано иначе. () означает открытые интервалы, которые не включают конечные точки, [] означает закрытые интервалы, которые включают конечные точки.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

A. Метаданные об источниках и программном обеспечении

	Источник данных 1	Источник данных 2	Источник данных 3	Источник данных 4
Источник данных				
Период исследования				
Допустимое время включения в исследование				
Дата получения данных/версия				
Критерии формирования выборки/извлечения данных				
Тип данных				
Сопоставление данных				
Модификация данных				
Программное обеспечение для создания исследуемой популяции				

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

B. Критерий определения даты включения в когорту (День 0)

Критерий, определяющий дату включения в когорту (группы), указан в этом разделе. Для каждого уникального определения записи изучаемой совокупности должна быть одна строка. Если исследование носит описательный характер, может быть заполнена только одна строка. Активное сравнительное исследование может иметь 2 строки: одну для интересующего воздействия и одну для компаратора.

Поставьте отметку в предварительно заданном поле, если критерий невключения был указан до начала анализа данных, отметьте поле с варьированием для чувствительности, если оно было изменено в ходе анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения критериев включения в исследование.

Название популяции исследования	Описание дня 0	Количество записей	Тип записей	Период «отмывки»	Место сбора[1]	Тип кода	Диагностическая позиция[2]	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

Прочие разделы шаблона таблицы параметров изучаемой популяции

В остальных подразделах этой таблицы в структурированном виде приведены рабочие определения дат включения в когорту и воздействия, критериев включения/невключения, а также порядок применения исследуемого лекарственного средства, ковариаты, исходы и время наблюдения (таблицы 3B — H). Эти подразделы обобщают: то, что измеряется; время измерения; условия оказания помощи (стационарное, амбулаторное, отделение неотложной помощи); типы кодов, используемые для определения меры (код препарата, диагноза, процедуры или лаборатории); источники применяемых алгоритмов (публикации или клинические обзоры).

Для алгоритмов, основанных на диагностических кодах, шаблон также включает раздел, позво-

ляющий исследователям определить, должны ли коды находиться в основной позиции (указание, что диагноз является основной причиной события). Фактические клинические коды, используемые для определения, для удобства указаны в приложениях к шаблонным таблицам. Приложения к шаблонным таблицам структурированы, что позволяет им легко поддаваться автоматическому компьютерному анализу.

Первый подраздел (таблица 3B) посвящён подробному описанию дня 0, определяющего критерии включения в исследуемую популяцию. Он включает поля для указания того, сколько раз пациенты могут входить в когорту, типа записи, периода «отмывки» для записи даты включения. Если это уместно, то в разделе дополнительно можно задать опции ввода нового события (например, новые пользователи лекарственного средства или впервые диагностированные пациенты с определённым заболеванием).

В подразделах о критериях включения и невключения (таблицы 3C-D) есть раскрывающиеся поля для указания того, применяются ли критерии до или после выбора даты включения в популяцию аналитического исследования.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

C. Критерии включения

Опишите, что такое критерий концептуально. Укажите порядок применения критериев включения относительно выбора индексной даты (0-й день) для записи в исследование. Например, укажите «после выбора даты дня 0», если вы планируете 1) выбрать дату дня 0 на основе первого выполнения критерия определения записи об исследовании в период исследования, 2) затем применить критерии включения/невключения, 3) сохранить выбранную дату дня 0 для включения в исследование, если соблюдены все критерии включения/невключения. В качестве альтернативы вы можете указать «до выбора даты дня 0», если вы планируете 1) определить все потенциальные даты включения в исследование, соответствующие критерию включения в исследование, 2) применить критерии включения/невключения, 3) выбрать одну или несколько дат включения в исследование, которые соответствуют всем критериям включения/невключения. Определите временной промежуток для оценки относительно даты включения, существуют ли ограничения на условия оказания помощи или положение диагноза в алгоритме, чтобы определить каждый критерий включения и указать, к каким исследуемым популяциям (определённым в таблице 3B) применяется критерий.

Определение «наблюдаемого» времени пациента в источнике данных здравоохранения почти всегда требуется в качестве критерия включения. При использовании данных об административных заявках это можно измерить с помощью дат регистрации в страховом покрытии, с или без преодоления коротких пробелов в регистрации. При использовании данных электронной медицинской карты для определения наблюдаемого времени пациента может потребоваться сделать некоторые серьёзные предположения. Например, предполагая, что встречи с пациентами всегда поддаются наблюдению, что пациенты поддаются наблюдению между первым и последним зарегистрированным контактом в записи, что пациенты поддаются наблюдению в течение X дней до и после любого зарегистрированного контакта и т. д. В качестве альтернативы можно указать включение на основе алгоритмов для измерения «лояльности» поставщику медицинских услуг или системе ЭМК.

Поставьте отметку в предварительно заданном поле, если критерий невключения был указан до начала анализа данных, отметьте поле с варьированием для анализа чувствительности, если оно было изменено в ходе анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения критериев включения.

Критерий	Детали	Последовательность применения	Период оценки	Место сбора[1]	Тип кода	Диагностическая позиция[2]	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

D. Критерии невключения

Опишите, что такое критерий концептуально. Укажите порядок применения критериев невключения относительно выбора даты (0-й день) для включения в исследование. Определите окно оценки относительно даты включения, существуют ли ограничения на условия оказания помощи или положение диагноза в алгоритме, чтобы определить каждый критерий невключения и указать, к каким исследуемым популяциям (определённым в таблице 3B) применяется критерий. Поставьте отметку в предварительно заданном поле, если критерий невключения был указан до начала анализа данных, отметьте поле с варьированием для чувствительности, если оно было изменено в ходе анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения критериев невключения.

Критерий	Детали	Последовательность применения	Период оценки	Место сбора[1]	Тип кода	Диагностическая позиция[2]	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

[1] Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо. См. Приложение E для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.
[2] Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Для ковариат (таблица 3E) также определяется способ операционализации переменной (например, непрерывная, бинарная, категориальная) с возможностью предоставления более подробной информации о преобразованиях.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

E. Предопределённые ковариаты

Определить ковариаты концептуально, с детализацией, где это необходимо. Укажите, какой из запланированных анализов используется для коррекции ковариат и как она специфицирована в анализе (непрерывная, категориальная, бинарная). Укажите окно оценки по отношению к индексной дате (день 0), существуют ли ограничения на условия оказания медицинской помощи или постановки диагноза, а также каковы исследуемые популяции (определено в разделе 3B) для измерения ковариат.
Отметьте предварительно заданный флажок, если параметры выбора ковариат были указаны до начала анализа данных, отметьте флажок «Варьирует для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности. Укажите источник алгоритма, используемого для определения ковариат.

Алгоритм	Тип переменной	Период оценки	Место сбора[1]	Тип кода	Диагностическая позиция[2]	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

[1] Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо. См. Приложение E для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.
[2] Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Шаблон также включает необязательный раздел, посвящённый эмпирически определённым ковариатам (таблица 3F), где предоставляется исходный код или ссылка на алгоритм, используемый для выбора ковариат на основе данных.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

F. Эмпирически определённые ковариаты

Эмпирически определённые ковариаты для использования в контроле конфаундеров могут и не относиться ко всем изучаемым популяциям или анализам, однако, если такие методы используются, этот раздел включает поля для описания алгоритма идентификации ковариат, а также спецификации настроек или параметров, использующихся для эмпирической идентификации ковариат. В этом разделе укажите окно оценки по отношению к индексной дате (день 0), какие анализы корректируют с учётом эмпирически определённых ковариат, как ковариаты задаются в модели, существуют ли ограничения на условия оказания медицинской помощи или постановки диагноза, а также каковы исследуемые популяции (определено в разделе 3B) для измерения эмпирических ковариат.

Отметьте предварительно заданный флажок, если параметры выбора эмпирических ковариат были указаны до начала анализа данных, отметьте флажок «Варьирует для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности. Укажите источник метода и/или программного обеспечения, используемого для эмпирически определённых ковариат.

Алгоритм	Тип переменной	Период оценки	Место сбора[1]	Тип кода	Диагностическая позиция[2]	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

[1] Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо. См. Приложение E для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.

[2] Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Кроме того, по всей таблице поля показывают, был ли параметр исследования задан заранее и изменялся ли он при анализе чувствительности.

В подразделе результатов (таблица 3G) указывается первичный результат вместе с характеристиками измерения. Эффективность измерения результатов может основываться на опубликованных документах по проверке алгоритмов, на прямой проверке результатов в рамках аналитической когорты, или исследователи могут прямо отметить отсутствие информации о точности установления результатов. В этом разделе также указаны тип исхода и соответствующие окна «отмывки» для определения заболеваемости, если это уместно, условия оказания помощи и диагностические позиции.

В подразделе последующего наблюдения (таблица 3H) исследователи определяют, когда начинается наблюдение (по отношению к включению когорты) и когда оно заканчивается. В дальнейшем это может помочь исследователям рассмотреть каждый вариант и сделать активный выбор. Это также разъясняет рецензенту, что из указанного применимо в качестве критериев прекращения (окончание) наблюдения. Если выбрано цензурирование при прекращении, таблица включает разделы для определения продолжительности воздействия, включая «льготный» период для учёта режима приёма лекарственного средства (чтобы определить, попадает ли выявленный эффект в предполагаемое окно воздействия).

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

G. Исходы

Концептуально определите исход и определите, является ли он первичным интересующим исходом. Укажите, является ли тип исхода инцидентным (если да, то есть поле для указания временного окна для определения «инцидентных» случаев), превалентным или другим. Укажите, существуют ли ограничения в отношении условий оказания медицинской помощи или постановки диагноза, а также для каких групп или анализов оценивается исход. Если имеются характеристики измерения для алгоритма исхода (например, чувствительность, специфичность) из публикаций или из проверки исхода в исследуемой популяции (например, обзор медицинской документации), предоставьте эту информацию.
Отметьте заранее указанное поле, если параметры результатов были указаны до начала анализа данных, отметьте поле «Изменение для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения исходов.

Имя исхода	Характеристики измерения исхода	Первичный исход?	Тип исхода	Период «отмывки»	Место сбора[1]	Тип кода	Диагностическая позиция[2]	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

[1] Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо.
См. Приложение Е для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.
[2] Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

H. Наблюдение

Укажите, когда начинается последующее наблюдение относительно даты включения (день 0), и выберите каждый критерий, который используется для завершения последующего наблюдения.
Отметьте заранее указанное поле, если параметры результатов были указаны до начала анализа данных, отметьте поле «Изменение для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности.

					Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности
Начало						
Окончание		Выбрать всё применимое	Указать			
	Дата исхода					
	Дата смерти					
	Дата окончания участия					
	День X после включения (указать день)					
	Окончание времени исследования (указать дату)					
	Окончание воздействия (указать детали, например алгоритм накопления, период сбора)		Алгоритм накопления	Приемлемый период сбора:		
	Дата добавления к/переключения от воздействия (указать алгоритм)					
	Другое (указать)					

Дополнительные таблицы

Спецификации анализа представлены в отдельной таблице (таблица 4) и включают поля для проверяемой гипотезы и изучаемой совокупности для первичного анализа, а также соответствующие подгруппы, используемые для вторичного анализа в последующих разделах. Здесь можно сообщить о пакетах программного обеспечения, подходящих моделях, типе смешанной корректировки и включённых переменных, с указанием некоторых параметров, таких как коэффициент соответствия, формулы для измерений, правила усечения. Эта таблица также включает поля для указания того, как обрабатываются отсутствующие данные в анализе основной группы и подгрупп (например, невключение пациентов с отсутствующим или неизвестным полом).

Таблица 4. Спецификации анализа

		Первичная	Вторичная 1	Вторичная 2
Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.				
Укажите исследуемые популяции (определённые в ЗВ), включённые в анализ, оцениваемый исход, используемое программное обеспечение, тип корректировки конфаундинга, методы анализа отсутствующих данных и анализ подгрупп.				
Гипотеза				
Популяция исследования				
Исход				
Программное обеспечение				
Модель				
Метод коррекции конфаундеров (укажите всё применимое и предоставьте детали, где надо)				
	Бивариантные			
	Мультивариантные			
	Подбор пар по индексу соответствия (укажите алгоритм подбора пар, соотношение групп и калипер)			
	Взвешивание по индексу соответствия (укажите формулу для расчёта весов, решения об обрезке, усечении)			
	Стратификация по индексу соответствия (укажите определения страт)			
	Другие (укажите детали)			
Анализ с коррекцией пропущенных данных (отметить всё применимое, предоставить необходимые детали)				
	Индикаторы пропусков			
	Полные случаи			
	Последнее значение переносится вперёд			
	Множественная импутация (указать переменные)			
	Другие (указать)			
Анализ подгрупп				

Также существует отдельная таблица для анализа чувствительности (таблица 5), в которой исследователи могут указать, какие параметры изменяются, объяснить причину изменений и подробно описать, что исследователи ожидают узнать из этого анализа чувствительности по сравнению с первичным анализом.

Таблица 5. Анализ чувствительности

Инструкции: Заполните разделы, выделенные цветом

	Какой параметр варьируется? (Будьте ясны, от каких значений он меняется)	Почему? (Что вы ожидаете узнать?)	Сильные стороны анализа чувствительности по сравнению с первичным?	Слабые стороны анализа чувствительности по сравнению с первичным?
Анализ чувствительности 1				
Анализ чувствительности 2				
Анализ чувствительности 3				

Существуют дополнительные оболочки таблиц исследуемой популяции, в которых (таблицы 6 и 7) представлены результаты с учётом «отсева» — они отражают изменяющуюся информацию по мере применения критериев включения и невключения к исходным данным. Также имеется таблица расчёта мощности и размера выборки для подсчётов осуществимости исследования, если данная информация актуальна. Точное содержание этой таблицы может варьироваться в зависимости от типа расчёта.

Таблица 5. Таблица «отсева»

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы. Показать количество пациентов, оставшихся после применения каждого критерия включения/невключения, последовательно.

	Препарат А		Препарат В	
	Невключённые пациенты	Оставшиеся пациенты	Невключённые пациенты	Оставшиеся пациенты
	Начали принимать препарат А		Начали принимать препарат В	
	N=		N=	

Таблица 7. Расчёт мощности и размера выборки

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.
Укажите используемое программное обеспечение, что рассчитывается (например, мощность, размер выборки, обнаруживаемая разница), совокупность и статистические допущения для расчётов. Для каждого допущения параметра укажите первичное допущение и рассматриваемый диапазон. Укажите источники, используемые для выбора предполагаемых параметров совокупности. Расчёты мощности или размера выборки в диапазоне предполагаемых значений параметров могут отображаться в табличной или визуальной форме по мере необходимости.
Шаблон содержит допущения для расчёта мощности для сравнения двух пропорций, однако записи для допущений генеральной совокупности и статистических параметров должны быть изменены, чтобы отразить те, которые имеют отношение к расчёту, используемому исследователями.
Программное обеспечение:
Рассчитать:

Популяционные допущения	Первичные	Диапазон	Источники, откуда взяты оценки
Статистические параметры			

Помимо прочего, существует глоссарий используемых терминов, помогающий избежать их неправильного толкования (таблица 8).

Таблица 8. Глоссарий

Термин	Определение
Конфаундер (Confounder)	Переменная, отличная от исследуемого воздействия или исхода, которая 1) связана с воздействием, 2) фактором риска для исхода и 3) не находится в причинно-следственной связи между воздействием и исходом. Вмешивающийся фактор (конфаундер) может искусственно увеличивать или уменьшать степень связи между воздействием и результатом
Ковариаты (Covariates)	Переменные, которые не представляют интереса ни для воздействия, ни для результата, но измеряются для описания популяции или потому, что они могут быть конфаундерами для учёта в анализе
Дата получения данных (Data Extraction Date)	Дата извлечения данных из динамической базы данных здравоохранения
Количество обеспеченных дней (Days Supplied)	Количество дней, обеспеченных препаратом при отпуске по рецепту
Период входа для когорты (Eligible cohort entry period)	Календарный временной интервал, в течение которого определяются даты включения в когорту
Эмпирически определённые ковариаты (Empirically defined covariates)	Ковариаты, которые не заданы исследователем заранее. Выбор этих ковариат основан на применении алгоритмов к данным. Алгоритмы выбора ковариат могут быть настроены по заданным исследователем параметрам
Время наблюдения (Observable Time)	Для данных о страховых выплатах это может относиться к периодам регистрации в медицинских планах и/или планах по лекарственным препаратам. Для баз данных электронных медицинских карт это может относиться к алгоритмам, разработанным для выявления пациентов, чьи медицинские контакты могут быть охвачены системой здравоохранения
Временной промежуток наблюдения (Observable Time Gap)	Максимальное количество дней, допустимое между двумя последовательными наблюдаемыми временными окнами, которые по-прежнему считаются «непрерывно наблюдаемыми»
Окно времени наблюдения (Follow up window)	Интервал, в течение которого появление интересующего исхода в исследуемой популяции будет включено в анализ
Приемлемый период сбора (Grace Window)	Количество дней, добавленных к числу обеспеченных препаратом дней, чтобы учесть некомплаентность или учесть гипотетическое окно риска биологического воздействия. С практической точки зрения это можно определить как количество дополнительных дней, добавленных к концу выданного запаса препарата, чтобы продлить время, которое считается «открытым». Этот приемлемый период сбора может преодолеть разрыв между раздачами, когда выданный запас препарата не покрывает все дни до пополнения
Дата включения (Index Date)	Дата включения субъектов в исследуемую популяцию (дата включения в когорту, дата исхода). Оно определяется на основе событий на лонгитюдной временной шкале пациента, другие окна определяются относительно даты включения
Окно оценки (Assessment Window)	Интервал, в течение которого пациент должен иметь доказательства ранее существовавшего состояния (диагноз/процедура/выдача лекарств). Может использоваться для «отмывки» воздействия или исхода, оценки невключения или ковариантной оценки
Предопределённые ковариаты (Predefined Covariates)	Ковариаты, которые предварительно указаны и определены исследователем в протоколе
Основной диагноз (Principal Diagnosis)	Диагноз или состояние, установленные в качестве главной причины госпитализации пациента
Диапазон дат источника (Source Data Range)	Диапазон календарного времени, охватываемый доступным источником данных
Алгоритм накопления (Stockpiling Algorithm)	Алгоритм, определяющий, как обрабатываются ранние пополнения при определении продолжительности последующего наблюдения

Таблица 8. Глоссарий

Термин	Определение
Период исследования (Study Period)	Календарный временной интервал данных, доступных для изучения, включая окна оценки дат до включения и продолжительность наблюдения после включения
Эпизод лечения (Treatment Episode)	Непрерывный период воздействия, определяемый с использованием даты выдачи препарата + количества дней поставки и применения алгоритмов накопления запасов и/или приемлемых периодов сбора
Период «отмывки» (Washout Window)	Минимальное количество дней, в течение которых у пациента не должно быть признаков предшествующего воздействия и/или исхода
Маска (Wildcard)	Символ, используемый для представления любой одиночной буквенно-цифровой цифры в кодовых алгоритмах. Например, 410.*1, где * – маска.

Таблицы-шаблоны всегда должны сопровождаться приложениями, содержащими конкретные списки клинических кодов (например, Международная классификация болезней — клиническая модификация, 10-я редакция), используемые для определения критериев включения в исследование или воздействия, включения или невключения, вмешивающихся факторов. Результаты должны быть структурированы, для простоты чтения, записи и обработки информации с помощью автоматизированных компьютерных алгоритмов.

Эти таблицы также могут сопровождаться, при необходимости, дополнительными приложениями, в которых подробно описаны решения, принятые в процессе преобразования исходных данных в общую модель, и предоставляют дополнительную информацию о связях данных или других этапах обработки данных, а также о приложениях, которые предоставляют ссылки на код, используемый для создания и анализа исследуемой совокупности.

Чего удалось достичь благодаря STaRT-RWE

- Данный шаблон предоставляет структурированный способ сообщить о сложном дизайне исследования и вариантах анализа.
- Сообщает базовую информацию о методологии исследования, тем самым улучшает понимание в отношении решений, касаемых проведения исследования.
- Используя табличный и визуальный форматы, сводит к минимуму вероятность неправильного толкования данных.
- Устанавливает чёткие требования к обмену информацией о методах RWE.
- Помогает исследовательским группам быть всесторонними и последовательными при планировании и сообщении важных деталей предполагаемых научных решений.
- Облегчает интерпретацию результатов исследования (рецензенты получают информацию о том, как были получены результаты и какие стратегии были использованы для того, чтобы избежать потенциальных ошибок).
- Шаблон служит направляющим инструментом для разработки и проведения воспроизводимых исследований RWE.
- Шаблон предназначен для помощи в разработке, проведении и обзоре исследования таким образом, чтобы повысить ценность исследования для исследователей, спонсоров и рецензентов.

Обсуждение ограничений шаблона STaRT-RWE [13]

Шаблон STaRT-RWE имеет несколько ограничений.

Во-первых, несмотря на гибкость шаблона, структура таблиц может оказаться неудобной для некоторых типов исследования.

Во-вторых, использование шаблона в отношении обеспечения ясности научных решений не гарантирует, что эти решения приведут к беспристрастным выводам. Тем не менее правильная интерпретация результатов исследования будет значительно легче, если рецензенты увидят недвусмысленную информацию о том, как были получены эти результаты и какие стратегии были использованы для устранения потенциальных ошибок.

В-третьих, шаблон фокусируется в первую очередь на решениях по реализации исследования.

Некоторые заинтересованные стороны упомянули о создании различными организациями разрозненных и нескоординированных сайтов для регистрации и хранения протоколов. Тем самым отсутствие централизованного сайта или процесса, предназначенного для размещения протоколов RWE, было расценено как проблема.

Другие выразили озабоченность по поводу того, что шаблон слишком сфокусирован на когортный дизайн или слишком ориентирован на США. Было принято решение разработать библиотеку примеров STaRT-RWE, содержащую общие варианты исполь-

зования, включающие различные планы исследований, источники данных и более сложные алгоритмы, чтобы определить ключевые параметры исследования для демонстрации удобства использования.

Вывод

STaRT-RWE предназначен для уменьшения неправильного толкования и создания чётких ожиданий в отношении информирования о том, как генерируется RWE, — ожиданий относительно того, какой дизайн исследования и детали анализа следует сообщать, а также как и где эта информация должна появляться. Наличие базового уровня информации о методологии исследования даёт больше ясности в отношении решений о проведении исследования. Эта информация повысит способность лиц, принимающих решения в области здравоохранения, эффективно оценивать достоверность исследования RWE.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.
Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов.
Плавинский С. Л., Баринова А. Н. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование: статья подготовлена без финансовой поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.
The authors declare no conflict of interest.

Participation of authors.
Plavinskij SL, Barinova AN — text writing; editing; final approval of the manuscript.

Funding: The article was prepared without financial support.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плавинский Святослав Леонидович — д. м. н., профессор кафедры педагогики, философии и права ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru
http://orcid.org/0000-0001-9159-6177

Баринова Анна Николаевна — д. м. н., профессор кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: anna_n_barinova@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-8180-9340

ABOUT THE AUTHORS

Plavinskij Sviatoslav L. — MD, PhD, DSc, professor of the Department of Teaching, Philosophy and Law North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru
http://orcid.org/0000-0001-9159-6177

Barinova Anna N. — MD, PhD, DSc, professor of the Department of public health and health administration. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation
e-mail: anna_n_barinova@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-8180-9340

Литература / References

1. Колбин А. С. и соавт. Исследования реальной клинической практики. — М. : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2020. — 208 с. : ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. — https://izdat-oki.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoj-praktiki.
2. Sun X, Tan J, Tang L, Guo JJ, Li X. Real world evidence: experience and lessons from China. *BMJ* 2018;360:j5262. doi: 10.1136/bmj.j5262
3. Charter R, Yeung A, Smith M, et al. The assessment of value for medical devices: using real world evidence (RWE) to quantify unmet needs in diabetes management. *Value Health* 2016;19:A703. doi: 10.1016/j.jval.2016.09.2046
4. Li G, Sajobi TT, Menon BK, et al. 2016 Symposium on Registry-Based Randomized Controlled Trials in Calgary Registry-based randomized controlled trials—what are the advantages, challenges, and areas for future research? *J Clin Epidemiol* 2016;80:16–24. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.003
5. US Food and Drug Administration. FDA's Sentinel Initiative. 2016.
6. Garrison LP, Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Val-*

ue Health 2007;10:326–35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x

7. Ko CY, Hall BL, Hart AJ, Cohen ME, Hoyt DB. The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: achieving better and safer surgery. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2015;41:199–204. doi: 10.1016/S1553-7250(15)41026-8
8. US Food and Drug Administration. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: guidance for industry and food and drug administration staff. 31 August, 2017.
9. Makady A, Ham RT, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W, GetReal Workpackage 1 Policies for use of real-world data in health technology assessment (HTA): a comparative study of six HTA agencies. *Value Health* 2017;20:520–32. doi: 10.1016/j.jval.2016.12.003
10. Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Serv Res* 2016;16:299. doi: 10.1186/s12913-016-1562-8
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoj komissii ot 17 marta 2022 g. N 36 “O vnesenii izmenenij v Pravila registracii i ekspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya” (In Russ.)].
12. Wang SV, Verpillat P, Rassen JA, Patrick A, Garry EM, Bartels DB. Transparency and reproducibility of observational cohort studies using large healthcare databases. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:325–32. doi: 10.1002/cpt.329
13. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. Jan 12 2021;372:m4856. doi: 10.1136/bmj.m4856 464
14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH reflection paper: strategic approach to international harmonization of technical scientific requirements for pharmacoepidemiological studies submitted to regulatory agencies to advance more effective utilization of real-world data 2019. MyRWD