

HARPER – шаблон протокола ISPE/ISPOR по исследованиям реальной клинической практики для оценки эффективности лечения

Мухина С. М. ¹, Баранова М. И. ¹, Балыкина Ю. Е. ²

¹ – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² – Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Международное общество фармакоэпидемиологии (ISPE) и Международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов (ISPOR) создали совместную рабочую группу, включающую представителей ключевых международных заинтересованных сторон, чтобы разработать согласованный шаблон протокола для исследований реальной клинической практики (RWE), которые оценивают эффект лечения и предназначены для принятия взвешенных, обоснованных решений. Шаблон основан на существующих действиях по повышению прозрачности и включает в себя новейшие идеи относительно уровня детализации, необходимого для обеспечения воспроизводимости исследования RWE. Основополагающий принцип заключался в достижении достаточной чёткости в отношении данных, дизайна исследования и анализа результатов для достижения 3 основных целей. Во-первых, помочь исследователям тщательно продумать, а затем задокументировать выбор и обоснование ключевых параметров исследования. Во-вторых, улучшить принятие решений, позволяя экспертам легко оценивать потенциальные отклонения, связанные с этим выбором, и, в-третьих, облегчить воспроизводимость результатов исследований.

Ключевые слова: протокол HARPER; доказательства, собранные в реальной клинической практике; RWE; воспроизводимость; прозрачность

Для цитирования:

Мухина С. М., Баранова М. И., Балыкина Ю. Е. HARPER — шаблон протокола по исследованиям реальной клинической практики для оценки эффективности лечения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):17-25. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-23>

Поступила: 25 декабря 2022 г. Одобрена: 26 декабря 2022 г. Опубликована: 30 декабря 2022 г.

HARPER – ISPE/ISPOR protocol template for real-world clinical trials for evaluating treatment efficacy

Mukhina S. M. ¹, Baranova M. I. ¹, Balykina Yu. E. ²

¹ – FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH, St. Petersburg, Russian Federation

² – Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE) and the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) have created a joint task force, including representatives of key international stakeholders, to create a coordinated protocol template for RWE studies that assess the effect of treatment and is designed to inform decision-making. The template is based on existing transparency efforts and includes the state-of-art ideas regarding the level of detail required to ensure reproducibility of the RWE study. The underlying principle was to achieve sufficient clarity regarding research data, design, analysis and implementation to achieve the three main objectives. Firstly, to help researchers carefully consider and document the choice and justification of the key parameters of the study, secondly, to facilitate decision-making by allowing reviewers to easily assess potential bias associated with the choice, and thirdly, to ensure research reproducibility.

Keywords: protocol HARPER; real-world evidence; RWE; reproducibility; transparency

For citations:

Mukhina S. M., Baranova M. I., Balykina Yu. E. HARPER — protocol template for real-world trials for evaluating treatment efficacy. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):17-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-23>

Received: December 25, 2022. Accepted: December 26, 2022. Published: December 30, 2022.

Введение

В мире растёт интерес к использованию данных реальной клинической практики, а также преобразованию этих данных в клинические доказательства, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики, для принятия обоснованных решений, как регуляторными органами, так и практикующими врачами.

Данные реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD), согласно определению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* Food and Drug Administration; FDA, США), — это информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученная вне контекста предрегистрационных рандомизированных исследований. В свою очередь, RWE (*англ.* real-world evidence) определяются как клинические доказательства об использовании и потенциальных выгодах или рисках применения технологий здравоохранения, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [8].

Регуляторные органы, эксперты по оценке технологий здравоохранения, в том числе Национальный институт здравоохранения и передового опыта Великобритании (*англ.* The National Institute for Health and Care Excellence; NICE), FDA, а также Европейское агентство по лекарственным средствам (*англ.* European Medicines Agency; EMA), взяли на себя обязательство оценить возможности для расширения использования доказательств реальной клинической практики в процессах принятия решений [3].

В настоящее время RWE чаще используют для описательного анализа (например, эпидемиологии заболевания, схемы лечения и бремени заболевания), а также для оценки безопасности лечения (частоты побочных эффектов), но не его эффективности. В некоторых случаях в отношении исследований сравнительной эффективности в той или иной степени используют RWD. Однако, с ростом внимания к применимости доказательств на основе данных реальной клинической практики для конкретных, узко определённых групп пациентов, организации по оценке технологий здравоохранения и разработчики клинических руководств могут обратиться к RWE для принятия более информированных решений в области здравоохранения с учётом получения информации, выходящей за рамки того, что было рассмотрено в рандомизированных клинических испытаниях (часто плацебо-контролируемых) [4].

При этом ряд представителей научного сообщества обеспокоены тем, что представители регуляторных органов вынуждены полагаться на «плохие» доказательства, поскольку опасения, обычно выска-

зываемые по поводу исследований RWD, включают неуверенность в их внутренней валидности, неточную регистрацию событий, связанных со здоровьем, недостающие данные и непрозрачные отчёты о проведении и результатах исследования, т.е. проведение нескольких анализов до тех пор, пока один из них не даст ожидаемого результата, и выборочной публикации (т.е. предпочтение журналами публикаций положительных результатов) [4]. Несколько нашумевших «катастроф», в том числе недавний отзыв исследования RWE об эффективности применения лекарственных препаратов по новым показаниям, связанным с лечением COVID-19, из крупных журналов, укрепили опасения, что RWE может привести к неточным результатам и нежелательным последствиям для пациентов [3].

Необходимость повысить доверие к RWE становится всё более важной, поскольку исследования RWE играют значительную роль в принятии решений в области здравоохранения. Исследования RWE, основанные на вторичном анализе существующих данных, подвержены систематическим ошибкам, которые менее важны для заранее спланированных исследований проспективно собранных данных (например, первичный анализ РКИ). Например, исследования RWE более восприимчивы к изменениям дизайна исследований, ориентированных на результат, а также имеют больший разброс в плане методов анализа. Поэтому понимание всей совокупности доказательств является неполным из-за предвзятого отношения к публикациям таких исследований [7].

В административных структурах, на потребительском рынке и в финансовом секторе прозрачность является важнейшим политическим инструментом, позволяющим завоевать доверие между заинтересованными сторонами и дать им возможность оценить качество информации, используемой при принятии решений. Прозрачность может помочь лицам, принимающим решения, расставлять приоритеты и принимать законные и справедливые решения. В доказательной медицине эти потребности аналогичны. Те, кто принимает решения в области регулирования, в том числе покрытия и возмещения расходов, должны иметь возможность оценивать и принимать обоснованные решения на основе соответствующих доказательств высокого качества.

Прозрачность улучшает способность ответственных лиц оценивать качество и достоверность исследования, давая им более глубокое понимание того, почему и как проводилось исследование, а также отражают ли результаты ответы на заранее сформулированные вопросы и методы. Прозрачная отчётность также способствует вос-

произведению результатов и пониманию того, почему результаты внешне похожих исследований различаются. И, наоборот, из-за отсутствия прозрачности исследования лицам, принимающим решения, трудно провести различие между высококачественными и некорректно проведёнными исследованиями [7].

Без прозрачной предварительной спецификации гипотез, источников данных, протоколов и планов анализа опасения по поводу выбора параметров исследования, ориентированного на результаты, и выборочное сообщение о благоприятных результатах могут подорвать доверие к опубликованным результатам исследований.

Ещё одна проблема, которая не является уникальной для исследований RWE, — это предвзятость публикаций. Публикация только положительных результатов и решение некоторых журналов не публиковать исследования с отрицательными результатами ограничивают доступ к полной доказательной базе по данной теме [7].

Совместная целевая группа Международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов (*англ.* International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; ISPOR) и Международного общества фармакоэпидемиологии (*англ.* International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) рекомендовала исследователям предварительно регистрировать свои исследования RWE и публиковать протоколы исследований на общедоступном форуме до начала исследований, чтобы уменьшить предвзятость публикации и повысить прозрачность методов исследования [5].

Предварительная регистрация протокола исследования — большой шаг к прозрачности, но административные лица и иные заинтересованные стороны всё ещё должны определить, какие пункты необходимо включить в этот протокол. Несмотря на то что существует множество инструментов, на данный момент отсутствует консенсус в отношении того, какой из них является наиболее подходящим [3]. Ещё одной критической областью, которая недавно привлекла внимание, является неоднородность качества RWE и проблемы с доступом к данным. Большой толчок к включению исходов, сообщаемых пациентами, в источники RWD может расширить применимость RWE по мере того, как отрасль переходит к более персонализированной медицине [9].

Современные научные данные в медицине помимо того, что они должны быть внутренне достоверными, должны быть ещё и воспроизводимыми. Воспроизводимость — это возможность получить те же результаты при повторном анализе исходных данных, следуя исходной стратегии анализа.

В принципе, все сообщаемые результаты должны быть идеально воспроизводимыми. Вывод может быть воспроизводимым, но недействительным из-за проблем с выборкой, дизайном исследования, измерением или статистическим выводом. Но если результат не воспроизводим, мало оснований для оценки его достоверности. Таким образом, достижение воспроизводимости является фундаментальным шагом для оценки достоверности исследования [6].

Причинами невоспроизводимости могут быть:

- неполная информация о деталях дизайна исследования и параметрах анализа;
- внутренне противоречивая информация между текстом, таблицами, расчётными схемами и приложениями;
- отклонения в результатах ввиду неполной информации о версии исходных данных [6].

Разделы, посвящённые методам, в исследовательских публикациях должны содержать достаточно подробностей, чтобы другие специалисты, имеющие доступ к данным, могли воспроизвести результаты исследований [2].

Стремясь повысить качество и надёжность RWE, исследователи, профессиональные сообщества, государственные учреждения и общественные инициативы выпустили многочисленные рекомендательные документы, рецензируемые публикации и документы с изложением позиции, чтобы установить стандарты и шаблоны для повышения прозрачности RWE, включая ясность в отношении происхождения и обработки данных, точного описания выбора дизайна исследования, деталей алгоритмов измерения и деталей статистического анализа [3]. Стремление оптимизировать процессы, поддерживающие рутинную регистрацию исследований RWE, оценивающих гипотезы, аналогичные требованиям публичной регистрации исследований, поддерживается несколькими профессиональными организациями [6].

Создание согласованного шаблона протокола [1]

Для обеспечения прозрачности проведения исследований была созвана Совместная рабочая группа ISPOR и ISPE для разработки согласованного шаблона протоколов, в которых вторично используются RWD. Эти протоколы позволят провести оценку гипотезы об эффекте лечения и предназначены для информирования при принятии решений в области здравоохранения. Главным образом, целевая группа была сосредоточена на протоколах пострегистрационных исследований, которые касаются выводов о причинной зависимости с использованием RWD из-за их важности для принятия реше-

ний и сложности дизайна и анализа при выявлении причинно-следственных связей. Примерами таких исследований являются сравнительные исследования эффективности или безопасности, связанные с клиническими вмешательствами, исследования воздействия таких программ, как планы льготного субсидирования или модели оказания медицинской помощи, расходы на здравоохранение или расходы, связанные с различными видами лечения, и так далее. Процесс разработки согласованного шаблона включал как оценку внешней валидности (путём сравнения существующих шаблонов протоколов или руководств, разработанных международными группами заинтересованных сторон), так и внутренней валидности (путём тестирования и разработки примеров использования шаблона протокола с различными вариантами и источниками данных). Для разработки согласованного шаблона в первую очередь был проведён систематический поиск, в результате которого были выявлены пять шаблонов протокола для исследований RWE, наиболее известных на сегодняшний день:

1. Шаблон Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), приведённый в Руководстве по надлежащей практике фармаконадзора (*англ.* Good pharmacovigilance practices; GVP).
2. Модуль VIII — шаблон пострегистрационных исследований безопасности (*англ.* post-authorizations safety studies; PASS).
3. Шаблон Международного общества фармакоэпидемиологии (ISPE), описанный в Правилах надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (*англ.* Good pharmacoepidemiology practice; GPP), раздел о разработке протокола [10].
4. Протокол из руководства по Национальной системе оценки технологий здравоохранения (*англ.* National Evaluation System for health Technology; NEST).
5. Структурированный шаблон и инструмент отчётности для данных о доказательствах, собранных в реальной клинической практике (*англ.* Structured Template and Reporting Tool for Real World Evidence; STaRT-RWE) [11].

В качестве основы было взято самое старое руководство EMA по GVP, а именно модуль VIII — PASS.

Рабочая группа оценивала различные разделы, руководства и/или структуру недавно разработанных шаблонов протоколов, совместно принимая решения о включении обновлений в согласованный шаблон протокола. Затем утверждённые разделы были разделены на:

- основные элементы, необходимые для любого протокола исследования RWE;

- второстепенные элементы, которые предоставляют важную контекстную, организационную и другую информацию.

Основные элементы протокола — это разделы, являющиеся ключевыми для оценки воспроизводимости и достоверности исследования либо общими для нескольких шаблонов и важными по административным или другим причинам. После заполнения первоначального макета шаблона рабочая группа пришла к выводу, что сочетание произвольного текста и структурированных таблиц повысит точность и ясность при информировании о решениях по проведению исследования.

Тестирование согласованного шаблона протокола

Чтобы проверить удобство использования проекта согласованного шаблона, рабочая группа была разделена на 5 подгрупп. Перед ними была поставлена задача: заполнить проект согласованного шаблона протокола для нескольких вариантов использования, которые включали различные дизайны исследований, источники и типы данных. Четыре из этих вариантов использования были основаны на уже опубликованных исследованиях эффективности и безопасности, а один был для исследования, которое находилось на стадии планирования. После группового тестирования согласованный шаблон протокола был пересмотрен для обеспечения удобства использования, а именно расширен ряд основных разделов, добавлен вспомогательный текст в руководство исследователям в использовании шаблона и ему было присвоено название **HARPER** (*англ.* The HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility) [1].

Основные разделы HARPER [1]

Согласованный протокол представлен следующими разделами:

- титульный лист в виде таблицы с общей справочной информацией, такой как название протокола, краткие цели, дата составления, имена исследователей и спонсоров, а также потенциальные конфликты интересов;
- аннотация, которая представлена в виде текстового раздела, описывающего цели и дизайн исследования, а также источники данных;
- изменения и обновления.

После титульного листа, аннотации и таблицы для внесения изменений и дополнений в шаблоне представлено 9 основных разделов, каждый из которых включает структурированный произвольный текст, структурированную таблицу или рисунок.

Основные разделы согласованного протокола представлены в таблице.

Таблица. Основные разделы согласованного протокола

1	Титульная страница
2	Аннотация
3	Изменения и обновления
4	Основные этапы
5	Обоснование и предпосылки исследования
6	Цель и задачи исследования
7	Методы исследования
7.1	Дизайн исследования
7.2	Схема дизайна исследования
7.3	Условия проведения исследования
7.3.1	Контекст и обоснование определения начала отсчёта времени (и других основных временных привязок) для включения в исследуемую популяцию
7.3.2	Обоснование критериев включения в исследование
7.3.3	Обоснование критериев исключения из исследования
7.4	Переменные
7.4.1	Обоснование воздействия (ий)
7.4.2	Обоснование исхода (ов)
7.4.3	Обоснование последующего наблюдения
7.4.4	Обоснование ковариат
7.5	Анализ данных
7.5.1	Обоснование плана анализа
7.6	Источники данных
7.6.1	Контекст и обоснование источников данных
7.7	Управление данными
7.8	Контроль качества
7.9	Размер исследования и его реализация
8	Ограничения методов
9	Защита персональных данных
10	Информирование о нежелательных явлениях
11	Использованная литература
12	Приложения

1. Основные этапы исследования. Раздел с таблицей, включающей информацию об ожидаемых сроках выполнения основных этапов исследования.

2. Обоснование и справочная информация. Этот раздел содержит структурированные текстовые подсказки, включающие важную контекстуальную информацию. Например, абзац о том, что известно об исследуемых воздействиях и ожидаемых результатах исследования, описанного в протоколе.

3. Вопрос и цели исследования. В заметках пользователю предлагается обобщать информацию посредством структуры PICO (*англ.* P — Patient — пациент; I — Intervention — вмешательство; C — Comparison — сравнение; O — Outcome — результат) — мнемоника, используемая в доказательной медицине для формулирования и ответа на клинический или связанный со здравоохранением вопрос, такой как популяция, вмешательство/воздействие,

сравнение, начало и окончание исследования, а также ожидаемый эффект. Текстовые ремарки откорректированы с данными, необходимыми для сравнения проекта исследования RWE, указания целей и гипотез.

4. Методы исследования.

а) Дизайн исследования. В этом подразделе включены структурированные текстовые «подсказки», в которых пользователю предлагается указать название дизайна и обоснование его выбора. Совместная целевая группа также рекомендовала графическую структуру для описания дизайна исследований, проводимых с помощью RWD. Эта схема является важной частью шаблона согласованного протокола, поскольку на ней можно представить краткую визуальную аннотацию, обобщающую дизайн исследования.

б) Настройка и переменные. Эти части шаблона включают текстовые поля для обсуждения обоснования вопросов, связанных с дизайном исследования (выбор начального момента времени (1), критерии включения (2), критерии исключения (3) и переменные исследования). За каждым текстовым фрагментом следует структурированная таблица, в которой пользователям предлагается указать, что измеряется, время измерения, условия оказания помощи (например, стационарное или амбулаторное лечение, отделение неотложной помощи и т.д.), тип кодов, используемых для определения воздействий (например, коды лекарственных препаратов, диагноза, медицинских процедур или лабораторных исследований), а также источники данных для любых алгоритмов, используемых для получения исследуемых показателей, например определение воздействий, результатов или ковариат (будь то из публикации или клинического обзора).

Каждая таблица также включает поля, указывающие, был ли параметр задан заранее, изменялся ли он для повышения чувствительности, а также поле с указанием источника алгоритма для определения этого показателя. В таблице результатов есть дополнительное поле для указания того, какие результаты являются первичными, а какие — вторичными.

Для таблицы ковариат также есть поля для указания типов моделируемых переменных (например, как непрерывные или категориальные переменные).

В таблице с данными о наблюдении используются структурированные поля, чтобы указать, когда начинается наблюдение относительно начала наблюдения всей когорты пациентов и когда оно заканчивается. Такой подход позволяет эксперту понять, как именно определяется момент завершения наблюдения. В эту таблицу также следует включить

поля для указания различных условий, которые могут явиться причиной окончания наблюдения, таких как смерть, исключение из числа участников исследования, фиксированная календарная дата или окончание воздействия, при этом каждое такое условие сопровождается текстовым полем для предоставления более подробной информации.

с) Анализ данных. В этом разделе описываются первичный, вторичный и подгрупповой анализы. Помимо контекста и обоснования в текстовой форме, раздел содержит структурированную таблицу, которая включает поля для проверяемой гипотезы, используемых программных средств, конкретных используемых моделей, способов выявления смешивающихся факторов (конфаундинг) и вариантов соответствующей корректировки. При этом в текстовом виде указывается информация о характеристиках ключевых параметров, таких как коэффициент соответствия и максимально допустимая разница между совпадающими объектами для процедуры подбора пар пациентов, формулы для весов, правила отсечения и т.д. В этой таблице также предусмотрены поля для указания того, как обрабатываются отсутствующие для анализа данные. Второй таблицей, входящей в данный раздел, является таблица с подробным описанием проводимых анализов чувствительности и обоснованием их проведения. Это обоснование особенно важно, поскольку способствует пониманию и интерпретации результатов конечными пользователями протокола.

д) Источники данных. В данном разделе присутствует как свободный текст, так и таблица с указанием причин выбора данных, сильных сторон и ограничений источников данных, а также информации о происхождении источников данных. Этот раздел может включать в себя подробную оценку применимости источников данных для определённых целей. В структурированной таблице указаны такие детали, как название источника данных, версия данных, дата загрузки данных, критерии выборки и прочее.

е) Управление данными. В упомянутый раздел включён только элемент произвольного текста, в котором исследователь может указать процедуры безопасного получения, проверки качества, хранения, резервного копирования и подготовки данных.

ф) Контроль качества. Так же как и в предыдущем разделе, в раздел контроля качества включается только текст, в котором исследователь описывает этапы по обеспечению качества или процедуры проверки качества, такие как оценка надёжности данных (например, отсутствующие или неправильно закодированные данные).

г) Объём исследования. В этом пункте также присутствует только текстовая часть, в которой описаны соответствующие оценки точности, мощности и размера исследования с описанием сделанных предположений и источников, которые использовались для этих предположений.

5. Ограничения методов. Названный раздел представлен для описания потенциальных ограничений методов исследования и имеющихся данных.

6. Защита персональных данных. Этот раздел с произвольным текстом предназначен для исследователей, чтобы описать средства, используемые для защиты персональных данных пациентов и сохранения конфиденциальности данных. Например, исследователи могут сообщить, каким образом данные были анонимизированы или псевдоанонимизированы и/или был ли протокол исследования подвергнут этической экспертизе.

7. Сообщения о нежелательных явлениях. В этом пункте протокола исследователи должны изложить схему информирования о нежелательных реакциях, возможных при проведении исследований, что является обязательным для определения типов пострегистрационных исследований.

8. Используемая литература. Этот раздел предназначен для предоставления выходных данных цитируемых в исследовании научных работ.

9. Приложения. Представленные в протоколе таблицы должны сопровождаться приложениями, где перечислены алгоритмы клинического кодирования. Это позволяет программам непосредственно считывать их для облегчения создания переменных исследования. Приложения, подробно описывающие другие аспекты, такие как решения, принятые при преобразовании исходных данных в общую модель данных или привязке данных, также могут быть актуальными, в зависимости от исследования.

Выводы

Сформированная совместная целевая группа ISPE и ISPOR создала согласованный шаблон протокола для исследований RWE, который может оценивать эффект лечения и предназначен для предоставления информации для принятия обоснованных решений.

Согласованный шаблон протокола для повышения воспроизводимости гипотезы (HARPER) обеспечивает ясность, структуру и «общий знаменатель» для проведения прозрачного, воспроизводимого исследования, в том числе для достижения трёх основных целей:

1. помочь исследователям тщательно обдумать, а затем задокументировать свои решения и обоснование в отношении ключевых параметров исследования, которые определяют цель исследования;

2. облегчить принятие решений, дав экспертам возможность легко оценить потенциальную предвзятость, связанную с чётко изложенным выбором исследователя и его обоснованием;
3. обеспечить воспроизводимость результатов исследования.

Согласованный шаблон протокола призван помочь исследователям чётко и эффективно общаться с экспертами и согласуется с текущими рекомендациями и стратегиями ключевых заинтересованных сторон.

В структурированном согласованном шаблоне протокола излагаются необходимые сведения об исследовательском вопросе, дизайне и данных, позволяющих оценить их соответствие цели исследования.

В дополнение к повышению прозрачности исследований по оценке гипотез, проводимых с помощью RWD, использование согласованного шаблона протокола поможет исследователям задуматься о вопросах дизайна исследования, а также используемых эпидемиологических и статистических методов, тем самым уменьшив количество возможных ошибок [1].

Однако у HARPER есть несколько ограничений:

- существует компромисс между установлением общих стандартов для информирования о дизайне, анализе и реализации исследования и полной свободой их описания тем способом, который выберет исследователь;
- согласованный шаблон протокола для документирования и обеспечения чёткой передачи научных решений в исследованиях не распространяется на все аспекты прозрачности в течение жизненного цикла исследования;
- руководящие документы и шаблоны, выявленные и использованные при разработке предлагаемого согласованного шаблона, могут не включать все соответствующие руководства, которые были разработаны различными организациями по всему миру;
- хотя шаблон является гибким, он нуждается в периодическом пересмотре в связи с эволюцией данных. Поэтому планируется пересматривать и обновлять HARPER по мере необходимости в рамках постоянного процесса проверки, который является частью политики ISPE в отношении утверждённых документов или продуктов.

Отсутствие золотого стандарта в определении и создании RWE для принятия решений ещё больше способствует изменчивости качества исследований RWE, что, в свою очередь, ставит под сомнение достоверность RWE и подпитыва-

ет скептицизм. Хотя заинтересованные стороны соглашаются с тем, что научная строгость RWE имеет важное значение, исследователям требуется чёткий план по достижению высококачественных RWE, которые будут приняты лицами, принимающими решения во всём научном мире, и успокоят опасения критиков [3].

Протокол HARPER был разработан, чтобы уменьшить неопределённость, помогая исследовательским группам ясно понимать научные решения, принятые при разработке и проведении исследования RWE, и позволяя другим исследователям или экспертам иметь общее понимание обоснований этих решений. Это достигается за счёт создания общей текстовой, табличной и визуальной структуры, чтобы междисциплинарные исследовательские группы и эксперты знали, какую информацию и где можно найти. Шаблон содержит набор основных требований к чётким, воспроизводимым

протоколам исследования RWE и предназначен для использования в качестве основы на протяжении всего исследовательского процесса от разработки протокола исследования до регистрации, реализации и отчётности по этим решениям.

Следует также отметить, что помимо исследований, посвящённых оценке гипотез об эффектах лечения, протокол HARPER можно также использовать в качестве основы для протоколов описательных исследований, исследований обращения лекарственных препаратов, прогностических и других типов RWE-исследований. Однако при этом могут быть некоторые различия в шаблоне протокола в отношении того, какие разделы считаются основными, а какие необязательными для разных заинтересованных сторон, например регулирующие органы, агентства по оценке технологий здравоохранения (*англ.* Health Technology Assessment; HTA), академические учреждения и т. д.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Мухина С.М., Баранова М.Н., Балыкина Ю.Е. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухина Софья Михайловна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Баранова Марина Ивановна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

Балыкина Юлия Ефимовна — к. ф.-м. н., доцент кафедры математического моделирования энергетических систем, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: julia.balykina@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Mukhina SM, Baranova MI, Balykina YuE. — text writing, editing, article design.

ABOUT THE AUTHORS

Mukhina Sofia M. — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Baranova Marina I. — assistant of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

Balykina Yulia E. — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Mathematical Modeling of Energy Systems, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: julia.balykina@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

Литература/References

1. Wang SV, Pottegård A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, Berger ML, Crane G, Goettsch W, Hua W, Kabadi S, Kern DM, Kurz X, Langan S, Nonaka T, Orsini L, Perez-Gutthann S, Pinheiro S, Pratt N, Schneeweiss S, Toussi M, Williams RJ. HARMonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating Real-World Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report of a Joint ISPE/ISPOR Task Force. *Value Health*. 2022 Oct;25 (10):1663-72. doi: 10.1016/j.jval.2022.09.001. PMID: 36241338.
2. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *BMJ*. 2021;372: m4856. doi: 10.1136/bmj. m4856
3. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vittoe S, Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res*. 2021 Jun;10 (9):711-31. doi: 10.2217/ce-2020-0228. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33928789.
4. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, Madigan D, Makady A, Schneeweiss S, Tarricone R, Wang SV, Watkins J, Daniel Mullins C. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep;26 (9):1033-9. doi: 10.1002/pds. 4297. PMID: 28913966; PMCID: PMC5639372.
5. Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, Brown J, de Vries F, Douglas I, Gagne JJ, Gini R, Klungel O, Mullins CD, Nguyen MD, Rassen JA, Smeeth L, Sturkenboom M; joint ISPE-IPOR Special Task Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep;26 (9):1018-32. doi: 10.1002/pds. 4295. Erratum in: *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Dec;26 (12):1570. PMID: 28913963; PMCID: PMC5639362.
6. Wang SV, Sreedhara SK, Schneeweiss S; REPEAT Initiative. Reproducibility of real-world evidence studies using clinical practice data to inform regulatory and coverage decisions. *Nat Commun*. 2022 Aug 31;13 (1):5126. doi: 10.1038/s41467-022-32310-3. PMID: 36045130; PMCID: PMC9430007.
7. Orsini LS, Berger M, Crown W, Daniel G, Eichler HG, Goettsch W, Graff J, Guerino J, Jonsson P, Lederer NM, Monz B, Mullins CD, Schneeweiss S, Brunt DV, Wang SV, Willke RJ. Improving Transparency to Build Trust in Real-World Secondary Data Studies for Hypothesis Testing-Why, What, and How: Recommendations and a Road Map from the Real-World Evidence Transparency Initiative. *Value Health*. 2020 Sep;23 (9):1128-36. doi: 10.1016/j.jval. 2020.04.002. PMID: 32940229.
8. Исследования реальной клинической практики/А.С. Колбин и соавт. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. [Real-world data. Kolbin AS et al. — М.: Publishing House OKI: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. — ISBN 978-5-4465-2902-5].
9. Мухина С.М., Орлова Е.В. Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):1-7. [Mukhina SM, Orlova EV. Patient-reported outcomes: an overview of applications. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2):1-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-12>.
10. Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика (НФП). — М.: ООО Группа «Ремедиум», 2017. — 36 с. — Режим доступа: <http://labelinpharm.ru/library/2019/GPP-2017.pdf>.
11. Плавинский С.Л., Барина А.Н. STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчетности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (3):20-34. [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;2 (3):20-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-19>. 