

Руководство NICE по работе с данными из реальной клинической практики

Мотринчук А. Ш. ¹, Касимова А. Р. ^{1,2}, Новодережкина Е. А. ³

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

² - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ - ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В данной статье представлен краткий обзор ключевых аспектов планирования, проведения и представления результатов исследований по сбору и анализу данных реальной клинической практики NICE, а также общая информация об источниках данных реальной клинической практики и их использовании в алгоритмах принятия управленческих решений организацией NICE. Описаны трудности поиска и использования данных реальной клинической практики, а также методы их преодоления, даны краткие рекомендации NICE по оценке пригодности данных и алгоритм проведения количественных исследований по сбору доказательств реальной клинической практики.

Ключевые слова: рекомендации; данные реальной клинической практики; RWD; RWE; NICE

Для цитирования:

Мотринчук А. Ш., Касимова А. Р., Новодережкина Е. А. Руководство NICE по работе с данными из реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):34-44. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-25>

Поступила: 29 декабря 2022 г. **Одобрена:** 30 декабря 2022 г. **Опубликована:** 31 декабря 2022 г.

NICE guidance to working with real-world data

Motrinchuk A. Sh. ¹, Kasimova A. R. ^{1,2}, Novoderezhkina E. A. ³

¹ - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

² - Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

³ - LLC «Novartis Pharma», Moscow, Russian Federation

Abstract

This article provides a brief overview of the key aspects of planning, conducting, and reporting NICE clinical practice data collection and analysis studies, as well as general information about the sources of real-world data (RWD) and their use in NICE management decision-making algorithms. The difficulties of finding and using RWD are described, as well as methods for overcoming them, brief NICE recommendations for assessing the suitability of data and an algorithm for conducting quantitative studies to collect evidence from RWD are given.

Keywords: real-world data; RWD; RWE; NICE

For citations:

Motrinchuk A. S., Kasimova A. R., Novoderezhkina E. A. NICE guidance to working with real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):34-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-25>

Received: December 29, 2022. **Accepted:** December 30, 2022. **Published:** December 31, 2022.

Введение

В последние годы возрос интерес к данным реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD) и доказательствам, основанным на данных реальной клинической практики (*англ.* real-world evidence; RWE), для ускорения и обогащения разработки новых биофармацевтических продуктов,

чему способствовал Закон о лекарствах XXI века (*англ.* The 21st Century Cures Act) в Соединённых Штатах и аналогичные политические усилия в других странах, готовность регулирующих органов учитывать RWE в своих решениях, требования со стороны сторонних плательщиков, а также по-

нимание низкого уровня внешней валидности традиционных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

В данной статье рассматривается самое полное на сегодняшний день руководство по RWD/RWE, изданное Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (англ. National Institute for Health and Care Excellence; NICE).

Руководство NICE по RWE является частью большого пятилетнего стратегического плана, сфокусированного на использовании RWE для ответов на имеющиеся вопросы, связанные с доказательной базой, улучшении принятия решений и способствовании процессов, связанных с обеспечением пациентов инновационными технологиями здравоохранения. Руководство NICE по RWE представляет лучшие подходы и практики для планирования, проведения и репортирования исследований RWE.

Общая информация об использовании доказательств реальной клинической практики в алгоритмах принятия решений NICE

Согласно NICE, **данные реальной клинической практики** — это данные о состоянии здоровья, опыте пациентов или данные об оказании медицинской помощи, собранные вне строго контролируемых клинических исследований. Данные реальной клинической практики могут быть собраны в процессе оказания медицинской или социальной помощи. Такие данные также можно собирать проспективно, для изучения одного или нескольких исследовательских вопросов.

Большая часть источников данных реальной клинической практики являются наблюдательными (неинтервенционными), то есть без какого-либо predetermined протокола исследования вмешательства.

Некоторые интервенционные исследования, например прагматические клинические исследования (англ. pragmatic clinical trials), которые позволяют объединить преимущества наблюдательного исследования в реальной клинической практике с научной строгостью рандомизированного клинического исследования и тем самым более точно ответить на вопросы реальной клинической практики, могут стать источником доказательств, основанных на данных реальной клинической практики. Кроме того, источники данных реальной клинической практики могут использоваться также при разработке дизайна таких исследований, наборе участников или сборе данных о клинических исходах.

Согласно стратегии на период с 2021 по 2026 г. NICE стремится использовать данные реальной клинической практики для устранения пробелов

в доказательной базе обеспечения доступности инновационных разработок для пациентов. С целью реализации этого намерения исследования, основанные на данных реальной клинической практики, следует проводить прозрачным и добросовестным образом с использованием соответствующих задачам исследования данных, а также с учётом потенциальных систематических ошибок и других ограничений. Для прозрачного сбора данных и обеспечения высокого качества доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, NICE публикует рекомендации по оптимальному проведению соответствующих исследований. Такой подход крайне важен для повышения доверия к исследованиям, основанным на данных реальной клинической практики, и использования соответствующих полученных доказательств при принятии решений.

Данные реальной клинической практики могут быть количественными или качественными. Наиболее часто анализируемые типы данных включают демографические характеристики пациентов, анамнестические данные, данные о клинических исходах (включая исходы, сообщаемые пациентами), опыте пациентов или пользователей, использовании ресурсов и затратах, результаты исследований множества омических технологий (генома, протеома, транскриптома, эпигенома, метаболома и микробиома), данные лабораторных исследований и визуализации, данные, полученные от пациентов. При этом могут учитываться как национальные, так и международные данные.

Данные, полученные в условиях реальной клинической практики, широко используются для обоснования рекомендаций NICE, например, чтобы:

- 1) охарактеризовать состояние здоровья, вмешательства, маршруты оказания медицинской помощи, исходы лечения и опыт пациентов;
- 2) разработать, валидировать и использовать (в качестве переменных) экономические модели (включая оценку использования ресурсов, качества жизни, частоты событий, распространённости, заболеваемости и долгосрочных исходов);
- 3) разработать или валидировать цифровые технологии здравоохранения (например, цифровые технологии могут основывать алгоритмы принятия клинических решений, разработанные с использованием реальных данных);
- 4) выявлять, описывать и устранять факторы неравенства в отношении здоровья;
- 5) оценивать и мониторить безопасность медицинских технологий, включая лекарственные средства, изделия и процедуры. медицинских технологий, включая лекарственные средства, изделия и процедуры.

Краткий обзор ключевых аспектов планирования, проведения и представления результатов исследований по сбору доказательств из реальной клинической практики по методологии NICE

На этапе планирования исследования:

- 1) необходимо чётко определить исследовательский вопрос, критерии отбора популяции, характеристики вмешательств, исходы и целевое количество данных;
- 2) следует заранее планировать исследование и размещать протоколы (включая план анализа данных) в открытом доступе;
- 3) следует использовать валидные данные достаточного качества, релевантные для изучения исследовательских вопросов;
- 4) при планировании сбора первичных данных следует продумать порядок сбора данных с ориентацией на пациента, при этом минимизируя нагрузку на пациентов и медицинских работников;
- 5) при использовании данных следует соблюдать местное законодательство, кодексы практики и требования контролёра данных.

На этапе проведения исследования:

- 1) дизайн исследования и методы статистического анализа должны быть разработаны в соответствии с предметом исследования и с учётом ключевых рисков возникновения систематической ошибки;
- 2) необходимо проводить анализ чувствительности и (или) анализ систематических ошибок для оценки устойчивости исследований к ключевым рискам возникновения систематической ошибки, курирования неопределённых данных или принятия аналитических решений;
- 3) необходимо создавать и внедрять стандарты и протоколы обеспечения качества для обеспечения целостности и качества исследования.

На этапе проведения отчётности:

- 1) следует достаточно подробно описать дизайн исследования и аналитические методы, чтобы независимые исследователи могли в полной мере установить, какие мероприятия были проведены и с какой целью, критически оценить исследование и воспроизвести его;
- 2) кроме того, в отчётность следует включить следующую информацию: происхождение, качество и актуальность данных, курирование данных, отсев пациентов, начиная от исходных данных до итогового анализа, характеристики пациентов (включая недостающие данные) и сведения о последующем наблюдении в целом

и по ключевым группам населения, результаты всех запланированных и проведённых анализов (с чётким обозначением любых видов анализа, которые не были запланированы заранее), оценку риска возникновения систематической ошибки, ограничения исследования и интерпретацию результатов.

Какие исследования наиболее предпочтительны по методологии NICE?

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются предпочтительным источником доказательств эффективности вмешательств. Рандомизация гарантирует, что любые различия в исходных характеристиках между группами являются случайными. Слепой метод (если применяется) позволяет предотвратить влияние информации о распределении в группы лечения на поведение участников и организаторов исследования. Однако рандомизированные исследования иногда недоступны или не оказывают прямого влияния на принятие решений Национального центра здоровья Великобритании (*англ.* National Health Service; NHS) в отношении пациентов.

Нерандомизированные исследования часто проводятся для оценки эффектов медицинских изделий и процедур, а также вмешательств в области общественного здравоохранения, для которых РКИ проводятся реже. Они получают всё более широкое распространение в качестве метода первоначальной оценки лекарственных средств, поскольку всё больше лекарственных препаратов регистрируются регуляторными органами на основании неконтролируемых исследований. Наконец, повышенное внимание к оценке жизненного цикла технологий и опыта пациентов в условиях реальной клинической практики после первичной регистрации основано на данных нерандомизированных исследований. Среди нерандомизированных исследований с использованием данных реальной клинической практики для оценки сравнительных эффектов наиболее часто проводятся наблюдательные когортные исследования и однокогортные исследования (*англ.* single-arm) с внешним контролем, полученным в условиях реальной клинической практики.

Что является источником данных реальной клинической практики для NICE?

- *Электронная медицинская документация* — компьютеризированные записи отдельных пациентов, как правило, они используются медицинскими специалистами при ведении пациентов, иногда они объединяют данные из других информационных систем, включая лабораторные, геномные системы и системы визуализации.

- *Административные данные* — данные, собранные в административных целях службами здравоохранения и социального обеспечения.
- *Данные по страховым выплатам* — тип административных данных об использовании медицинских услуг, которые часто собирают в рамках системы страхования.
- *Регистры пациентов* — структурированные системы, в которых собраны единообразные (клинические и другие) данные для выявления конкретных исходов конкретного заболевания, состояния или воздействия в конкретной популяции, данные регистров могут использоваться в разных целях, в том числе при проведении научных исследований, оказании медицинской помощи или разработке законодательных норм. Регистры могут содержать также данные интервенционных исследований.
- *Исходы, сообщаемые пациентами*, — данные о состоянии здоровья, полученные напрямую от пациентов или лиц, осуществляющих за ними уход, включая данные, поступающие с носимых медицинских или персональных устройств, через мобильные приложения, социальные сети или интернет-инструменты. Данные можно собирать активно (например, при введении данных в форму самим пациентом) или пассивно (например, с помощью умных часов, которые измеряют уровень активности человека, его частоту сердечно-сосудистых сокращений и прочее).
- *Анализ амбулаторных карт пациентов* — данные, полученные ретроспективно в результате анализа амбулаторных медицинских карт пациентов (включая бумажные или электронные карты). Данные анализа карт широко используют в исследованиях по оценке естественного течения заболевания. С их помощью можно получить данные, не представленные в стандартных источниках данных.
- *Аудит и оценка услуг* — клинические аудиты проводят с целью сопоставления стандартов лечения с передовой практикой или установленным стандартом, чтобы впоследствии исходя из этих данных повышать качество медицинской помощи. Данные могут быть собраны проспективно или ретроспективно, оценка услуг проводится для определения и оценки актуальных моделей оказания медицинской помощи.
- *Наблюдательные когорты с первичным сбором данных* — традиционные проспективные исследования с одним или несколькими предметами исследования.
- *Исследования в области здоровья, интервью и фокус-группы* — исследования в области здоровья предусматривают систематический сбор данных о состоянии здоровья и заболеваниях

у населения посредством опросов. Их проводят с разными целями, в том числе для изучения тенденций в отношении здоровья населения или опыта пациентов в связи с получением медицинской помощи. Интервью и фокус-группы используются для сбора качественных данных, например о мнениях и опыте пациентов.

Примеры использования доказательств реальной клинической практики

Данные реальной клинической практики уже используются в программах NICE для получения различных типов доказательств, особенно если предмет исследования не связан с оценкой эффективности вмешательств.

Примеры использования данных реальной клинической практики NICE:

- 1) описание состояния здоровья, вмешательств, методов лечения, клинических исходов и опыта пациентов, включая данные о естественном течении заболевания: при подготовке специализированного руководства NICE по применению онасемогена абепарвока для лечения спинальной мышечной атрофии — для описания характеристик этого заболевания использовалось большое количество разных источников данных реальной клинической практики;
- 2) оценка экономической нагрузки: руководство NICE по оценке технологии применения бенрализумаба для лечения тяжёлой эозинофильной бронхиальной астмы — использовались данные из базы данных CPRD GOLD в системе изучения Больничной статистики (англ. Hospital Episode Statistics; HES);
- 3) изучение опыта пациентов: в руководстве NICE по использованию медицинской технологии Kardia Mobile для выявления фибрилляции предсердий использовались данные опроса пациентов о простоте использования технологии;
- 4) выявление, описание и устранение факторов неравенства в отношении здоровья: руководство NICE по оценке применения кризанлизумаба для профилактики серповидно-клеточных кризов при серповидно-клеточной анемии содержит данные из Национального реестра гемоглобинопатии о состоянии здоровья пациентов с серповидно-клеточной анемией и её преобладающей встречаемостью у представителей определённых этнических групп;
- 5) оценка показателя неэффективности изделия или вмешательства: в клинических рекомендациях NICE по эндопротезированию тазобедренных, коленных и плечевых суставов использованы данные из национального реестра данных о частоте проведения повторных операций эндопротезирования коленных суставов;

- 6) измерение влияния вмешательств (включая исследования) на предоставление услуг и принятие решений об уходе: руководство NICE по диагностическому профилированию опухоли для принятия решений о проведении адъювантной химиотерапии при раке молочной железы на ранней стадии содержит результаты нескольких проспективных наблюдательных исследований;
- 7) исходы, сообщаемые пациентами, включая качество жизни: в специализированном руководстве NICE по применению элосульфазы альфа для лечения мукополисахаридоза IVA типа были использованы данные по качеству жизни, полученные в ходе опроса пациентов.

Трудности при получении доказательств реальной клинической практики

Данные реальной клинической практики имеют большой потенциал для улучшения нашего понимания значимости вмешательств в повседневной клинической практике. Тем не менее существуют важные проблемы, которые необходимо решить для получения надёжных результатов и повышения доверия к доказательствам. Далее описаны основные проблемы.

1. Доверие к исследованиям, основанным на данных реальной клинической практики

Повысить доверие к исследованиям, основанным на данных реальной клинической практики, можно с помощью:

- a) регистрации протокола исследования до старта исследования;
- b) публикации контрольных списков или инструментов отчётности;
- c) установления требований к заявлениям авторов о подтверждении целостности доступа к данным и проведения исследования с публикацией данных, перечней кодов и аналитических кодов в открытом доступе;
- d) предоставления доступа к данным через защищённую среду данных и отслеживания документального следа.

2. Качество и актуальность данных

В источниках данных реальной клинической практики нередко отсутствуют некоторые виды данных, например, сведения о размере опухоли или функциональном статусе. Однако всё чаще применяются специальные методы извлечения элементов данных из данных, например из записей врача. Данные по другим переменным могут быть недостаточно подробными. Например, для проведения исследования может потребоваться информация о конкретном лекарственном препарате или медицинском изделии, тогда как доступны могут быть

сведения только о классе лекарственного препарата или медицинского изделия. Другой пример: для проведения исследования могут потребоваться данные для определения критериев дифференциации геморрагического и ишемического инсульта, тогда как источник данных может содержать данные обо всех видах инсультов без дополнительного уточнения. Даже если соответствующие элементы данных содержат достаточно подробные сведения, данные могут отсутствовать или быть неточными, что может привести к возникновению

систематической ошибки информации. Кроме того, могут существовать различия в методах регистрации и качестве данных в разных центрах или у разных пациентов, а также в процессах управления качеством разных источников данных.

Помимо доступности данных по соответствующим элементам исследования, на релевантность конкретного источника данных для предмета исследования могут влиять несколько факторов. К ним относятся репрезентативность выборки исследования и сходство схем лечения и оказания медицинской помощи с рутинной практикой оказания медицинской помощи в NHS, релевантность данных, размер выборки и продолжительность последующего наблюдения.

Ключевой вопрос заключается в том, достаточно ли данных для получения надёжных расчётных результатов для принятия необходимого решения и планируется ли экстраполяция или обобщение данных для целевой популяции в NHS.

3. Риск возникновения систематической ошибки

Исследования с использованием данных реальной клинической практики подвержены риску возникновения систематической ошибки в связи с использованием нескольких источников в зависимости от назначения. В несравнительных исследованиях может возникнуть систематическая ошибка отбора, если участники исследования не являются репрезентативными для целевой популяции. Это может быть связано с неслучайным отбором выборки из исходной популяции, отсутствием ответов на вопросы анкеты или различиями в поведении и клинических исходах у добровольцев, участвующих в исследовании. Систематическая ошибка информации может возникнуть в результате отсутствия или неточности данных о критериях включения популяции в исследование, вмешательствах или воздействии, исходах и ковариатах (в зависимости от обстоятельств). Эти ограничения могут быть обусловлены низким качеством данных, схем лечения или процедур сбора данных. Кроме того, они могут быть вызваны ошибками в определении периода наблюдения. Вмешивающиеся факторы возникают

при наличии общих причин выбора вмешательства и исхода. Предполагается, что такие факторы часто возникают в здравоохранении, поскольку медицинские работники и пациенты принимают решения о начале и продолжении лечения на основе своих ожиданий в отношении пользы и рисков (то есть под влиянием систематической ошибки, связанной с показанием или предубеждением). Систематическая ошибка, связанная с вмешивающимся фактором, может возникнуть при сравнении методов лечения по разным показаниям и типам вмешательств (например, хирургическое вмешательство и лекарственная терапия), а также в исследованиях внешних воздействий.

Проведение количественных исследований, основанных на данных реальной клинической практики

В настоящее время основное внимание NICE уделяется исследованиям по сбору количественных данных для получения доказательств реальной клинической практики. Однако некоторые описанные аспекты планирования, проведения и представления результатов применимы также к качественным исследованиям. При изучении аспектов, с которыми связаны различия, следует применять признанные методы анализа, синтеза и представления качественных данных. Следует консультироваться с пациентами по всем аспектам планирования и проведения исследования.

Принципы получения доказательств

При проведении любых исследований, основанных на данных реальной клинической практики, следует соблюдать указанные принципы:

- a) использовать актуальные данные достаточного качества и надлежащего и установленного происхождения для ответа на вопрос исследования;
- b) собирать доказательные данные прозрачным и целостным образом на всех этапах от планирования исследования до его проведения и составления отчётности;
- c) использовать методы анализа, которые позволяют минимизировать риск систематической ошибки и охарактеризовать неопределённость.

Планирование исследования

- 1) Определение исследовательского вопроса — разработчики доказательств должны чётко указывать исследовательские вопросы независимо от дизайна исследования.
- 2) Планирование проведения исследования — разработчики должны по возможности заранее спланировать максимум аспектов проведения исследования. В протоколах следует описать цели исследования, порядок идентификации

и сбора данных, курирование данных, дизайн исследования и методы выполнения всех, запланированных видов анализа, включая анализ подгрупп и анализ чувствительности.

- 3) Выбор данных, соответствующих назначению.

Разработчики должны обосновать выбор окончательных источников данных, проверив происхождение данных и соответствие предмету исследования. Рекомендуется по возможности идентифицировать источники данных-кандидатов с помощью систематического, прозрачного и воспроизводимого поиска.

4. Сбор данных

В некоторых случаях может потребоваться сбор первичных данных. Сбор данных следует осуществлять в соответствии с заранее установленным протоколом, при этом необходимо разработать и внедрить процедуры обеспечения качества для получения целостных и непротиворечивых данных.

5. Выбор дизайна исследования и методов анализа

Данные реальной клинической практики можно использовать для получения нескольких видов доказательств, включая информацию о распространённости или заболеваемости, использовании медицинских услуг или затратах на них, методах лечения, а также характеристиках пациентов, исходах и опыте. Дизайн соответствующих исследований и применяемые методы анализа должны соответствовать предмету исследования и отражать характеристики данных, включая: характер и распределение данных по переменной, размер выборки, структуру данных, включая иерархию или кластеризацию данных (например, можно сгруппировать данные по больницам или по каждому пациенту в разные временные точки), неоднородность исходов в разных группах популяции; одномоментный или проспективный дизайн исследования.

6. Минимизация риска возникновения систематической ошибки

При необходимости следует выявлять угрозы для внутренней обоснованности, связанные с источниками возникновения систематической ошибки, и устранять путём сбора и анализа данных.

7. Оценка устойчивости результатов исследования

Разработчикам следует стремиться к минимизации риска возникновения систематической ошибки на различных этапах разработки дизайна исследования и анализа его результатов. При выполнении анализа чувствительности следует учи-

тивать аспекты, связанные с наибольшим риском возникновения систематической ошибки, и ситуации, когда осуществляется курирование данных или принимаются аналитические решения, несмотря на существенную неопределённость. Следует обратить внимание на следующие общие аспекты: использование разных рабочих определений ключевых переменных исследования, использование разных временных окон для определения переменных исследования и последующего наблюдения, использование альтернативных критериев отбора пациентов, устранение недостающих данных и погрешностей в измерении, использование альтернативных спецификаций моделей, решение проблем, связанных со сменой терапии или утратой возможностей для последующего наблюдения, поправка на несоблюдение режима лечения.

8. Использование пропорциональных процессов обеспечения качества

Обеспечение качества управления данными, аналитического кодирования и анализа имеет большое значение для обеспечения целостности исследования и снижения риска возникновения ошибок кодирования. Процессы обеспечения качества должны быть пропорциональны рискам исследования.

9. Отчётность по исследованию

Отчётность об исследованиях должна быть достаточной для того, чтобы независимый исследователь, имеющий доступ к данным, мог воспроизвести исследование, интерпретировать результаты и в полной мере оценить его сильные стороны и ограничения.

10. Отчётность по источникам данных

Необходимо предоставить достаточно информации для понимания характеристик источника данных, их происхождения, а также качества и актуальности в отношении предмета исследования. При этом следует учитывать рекомендации, представленные в разделе об оценке пригодности данных.

11. Отчётность о курировании данных

Процедура курирования данных должна быть подробно описана, чтобы эксперты могли определить, какие меры были приняты и каким образом это может повлиять на результаты. Такая процедура должна по возможности включать в себя любое курирование данных, выполненное до того, как разработчик доказательств получит доступ к данным.

12. Отчётность по методам

Следует привести чёткие рабочие определения для всех переменных исследования и подробных данных о последующем наблюдении, если это

применимо. Переменные исследования обычно включают в себя критерии отбора пациентов, вмешательства или воздействия, исходы и ковариаты. Также необходимо чётко описать используемые методы статистического анализа.

13. Представление результатов в отчётности

Результаты должны включать в себя оценки по центральным точкам, показатели прецизионности и другую важную информацию о распределении, при необходимости. Следует представить результаты основного анализа и всех видов анализа подгрупп и чувствительности. Из описания должно быть понятно, какие из указанных видов анализа были предварительно установлены, а какие нет. Для анализа с поправкой на вмешивающиеся факторы следует также представить нескорректированные результаты.

14. Интерпретация результатов

Необходимо предоставить информацию для интерпретации результатов. Необходимо обсудить ограничения источников данных, дизайна исследования и анализ.

Оценка пригодности данных

Полная прослеживаемость происхождения данных имеет большое значение для формирования доверия к возможности использования данных и оценки их пригодности для применения по конкретному назначению. Во многих исследованиях, основанных на данных реальной клинической практики, используется более одного источника данных. Для этого данные либо связывают между собой, либо объединяют. Объединение данных используется для увеличения размера выборки или охвата данных и часто применяется в исследованиях по изучению редких заболеваний. В отчёте об источниках данных в первую очередь следует указать объединённые данные, использованные для исследования. При этом следует чётко описать значимые различия между наборами данных.

Основные характеристики данных

Информация, позволяющая идентифицировать источники данных, должна быть представлена в чёткой форме. К ней относятся названия общих и сопутствующих источников данных, версии (при наличии) и даты извлечения данных.

Общие модели данных используются для стандартизации структуры, а также иногда систем кодирования различных источников данных. Если данные были преобразованы в общую модель данных, следует указать модель и её версию, а также следует предоставить полную информацию для сопоставления, включая упоминание фактов поте-

ри информации. Указанные сведения необходимы для воспроизведения результатов исследования. В то время как полная и точная связь данных повышает их качество и ценность, при ненадлежащем их связывании могут быть исключены записи о пациентах или они могут быть неправильно классифицированы. Таким образом, при наличии связи между несколькими источниками данных необходимо сообщать следующую информацию:

- a) кто осуществлял связывание данных;
- b) каким образом связывались данные, включая применение детерминированных или вероятностных методов, а также переменные, используемые для связывания;
- c) рабочие характеристики процесса связывания данных.

Сбор данных

Изучение источника данных требует понимания цели и методов сбора данных. Информация о первоначальной цели сбора данных должна включать в себя следующие сведения:

- 1) осуществлялся ли сбор данных в условиях рутинной практики (не для целей заранее определённого анализа) или сбор данных был проведён для конкретной исследовательской цели (или оба подхода);
- 2) тип источника данных и основное назначение, например:
 - электронные медицинские карты с информацией о медицинской помощи, оказанной пациентам;
 - административные данные о возмещении расходов поставщикам;
 - регистр оценки безопасности медицинских изделий;
 - проспективное наблюдательное когортное исследование для оценки качества жизни после вмешательства;
 - ретроспективный анализ амбулаторных карт для моделирования естественного течения заболевания.

Дополнительная информация о важных типах данных:

- a) какие типы данных были собраны, например, клинические диагнозы, анализы, процедуры и рецепты;
- b) каким образом они были закодированы или записаны, например, с использованием кодов МКБ-10 для обозначения клинических диагнозов или данных о стадии злокачественного новообразования или биомаркеров в свободной форме;
- c) каким образом данные были собраны, например, непосредственно медицинскими работниками в ходе клинических обследований, посредством

удалённого мониторинга или административным персоналом. Если данные регистрируются с помощью цифровой технологии здравоохранения, необходимо представить подтверждение её валидности;

- d) изменения в сборе данных с течением времени, например:
 - добавление новых элементов данных (например, опросник для оценки качества жизни);
 - удаление элементов данных;
 - изменение метода сбора данных (например, переход к рутинному мониторингу исходов);
 - изменения в системах кодирования;
 - обновления программного обеспечения для систем сбора данных, включая цифровые технологии здравоохранения, которые оказали существенное влияние на сбор данных, действующие процедуры обеспечения качества сбора данных (включая обучение или анализ с применением слепого метода);
 - способы преобразования данных, в том числе в общую модель данных или другие стандарты данных.

Следует описывать любые различия между поставщиками данных в аспекте выбора данных для сбора и их обработки. Указанная рекомендация особенно важна при объединении источников данных из разных систем и стран.

Охват данных

Предоставление чёткой информации об области охвата данных, включая популяцию, условия лечения, географию и время. Такая информация имеет большое значение для оценки релевантности данных, что может послужить основой для последующих оценок пригодности данных.

Должна быть предоставлена следующая информация:

- 1) степень охвата целевой популяции источником данных:
 - если источник данных не включает всю целевую популяцию, следует отметить репрезентативность собранных данных;
 - для исследований, предполагающих проспективный анализ данных, включая регистры пациентов, следует сообщать информацию о включении пациентов в исследование;
- 2) условия, в которых проводился сбор данных:
 - при этом следует разграничивать условия оказания медицинской помощи (например, первичная медико-санитарная помощь по сравнению со вторичной медицинской помощью), типы медицинских организаций (например, специализированные медицинские центры по сравнению с больницами об-

щего профиля) и другие факторы в соответствующих случаях;

- если информация была собрана вне системы здравоохранения или социального обеспечения, это следует описать (например, удалённый мониторинг повседневной деятельности);

- 3) географический охват данных, включая страны и регионы (если возможно);
- 4) период сбора данных.

Управление данными

Информация об управлении данными важна для понимания готовности полученных данных и их надёжности. Данная категория должна включать следующую информацию:

- наименование контролёра обработки данных;
- источник финансирования сбора и ведения данных;
- документация по данным, включая такие элементы, как словарь данных и модель данных;
- подробные сведения о процессе обеспечения качества и управления данными, включая аудит.

Качество данных

Ограничения качества данных включают отсутствие данных, погрешность измерения, неправильную классификацию и неправильное указание дат. Такие ограничения распространяются на все переменные исследования, включая критерии отбора пациентов, исходы, вмешательства или воздействия и ковариаты. Из-за них могут возникать искажения информации, которые приводят к получению необъективных оценок при анализе данных из реальной клинической практики. Прозрачность отчётности о качестве данных важна для специалистов по оценке данных, благодаря ей эксперты могут определить риск систематической ошибки и понять, был ли он надлежащим образом учтён в ходе анализа данных или изучен в ходе анализа чувствительности. Два основных аспекта качества данных — полнота и корректность. Полнота данных означает долю записей без пропущенных данных в определённой временной точке. Показатель полноты данных не отражает корректности таких данных. Процентное соотношение часто легко рассчитывается на основе источника данных. Это необходимо сделать перед исключением или подстановкой соответствующих данных. Правильность измерения, которая отражает соответствие данных действительности, зависит от типа переменной. Ниже описаны общие параметры правильности данных для разных типов переменных:

- непрерывных и дискретных переменных (ошибка среднего, средняя абсолютная ошибка, среднеквадратическая ошибка);

- категориальных переменных (показатели правильности диагностики, такие как чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость и отрицательная прогностическая значимость);
- переменных продолжительности периода до развития явления (разница между фактическим временем развития явления и зарегистрированным временем развития явления).

Релевантность данных

Релевантность данных является вторым компонентом, необходимым для подтверждения соответствия данных целям исследования. Оценка релевантности данных должна основываться на информации о происхождении данных. NICE предпочтительно отдаёт данным, относящимся непосредственно к популяции жителей Великобритании, которые отражают текущее состояние оказания медицинской помощи в этой стране. Тем не менее NICE признаёт потенциальную ценность международных данных в случае, если актуальная для NHS Великобритании информация ограничена, либо ожидается, что результаты могут быть экстраполированы на популяцию страны. В некоторых случаях будет применяться компромиссный подход между использованием локальных данных и другими важными характеристиками данных, включая их качество, новизну, клинические характеристики, размер выборки и длительного наблюдения.

Содержание данных

Для того чтобы определить, является ли содержание данных достаточным для ответа на вопрос исследования, следует ответить на три основных вопроса:

- 1) Содержит ли источник данных достаточное количество элементов данных, чтобы можно было надлежащим образом определить критерии отбора популяции, исходы, вмешательства и ковариаты?
- 2) Достаточна ли глубина детализации (степень подробности) полученных элементов данных?
- 3) Релевантные ли временные точки или интервалы, в которые проводятся измерения?

Охват данных

Возможность экстраполяции результатов исследований на пациентов в Великобритании зависит от нескольких факторов, включает:

- сходство характеристик пациентов в аналитической выборке и целевой популяции;
- сходство методов и условий лечения;
- изменения в схемах оказания медицинской помощи (включая диагностические тесты) и исходах с течением времени.

Сходство аналитической выборки и целевой популяции особенно важно в описательных исследованиях (например, проводимых для оценки распространённости заболевания). В сравнительных исследованиях данный фактор может играть меньшую роль в случае, если ожидается, что эффекты вмешательства будут распространяться на пациентов с различными характеристиками; в таком случае акцент должен быть сделан на обеспечении внутренней обоснованности данных. В случае существенной неоднородности эффектов лечения в подгруппах более важное значение приобретает сходство характеристик пациентов. Обычно более эффективной экстраполяции между подгруппами подвержены оценки эффекта по относительной, нежели чем по абсолютной шкале. В других случаях (например, подразумевающих прогностическое моделирование) для обеспечения адекватного представления важных подгрупп пациентов предпочтение может отдаваться нерепрезентативной выборке.

Характеристики данных

Последняя категория актуальности данных касается размера аналитической выборки и продолжительности (а также распределения) последующего наблюдения.

Для получения надёжных оценок размер выборки должен быть достаточно большим. Однако необходимо понимать, что в некоторых ситуациях размер выборки всегда ограничен. Последующее наблюдение должно быть достаточно длительным для получения и накопления (в случае таких исходов, как расходы на здравоохранение) результатов, представляющих интерес. Для получения информации о вмешивающихся факторах и выявления новых по-

лучателей лечения также может оказаться важным объём данных, доступных до начала последующего наблюдения. Благодаря использованию источников данных с меньшим временным интервалом между сбором данных и их доступностью для исследования можно достичь более длительного периода последующего наблюдения для анализа.

Заключение

Согласно определению NICE, доказательства, основанные на данных реальной клинической практики, — это доказательства, полученные в результате анализа данных реальной клинической практики. Они могут включать в себя широкий спектр типов доказательств, включая эпидемиологические характеристики, результаты исследований службы здравоохранения или оценки причинно-следственной связи. Их можно получить в целом ряде исследований с различным дизайном и с применением разных методов анализа (включая методы количественного и качественного анализа) в зависимости от предмета исследования или назначения. В исследованиях, основанных на данных реальной клинической практики, можно использовать данные, собранные в рутинном порядке, для заранее заданных целей или путём комбинации двух подходов. Однокогортные исследования, в которых в качестве внешнего контроля используются источники данных реальной клинической практики, также считаются исследованиями, основанными на данных реальной клинической практики. Несмотря на то что доказательства реальной клинической практики уже находят широкое применение в рамках системы здравоохранения, их потенциал и возможности использования значительно шире текущего состояния.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Мотринчук А. Ш. — написание текста; Касимова А. Р., Новодережкина Е. А. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — 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: aitesha555@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2863-792X>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Motrinchuk A. Sh. — text writing; Kasimova A. R., Novoderezhkina E. A. — text writing, editing; article design.

ABOUT THE AUTHORS

Motrinchuk Aiten S. — 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: aitesha555@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2863-792X>

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

Новодережкина Евгения Алексеевна — старший менеджер по локальным исследованиям, ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация

e-mail: evgeniya.novoderezhkina@novartis.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>

Kasimova Alina R. — PhD, associate professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University St. Petersburg, Russian Federation; Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

Novoderezhkina Evgeniya A. — Senior Real World Evidence Manager, LLC «Novartis Pharma», Moscow, Russian Federation

e-mail: evgeniya.novoderezhkina@novartis.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>

Литература/References

1. NICE real-world evidence framework. Corporate document [ECD9]. Published: 23 June 2022. <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>.
1. Makady A, van Veelen A, Jonsson P, Moseley O, D'Andon A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics*. 2018 Mar;36(3):359-68. doi: 10.1007/s40273-017-0596-z. PMID: 29214389; PMCID: PMC5834594.
1. Leahy TP, Ramagopalan SC. The use of UK primary care databases in health technology assessments carried out by the National Institute for health and care excellence (NICE). *BMC Health Serv Res*. 2020;20:675. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05529-3>.
2. Шевченко О.Р., Колбин А.С. Прагматические клинические исследования. Качественная клиническая практика. 2020; (3):52-60. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-3-52-60>. [Shevchenko OR, Kolbin AS. Pragmatic clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = Good Clinical Practice. 2020; (3):52-60. (In Russ.)].
3. Касимова А.Р., Колбин А.С. Рынок доказательств, основанных на данных реальной клинической практики: ключевые игроки и основные сегменты. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022;2 (1):40-3. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-11>. [Kasimova AR, Kolbin AS. Real-world evidence market: key players and key segments. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (1):40-3. (In Russ.)]. 