

Ведение пациентских регистров, на основании которых регуляторные органы могут принимать решения в отношении лекарственных препаратов

Иванов А. В.  Семькин В. Н. 

АО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Использование данных и доказательств реальной клинической практики (RWD/RWE) становится всё более и более актуальным запросом системы здравоохранения, при принятии важнейших решений в области регулирования обращения лекарственных средств, а также принятии решений о включении или невключении лекарственного средства в государственные программы финансирования.

В данной статье рассматривается роль клинических регистров как одного из важнейших источников RWD/RWE. Даны определения терминологии, описаны различные виды регистров по типу собираемой информации, методам её сбора, хранения и обработки. Также показаны возможности использования регистров при принятии решений, описаны механизмы консолидации информации из различного типа регистров, а также получения данных для анализа из других источников, показана важность корректного сбора и валидации данных, собираемых в регистр.

Также в статье кратко описан отечественный опыт разработки, внедрения и ведения регистров на примере ряда нозологий.

Статья подготовлена с использованием материалов руководства, подготовленного Управлением медицинской политики Центра по оценке и изучению лекарственных препаратов в сотрудничестве с Центром по оценке и изучению биологических препаратов и Центром совершенства в онкологии Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США.

Ключевые слова: пациентский регистр; лекарственный регистр; элементы данных; регуляторные органы; данные реальной клинической практики; оценка технологий здравоохранения; RWD; RWE

Для цитирования:

Иванов А. В., Семькин В. Н. Ведение пациентских регистров, на основании которых регуляторные органы могут принимать решения в отношении лекарственных препаратов. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3 (1):41 — 50. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-30>.

Поступила: 27 февраля 2023 г. **Принята:** 28 февраля 2023 г. **Опубликована:** 12 марта 2023 г.

Maintaining patient registries, on the basis of which regulatory authorities can make decisions regarding medicines

Ivanov A. V.  Semykin V. N. 

АО «Астон Консалтинг», Moscow, Russian Federation

Abstract

The use of data and evidence from real clinical practice (RWD/RWE) is becoming more and more relevant to the healthcare system when making critical decisions in the field of drug circulation regulation, as well as making decisions on the inclusion or non-inclusion of a drug in government funding programs.

This article discusses the role of clinical registries as one of the most important sources of RWD/RWE. Definitions of terminology are given, and various types of registers are described according to the type of information collected, methods of its collection, storage, and processing. It also shows the possibility of using registers in decision-making, describes the mechanisms for consolidating information from various types of registers, as well as obtaining data for analysis from other sources, shows the importance of correct collection and validation of data collected in the register.

The article also briefly describes the local experience in the development, implementation, and maintenance of registers on the example of a number of disorders.

It was prepared using guidelines prepared by the Office of Medical Policy of the Center for Drug Evaluation and Research in collaboration with the Center for Biological Evaluation and Research and the US Food and Drug Administration's Center of Excellence in Oncology.

Keywords: patient registry; drug registry; data elements; regulators; real-world data; RWD; RWE

For citation:

Ivanov A. V., Semykin V. N. Maintaining patient registers, on the basis of which regulatory authorities can make decisions regarding medicines. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3 (1):41 — 50. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-30>.

Received: February 27, 2023. **Accepted:** February 28, 2023. **Published:** March 12, 2023.

Введение

RWD — это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, регулярно собираемые из различных источников.

RWE — это клинические данные об использовании и потенциальных преимуществах или рисках медицинского продукта, полученные на основе анализа RWD.

В данной статье рассмотрены следующие темы:

- Вопросы, касающиеся возможности использования регистра при принятии регуляторных решений (акцент делается на атрибуты регистра, способствующие сбору актуальных и надёжных данных).
- Вопросы, касающиеся связи регистра с другим источником данных с целью получения дополнительной информации, например данных о свойствах препарата, электронных медицинских карт (ЭМК), цифровых технологий здравоохранения или других регистров.
- Вопросы, связанные с рассмотрением регулятором заявок, включающих данные из регистров.

Возможность использования данных регистра при принятии регуляторных решений зависит от характеристик, способствующих сбору актуальных и достоверных данных (описанных в данной статье), а также от дополнительных аспектов научного характера, связанных с разработкой и проведением исследований, выходящих за рамки этой статьи.

Общая информация

Определением регистра в рамках данной статьи является база данных, в которой собираются клинические и другие данные в стандартизированном формате о той или иной популяции пациентов с конкретным заболеванием, нарушением или подходом к терапии.

Регистры, как правило, подразделяются на:

- регистры заболеваний, где в качестве критерия включения используется состояние конкретного заболевания или нарушения;
- регистры медицинских услуг, где критерием является определённая медицинская услуга, получаемая пациентом;

- регистры препаратов, где описывается, как пациент получает тот или иной лекарственный препарат.

Создание регистров предполагает включение в них заранее определённой популяции пациентов и сбор предварительно согласованных данных о состоянии каждого пациента из этой популяции (данные на уровне пациента).

Данные об этой популяции пациентов можно вносить непосредственно в регистр (например, результаты, сообщённые врачом), а также включать дополнительные данные, связанные с другими источниками, которые характеризуют участников регистра. Такие внешние источники данных могут включать данные из медицинских отчётов, из баз данных аптек и/или лабораторий, а также из электронных медицинских карт, банков крови и/или результатов инструментальных исследований в формате выгрузки показаний медицинских приборов. Вовлечённый в работу с регистром персонал должен следовать стандартным операционным процедурам по сбору и обработке данных.

Регистры различаются по сложности в отношении объёма и детализации собираемых данных и способа их обработки. Например, для регистров, используемых в целях обеспечения качества оказываемой медицинской помощи в конкретном медицинском учреждении или в системе здравоохранения, как правило, собирают ограниченное количество данных, связанных с оказанием медицинской помощи. Регистры, созданные для решения конкретных исследовательских вопросов, как правило, систематически собирают данные клинического исследования в определённой популяции пациентов с учётом факторов, характеризующих клиническое состояние пациентов, получаемое ими лечение и последующие клинические явления. Данные, собранные в том или ином регистре, а также процедуры сбора данных должны быть актуальными на момент рассмотрения вопроса о том, как можно использовать данные регистра.

Регистры имеют большой потенциал для разработки медицинских продуктов, а имеющиеся в них данные можно использовать для подготовки дизайна исследований и их поддержки, то есть проведения интервенционных (клинических) или неинтервенционных (наблюдательных) исследований. Примеры такого использования включают следующие случаи:

- Описание *естественного развития заболевания*¹.
- Предоставление информации, которая может помочь определить размер выборки, критерии отбора и конечные точки² исследования при планировании интервенционного исследования.
- Выбор когорты пациентов для исследования на основе таких факторов, как демографические характеристики, продолжительность или тяжесть заболевания, а также история болезни или ответ на предшествующую терапию, для включения в интервенционное (например, рандомизированное) исследование, в рамках которого назначают препарат для оценки его безопасности или эффективности.
- Выявление биомаркеров или клинических характеристик, которые связаны с важными клиническими результатами, имеющими значение для планирования интервенционных и неинтервенционных исследований.
- Помощь в подготовке, в соответствующих клинических обстоятельствах, выводов о безопасности и эффективности в следующих случаях:
 - неинтервенционное исследование, в рамках которого оценивают препарат, полученный в ходе обычной медицинской практики и включённый в регистр;
 - *внешнее контролируемое исследование*, включающее данные регистра (в качестве данных о внешней контрольной группе)³.

Существующий регистр можно использовать для сбора данных в иных целях, чем предполагалось изначально, а повторное использование инфраструктуры регистра для обоснования нескольких интервенционных и неинтервенционных исследований может повысить их качество и результативность. Перед разработкой дизайна и началом интервенционного или неинтервенционного

исследования с использованием данных регистра для принятия регуляторных решений спонсорам следует проконсультироваться с экспертами и экспертными организациями в области RWD/RWE относительно целесообразности использования конкретного регистра в качестве источника данных из реальной клинической практики.

Обсуждение

Обоснование регуляторных решений на основе данных регистра

Данные регистра могут иметь различную степень ценности в регуляторном контексте в зависимости от нескольких факторов, в том числе:

- как эти данные предполагается использовать в регуляторных целях;
- популяция пациентов, включённых в регистр;
- собранные данные;
- как создают, поддерживают, курируют и анализируют наборы данных регистра.

Данные регистра, собранные изначально для одной цели (например, для получения полной клинической информации о пациентах с определённым заболеванием), могут подходить или не подходить для использования в других целях (например, для изучения результатов совместного назначения нескольких препаратов и клинических эффектов у подгруппы этих пациентов).

Следует учитывать как преимущества, так и ограничения использования регистров в качестве источника данных для получения доказательств при принятии регуляторных решений. Регистры могут иметь преимущества перед другими источниками реальных клинических данных, учитывая, что в них накапливаются структурированные и заранее определённые **элементы данных**⁴.

Кроме того, регистры могут иметь преимущества в связи с тем, что они содержат длительно

¹ В рамках данной статьи, исследование естественного развития заболевания — это неинтервенционное (обсервационное) исследование, направленное на отслеживание течения заболевания для таких целей, как выявление демографических, генетических, экологических и других (например, лечение) переменных, которые коррелируют с развитием и исходами заболевания. Исследования естественной истории болезни, скорее всего, будут включать пациентов, получающих действующий стандарт лечения и/или неотложную помощь, что может повлиять на некоторые проявления заболевания. Регистры болезней являются распространёнными платформами для получения данных для исследований естественного развития заболевания.

² **Конечная точка** — это точно установленная переменная, предназначенная для отражения интересующего результата, который подвергается статистическому анализу для решения конкретного вопроса исследования. В точном определении конечной точки обычно указывают тип выполненных оценок, время проведения этих оценок, используемые инструменты и, при необходимости, другие сведения.

³ В ходе *внешне контролируемого исследования* как одного из видов клинических исследований сравнивают результаты в группе участников, получающих экспериментальное лечение, с результатами в группе, внешней по отношению к исследованию, а не с внутренней контрольной группой из той же популяции, которой назначено другое лечение. Внешней контрольной группой может быть группа, получавшая или не получавшая лечение в более ранний период (исторический контроль), или группа, получавшая или не получавшая лечение в тот же период времени (параллельный контроль), но в других условиях.

⁴ **Общие элементы данных** — это дискретные, чётко определённые и многократно используемые единицы сбора данных [1].

собираемые контролируемые данные об определённых популяциях пациентов, соответствующих заболеваниям, осложнениям и медицинской помощи. Кроме того, регистры позволяют систематически собирать данные, которые могут отсутствовать в базах данных медицинских отчётов или базах данных ЭМК.

Регистры могут иметь ограничения при использовании в регуляторном контексте. Например, в имеющихся регистрах внимание может быть сосредоточено на одном заболевании, при этом информация о сопутствующих заболеваниях может быть ограничена, даже после установления связи с другими источниками данных. Кроме того, пациенты, чьи данные были внесены в регистр, могут оказаться нерепрезентативными для изучаемой целевой популяции ввиду проблем, связанных с привлечением и удержанием пациентов. Например, пациентов с более тяжёлым заболеванием могут с большей вероятностью включить в регистр, нежели пациентов с более лёгким заболеванием; или у включённых в регистр пациентов могут быть различия в подходах к практике ухода за собой, социально-экономическом положении или уровне поддерживаемой терапии по сравнению с исследуемой популяцией. Подобные факторы могут внести погрешность в анализ при использовании данных регистра. Возможные ограничения регистров также могут быть связаны с неоднородностью данных (например, различные клинические характеристики в различных популяциях) и различиями в подходах, которые применяются для обеспечения качества данных.

В целом, регистры лучше подходят в качестве источника данных для регуляторных целей в случаях, когда спонсоры стремятся зафиксировать объективные конечные точки, такие как летальный исход или госпитализация. Субъективные конечные показатели, такие как боль, могут быть отражены в регистре, однако стандартизация таких измерений сопряжена с дополнительными трудностями. Кроме того, регистр, созданный для сбора данных с целью получения ответа на конкретный исследовательский вопрос, может обладать своими преимуществами перед существующим регистром, который был разработан для другой цели и впоследствии был перепрофилирован для решения

того же вопроса. Ключевое преимущество регистра, созданного для ответа на конкретный вопрос исследования, заключается в том, что разработчики такого регистра могут заранее прогнозировать сбор конкретной информации о клинических конечных точках и результатах, тогда как для существующего регистра может потребоваться привязка к другим источникам данных.

Прежде чем использовать любые RWD, включая регистры, для принятия регуляторных решений, необходимо рассмотреть вопрос о возможности использования этих данных, оценив их актуальность и надёжность. Термин «актуальность» включает наличие ключевых элементов данных (различные данные о пациенте, терапии, исходах) и достаточного количества репрезентативных пациентов для исследования, а термин «надёжность» включает **точность**⁵, **полноту данных**⁶, **происхождение**⁷ и **отслеживаемость данных**⁸.

Актуальность данных регистра

При рассмотрении вопроса об использовании существующего регистра⁹ в регуляторных целях, при общей оценке актуальности данных регистра следует учитывать, является ли данный регистр актуальным для использования в научных целях. В рамках такой оценки необходимо внимательно изучить элементы данных, фиксируемых в регистре.

Конкретные элементы данных, которые необходимо отразить в регистре, зависят от планируемого организатором использования этого регистра. Например, минимальный набор элементов данных в регистре может быть более полным, если организатор намерен использовать данные регистра для внешней контрольной группы в исследовании с внешним контролем, нежели когда он намерен использовать регистр для включения участников в интервенционное исследование. В регистре должна храниться информация, документирующая любые элементы данных, которые уже не собирают, или новые элементы данных, которые начинают собирать. Организаторам также следует разработать план по снижению потерь данных участников регистра, выбывающих из исследования, которые, возможно, будут нужны для их отдалённого анализа.

⁵ **Точность** — это правильность сбора, передачи и обработки данных.

⁶ **Полнота данных** — наличие необходимых данных для решения задач в сфере исследования, разработки и анализа [2].

⁷ **Происхождение** — это аудиторский след, который «отражает происхождение части данных (в базе данных, документе или хранилище), а также объясняет, как и почему они оказались здесь» [3].

⁸ **Отслеживаемость данных** — позволяет понять взаимосвязь между результатами анализа (таблицами, списками и рисунками в отчёте об исследовании), наборами данных анализа, наборами табличных данных и исходными данными [4].

⁹ Существующий регистр можно использовать как есть или изменить под конкретные исследовательские цели, например добавив модуль для фиксации результатов исследования для более длительного последующего наблюдения.

Оценка релевантности данных зависит от контекста. Например, при рассмотрении возможности использования регистра в регуляторных целях спонсоры должны учитывать методики отбора пациентов и влияние этих методик на репрезентативность популяции в регистре. В частности, критерии включения и исключения, используемые для включения пациентов в регистр, могут привести к тому, что популяция пациентов в регистровом исследовании будет отличаться от целевой популяции в программе спонсора по разработке лекарственного препарата. Кроме того, пациенты, которые остаются включёнными в регистр, могут отличаться от тех, кто выбывает из него (например, в случае возникновения различных нежелательных явлений).

В регистры в основном вносят элементы данных, которые содержат информацию о характеристиках пациента, полученном лечении и результатах относительно состояния здоровья пациентов, включённых в регистр. К такой информации, как правило, относятся:

- уникальный идентификатор пациента;
- дата согласия пациента на включение в регистр;
- исходные характеристики пациента на тот момент (такие как персональные данные, сопутствующие заболевания, история болезни и другая информация).

Организаторам регистра следует рассмотреть, какие элементы данных должны содержаться в регистре, исходя из целей его использования.

Ниже приведены примеры данных, которые могут быть включены в регистр (список не является исчерпывающим):

- Демографическая и клиническая информация:
 - Демографические данные пациента (в том числе дата рождения, пол, национальная и этническая принадлежность, рост, масса тела, вредные привычки (курение, употребление алкоголя, применение антипсихотических препаратов и его длительность)).
 - Основной изучаемый диагноз (в том числе дата постановки диагноза, сам диагноз, результаты анализов и методов инструментального обследования, код диагноза, генетическое или другое тестирование, если было); особый подход к определению степени, тяжести и/или бремени заболевания и важных этапов течения болезни.
 - Сопутствующие заболевания пациента, включая текущее состояние (например, осложнения, проявления заболевания) этих заболеваний, даты проведения обследований и методы лечения отдельных сопутствующих заболеваний.
 - Дополнительная значимая информация о ха-

рактеристиках, которые, предположительно, могут влиять на тяжесть или прогрессирование заболевания.

- Информация о лечении исследуемого заболевания (если применимо):
 - Международное непатентованное название и коммерческое наименование одного препарата или нескольких препаратов.
 - Состав и дозировка, даты начала и окончания каждого курса лечения и причина прекращения лечения (если имеется).
 - Тип и дата операций, процедур, манипуляций, их осложнения, если такие были.
- Сведения, связанные с состоянием здоровья:
 - Определённые клинические события (например, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация, смерть), входящие в круг интересов исследователей, и дата их наступления.
 - Другие клинические результаты (например, прогрессирование заболевания, рецидив, инвалидность, функциональное состояние, показатель качества жизни) и дата их наступления.
 - Изменения в ведении пациента, с указанием их даты.
- Информация, связанная с беременностью, если предполагается сбор данных, связанных с беременностью или её результатами:
 - История предыдущих беременностей.
 - Дата последней менструации (если она известна) и результаты УЗИ, позволяющие определить срок беременности.
 - Срок беременности на момент первого приёма препарата.
 - Дородовые симптомы (в том числе преэклампсия, эклампсия и т.д.).
 - Исход беременности (в том числе живорождение, мертворождение, выкидыш и т.д.).
 - Исходы для плода (в том числе основные врождённые пороки развития, низкая масса тела для данного гестационного возраста, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, любые другие соответствующие неблагоприятные исходы для плода и т.д.).

Надёжность данных регистра

При рассмотрении возможности использования существующего регистра или необходимости создания нового регистра следует обеспечить наличие процессов и процедур, регулирующих работу регистра, обучение и подготовку сотрудников, занимающихся ведением регистра, планирование ресурсов и общепринятую практику, которые помогают обеспечить надлежащее качество данных регистра. Такие атрибуты управления помогают обеспечить

достижение целей регистра и должны в том числе включать следующее:

- Утверждённый словарь данных и правила **валидации**¹⁰ запросов и контроля результатов редактирования данных регистра (если применимо), которые должны быть доступны для тех, кто планирует использовать данные регистра для проведения анализов.
- Соответствующие процессы и процедуры для регистра, такие как:
 - Сбор, курирование¹¹, управление и хранение данных, включая процессы, обеспечивающие подтверждение данных в регистре с помощью исходных данных (если это применимо) для данного регистра.
 - Порядок доступа и взаимодействия пациентов, исследователей и врачей с данными регистра и системами сбора данных регистра.
 - Условия использования данных другими лицами, помимо создателя регистра (например, условия, которые должен выполнить спонсор, чтобы разрешить объединение данных регистра с данными из другого источника).
- Соответствие требованиям 21 CFR, части 11 (если применимо), включая обеспечение контроля доступа и **аудиторского следа**¹², демонстрирующего происхождение данных регистра и обеспечивающего **отслеживаемость данных**¹³.

Организаторы также должны удостовериться, что при формировании регистра и разработке протоколов для последующего использования сведений из этого регистра соблюдаются действующие требования по защите прав пациента, включая защиту конфиденциальности медицинской информации пациентов. Рекомендуется участие юриста на стадии планирования регистра, формирования списка собираемых данных и других активностей,

связанных с регистром. Это нужно, чтобы учесть все требования текущего законодательства.

Факторы, которые необходимо рассматривать при оценке надёжности данных регистра, включают способ сбора данных (**накопление данных**¹⁴). Важно также учитывать, обеспечивают ли сотрудники, занимающиеся ведением регистра, и процессы, применяемые во время сбора и анализа данных, достаточную гарантию минимизации ошибок и обеспечения **целостности данных**¹⁵. Организаторам следует обратить внимание на то, имеются ли в регистре средства контроля, обеспечивающие сохранение конфиденциальности и безопасности данных [5].

Для обеспечения сбора достоверных данных словарь данных регистра должен включать следующее:

- Элементы данных и порядок их определения.
- Диапазоны и допустимые значения для элементов данных.
- Ссылку на исходные данные для элементов данных.

Рекомендуется использовать **общие элементы данных**¹⁶ для обеспечения стандартизированного, последовательного и универсального сбора данных. Такой подход может облегчить сопоставление или соотнесение данных регистра с данными из других источников. По возможности необходимо обеспечить единообразие этой стандартизированной терминологии и соответствующих **стандартов данных**¹⁷ в регистре и терминов и стандартов, например, как это организовано FDA в США [6].

Для обеспечения надёжности данных регистра необходимо предусмотреть соответствующие политики и процедуры, включая предварительное определение правил валидации данных для запросов и проверки редактирования данных регистра, а также валидации электронных систем, использу-

¹⁰ **Валидация** — это процесс установления того, что та или иная методика является надёжной или что данные изменены корректно.

¹¹ **Курирование данных** — это применение стандартов (например, Консорциум по стандартам обмена клиническими данными (CDISC), стандарт Health Level 7, ICD-10-CM) к исходным данным; например, присвоение кодов неблагоприятным событиям, стадированию заболевания, прогрессированию болезни и другим медицинским и клиническим концепциям в ЭМК.

¹² **Аудиторский след** — это процесс, позволяющий фиксировать подробную информацию, такую как добавления, удаления или изменения в электронной записи, не скрывая исходную запись. Аудиторский след облегчает восстановление последовательности деталей, относящихся к электронной записи.

¹³ Дополнительное обсуждение использования электронных записей и подписей согласно части 11 см. в проекте отраслевого руководства «Использование электронных записей и подписей в клинических исследованиях согласно 21 CFR, части 11 — вопросы и ответы» (июнь 2017 г.). В окончательной редакции данное руководство будет отражать текущее видение FDA по этому вопросу.

¹⁴ **Накопление данных** — это процесс, с помощью которого были собраны данные.

¹⁵ **Целостность данных** — это полнота, последовательность и точность данных.

¹⁶ **Элемент данных** — это фрагмент данных, соответствующий одному пациенту в пределах поля данных.

¹⁷ **Стандарт данных** — это набор правил, описывающих, как определённый тип данных должен быть структурирован, определён, отформатирован или передан из одной компьютерной системы в другую.

мых для сбора данных регистра¹⁸. Необходимо разработать дополнительные политики и процедуры, позволяющие как представителям регулятора, так и научным сотрудникам иметь возможность оценить качество данных в регистрах, включая помощь в решении таких вопросов, как ошибки в кодировании или интерпретации исходного документа или документов, а также ошибки ввода, передачи или **преобразования данных**¹⁹. Форматы и определения данных, вносимых в регистр, должны быть хронологически **последовательными**²⁰, а любые изменения в диагностических критериях или клинических определениях со временем необходимо учитывать и документировать.

Регистры, представленные в виде электронной базы данных, должны быть обеспечены мерами защиты, включая стратегии управления данными, предусматривающими сохранность данных. Стратегии управления данными должны включать процессы и процедуры, позволяющие выполнять следующее:

- Осуществлять и поддерживать контроль версий вносимых данных путём документирования даты, времени и источника данных, к которым относятся лица, системы, устройства и инструменты [5], внесённых в регистр; выполнять профилактические и/или корректирующие действия для устранения изменений в данных (включая пометку неверных данных без удаления этих данных, а также вставку исправленных данных для последующего использования); описывать причины любых изменений в данных, не скрывая предыдущие записи.
- Обеспечивать сохранность данных при их переносе из других форматов или систем таким образом, чтобы данные не были изменены в процессе миграции.
- Предусмотреть возможность интеграции в регистр данных, которые ранее были получены с использованием устаревших форматов данных или технологий (например, операционных систем, оборудования, программного обеспечения).

- Учитывать изменения в клинической информации с течением времени (например, критерии диагностики заболеваний, стадирование злокачественных новообразований).
- Разъяснять используемые правила и методы аудита, а также стратегии смягчения последствий, применяемые для снижения числа ошибок.
- Описать типы ошибок, выявленных по результатам аудита, и способы исправления данных.

Показатели соответствия, точности и полноты данных следует периодически оценивать, причём частота оценки зависит от целей использования данных регистра (например, исключительно для упрощения набора участников рандомизированного контролируемого исследования или для использования данных регистра в анализе интервенционных или неинтервенционных исследований). Необходимо проводить рутинный описательный статистический анализ для выявления недостающих или противоречивых данных, существенных отклонений и утраченных данных для последующего наблюдения.

Рекомендации по соотношению регистра с другим регистром или другой системой данных

Если в регистре не отражена вся необходимая информация для ответа на интересующий вопрос в рамках интервенционного или неинтервенционного исследования, организаторы могут рассмотреть возможность получения дополнительной информации из другого источника. Например, рассмотреть возможность установления связи между данными о пациенте в одном регистре и данными о том же пациенте в другой системе (или системах) данных, таких как другой регистр, ЭМК, база данных медицинских отчётов, или полученными с помощью **цифровых технологий здравоохранения (ЦТЗ)**²¹, таких как датчики, позволяющие непрерывно или периодически регистрировать физиологические и/или поведенческие данные (например, кровяное давление, физическую активность, уровень глюкозы), или программные приложения, ра-

¹⁸ Валидация электронных систем может включать (но не ограничиваться) демонстрацию корректной установки электронной системы и её тестирование, что позволяет убедиться, что она функционирует должным образом. Данная тема также обсуждается в проекте отраслевого руководства «Использование электронных записей и подписей в клинических исследованиях согласно 21 CFR, части 11 — вопросы и ответы».

¹⁹ **Преобразование данных** — включает в себя извлечение, очистку и интеграцию данных.

²⁰ **Последовательность данных** — это соответствующее единообразие данных на площадках клинических исследований, в учреждениях, отделах, подразделениях внутри учреждений, у поставщиков или других экспертов.

²¹ **Цифровые технологии здравоохранения (ЦТЗ)** — это система, использующая вычислительные платформы, возможности подключения, программное обеспечение и датчики, применяемые в здравоохранении и для смежных целей. Эти технологии охватывают широкий спектр применения, от использования в сфере обеспечения всеобщего благосостояния до применения в качестве медицинского изделия. К ним относятся технологии, предназначенные для использования в качестве медицинского продукта, в составе медицинского продукта или в качестве дополнения к другим медицинским продуктам (устройствам, лекарственным препаратам и биопрепаратам). Кроме того, их можно использовать при разработке или изучении медицинских продуктов [7].

ботающие на вычислительных платформах общего назначения.

Если регистр будет пополняться данными из другой системы данных, нужно рассмотреть возможное воздействие дополнительных данных на общую целостность данных регистра. Следует применять нужные стратегии при коррекции избыточных данных, устранении любых несоответствий в данных и решении других потенциальных проблем, таких как возможность защиты конфиденциальности пациента при безопасной передаче данных. Рекомендуется подготовить план по обеспечению корректности связей между данными на уровне пациента (т.е. необходимо убедиться, что сопоставляются данные по одному и тому же пациенту).

Также необходимо рассмотреть вопрос о совместимости связываемых источников данных и обеспечить поддержку соответствующих стратегий работы с информацией для обеспечения интеграции данных. Технические специалисты должны обеспечить такие условия, чтобы: (1) было проведено соответствующее тестирование для демонстрации совместимости связываемых систем данных, (2) автоматизированная электронная передача элементов данных в регистр была последовательной и воспроизводимой и (3) данные передавались точно, последовательно и в полной мере. Для подтверждения того, что данные в регистре были точно получены из связанного источника данных и что операционные определения связанных переменных согласованы, следует использовать заданные правила проверки логической согласованности и диапазонов значений.

Документация о процессе, который использовали для подтверждения передачи данных, должна быть доступна для проверки во время проведения инспекций. Организаторы также должны убедиться, что обновления программного обеспечения в базе данных регистра или дополнительные источники данных не повлияют на целостность данных, передаваемых в регистр. Например, следует рассмотреть такие вопросы, как корректное согласование по времени связываемых данных и данных регистра.

Целесообразность использования дополнительных источников данных также зависит от того, как организатор намерен использовать связанные данные, а также от возможности получения аналогичных данных для всех пациентов. Например, в отношении каждого потенциального источника данных

надо рассмотреть следующие вопросы:

- Соответствуют ли связываемые данные предлагаемому предмету исследования (например, дополнительный источник данных предоставляет соответствующую клиническую информацию и/или информацию о долгосрочном наблюдении)?
- Могут ли данные быть точно сопоставлены с пациентами в регистре и возможно ли точно осуществить привязку записей между двумя (или более) базами данных?
- Имеют ли изучаемые переменные значения в регистре и дополнительных источниках данных, соответствующие определения и безопасные подходы к их определению?
- С достаточной ли точностью, последовательностью и полнотой для достижения целей регистра собраны данные?

После принятия решения об использовании дополнительного источника (или источников) данных в дополнение к регистру организатор должен разработать подход и алгоритмы, необходимые для привязки этих данных к регистру. Кроме того, организатор должен определить, как будет оцениваться целостность данных, в том числе как будет проводиться оценка любых неточностей, вносимых в результате привязки (например, несовпадение значений в тех или иных показателях). Организатор также должен использовать соответствующие методы ввода, кодирования, очистки и преобразования данных для каждого связанного источника данных.

Рекомендации по проверке регуляторным органом

Организаторы регистров, заинтересованные в использовании конкретного регистра в качестве источника данных для обоснования регуляторного решения, должны предварительно связаться с соответствующим отделом контролирующего учреждения, прежде чем проводить исследование, в котором будут использованы данные регистра²². Они должны обсудить с представителями регулятора следующие вопросы:

- 1) возможность точного определения и оценки целевой популяции на основе запланированных критериев включения и исключения;
- 2) какие элементы данных будут поступать из регистра (в отличие от других источников данных), их достоверность, а также частоту и сроки сбора данных;

²² Например, в случае проведения неинтервенционных исследований организаторы могут запросить встречу типа С. FDA выпустило проект отраслевого руководства по официальным встречам с FDA «Официальные встречи FDA со спонсорами или заявителями в рамках Закона о плате за регистрацию рецептурных препаратов (PDUFA)» (декабрь 2017 г.).

- 3) планируемый подход к привязке регистра к другому регистру или другой системе данных, если такая привязка предполагается;
- 4) планируемые методы определения и подтверждения результатов, включая требования к диагностике и уровень подтверждения или оценки результатов, который, по мнению регулятора, необходим;
- 5) планируемые методы подтверждения диагноза изучаемого заболевания.

Организаторы регистра должны представить протоколы и планы статистического анализа регулятору для рассмотрения и комментирования до проведения интервенционного или неинтервенционного исследования с использованием данных из регистров. Все основные элементы дизайна, анализа и проведения исследования регистра должны быть заранее определены, а по каждому элементу исследования в протоколе должно быть указано, как этот элемент будет получен из выбранного источника или источников RWD.

Организаторы исследования, намеревающиеся использовать данные регистра для подтверждения эффективности и безопасности препарата в заявке на регистрацию, должны обеспечить представление данных на уровне пациентов регулятору в соответствии с применимыми правовыми и регуляторными требованиями²³. Если данные регистра принадлежат третьим лицам и контролируются ими, то они должны иметь соглашения с этими лицами, чтобы гарантировать, что все соответствующие данные на уровне пациентов могут быть представлены регулятору и что исходные записи, необходимые для проверки RWD, будут доступны для проверки, если такая потребность²⁴.

Пример опыта Aston Health в работе с клиническими регистрами в эндокринологии

Aston Health обладает большим опытом организации клинических регистров в эндокринологии в области таких заболеваний, как сахарный диабет I и II типа, центральный несахарный диабет, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а также других заболеваний, требующих консультации эндокринолога (гипогонадизм, остеопороз, эндометриоз).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы работают в АО «Астон Консалтинг».

Экспертиза Aston Health в области эндокринологии подтверждена опытом успешной реализации более 50 проектов.

Пример масштабного эпидемиологического проекта — Всероссийское исследование распространённости сахарного диабета (Nation), реализованное более чем в 60 субъектах РФ. Цель исследования — изучение реальной распространённости сахарного диабета с учётом социально-демографических и клинических особенностей на всей территории РФ. Распространённость заболевания устанавливалась на основании лабораторных данных.

С 2011 года Aston Health является официальным техническим оператором Государственного Регистра больных сахарным диабетом.

Регистр является современной единой системой учёта пациентов, позволяющей проводить объективную оценку и анализ основных эпидемиологических показателей заболевания. Проект осуществляется под эгидой головной организации ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, куратор — И. И. Дедов.

В конце февраля 2015 года Aston Health запустил специализированный портал для эндокринологов — <http://sd.diaregistry.ru/>, который представляет собой коммуникационную площадку специалистов, работающих в Регистре больных сахарным диабетом.

На сайте размещена актуальная информация: новости мировой и отечественной эндокринологии, научные публикации ведущих специалистов, информация об образовательных мероприятиях, новости компаний-производителей.

На сегодняшний день Aston Health разработал и занимается управлением следующих клинических регистров в области эндокринологии:

- Государственный Регистр больных сахарным диабетом;
- Регистр пациентов с синдромом диабетической стопы;
- Регистр больных медуллярным раком щитовидной железы;
- Регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области;
- Регистр центрального несахарного диабета.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors work at АО «Aston Consulting».

²³ См., например, 21 U.S.C. 355, 42 U.S.C. 262, и 21 CFR 314.50 и 601.2.

²⁴ См. 21 CFR 312.58.

Участие авторов. Иванов А. В., Семькин В. Н. — сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы, редактирование. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Викторович — начальник отдела стратегического консалтинга ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

e-mail: a.ivanov@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3487-928X>

Семькин Владислав Николаевич — руководитель группы инновационных проектов ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: V. Semykin@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3250-8522>

Литература / References

1. Kush RD, Warzel D, Kush MA, Sherman A, Navarro EA, Fitzmartin R, Pétavy F, Galvez J, Becnel LB, Zhou FL, Harmon N, Jauregui B, Jackson T, Hudson L. FAIR data sharing: The roles of common data elements and harmonization. *J Biomed Inform.* 2020 Jul;107:103421. doi: 10.1016/j.jbi. 2020.103421. Epub 2020 May 12. PMID: 32407878.
2. Assessing Data Quality for Healthcare Systems Data Used in Clinical Research [Internet]. Available from: https://dcricollab.dcri.duke.edu/sites/NIH-KR/KR/Assessing-data-quality_V1%200.pdf.
3. Gupta A (2009). Data Provenance. In: Liu L, Özsu MT (eds.). *Encyclopedia of Database Systems*. Springer, Boston, MA. Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-39940-9_1305.
4. Study Data Technical Conformance Guide — Technical Specifications Document (2009). Available

Participation of authors. Ivanov A. V., Semykin V. N. — material collection and processing, writing the text, compilation of the list of literature, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

ABOUT THE AUTHORS

Ivanov Alexander V. — Head of Strategic Consulting Department, ZAO «Aston Consulting», Moscow, Russian Federation

e-mail: a.ivanov@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3487-928X>

Semykin Vladislav N. — Head of the group of innovative projects, ZAO «Aston Consulting», Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: V. Semykin@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3250-8522>

from: <https://www.fda.gov/media/131872/download> (accessed 27.02.2023).

5. Electronic Source Data in Clinical Investigations (2013) [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/electronic-source-data-clinical-investigations>.
6. Study Data Standards Resources [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/forindustry/data-standards/studydatastandards/default.htm>.
7. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>. Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD). 