

Рекомендации по разработке и проведению внешне контролируемых исследований лекарственных средств и биологических препаратов

Мотринчук А. Ш. ¹, Белоусов Д. Ю. ²

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

² - ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В настоящем руководстве представлены рекомендации спонсорам и исследователям, рассматривающим возможность использования внешних контролируемых клинических исследований для получения доказательств безопасности и эффективности лекарственных средств и изделий. Во внешне контролируемом клиническом исследовании результаты участников, получающих тестируемое лечение, согласно протоколу, сравниваются с результатами группы людей, не участвовавших в исследовании и не получающих такого же лечения. Внешней контрольной группой может быть группа людей, получающих лечение или не подвергающихся лечению, с более раннего времени (исторический контроль), или это может быть группа людей, прошедших лечение или не получивших лечения, в тот же период времени (одномоментный контроль), но при других условиях. В руководстве рассматриваются соображения по планированию и анализу контролируемых извне исследований, по изучению эффективности и безопасности лекарственных средств, включая обсуждение угроз достоверности результатов исследований из-за потенциальной систематической ошибки. Хотя различные источники данных могут служить контрольной группой в контролируемом извне исследовании, в настоящем руководстве основное внимание уделяется использованию данных на уровне пациентов из других клинических исследований или из источников данных реальной клинической практики, таких как реестры, а также записи электронных медицинских карт и медицинские иски. В руководстве также описываются соображения, связанные с общением с Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA США) и обеспечением доступа FDA США к данным контролируемого извне клинического исследования. В целом, руководящие документы FDA США не устанавливают юридически закреплённых обязанностей. Данное руководство следует рассматривать только в качестве рекомендаций, за исключением случаев, когда указаны конкретные нормативные или законодательные требования. Использование слово «следует» в руководствах агентства означает, что что-то предлагается или рекомендуется, но не является необходимым.

Ключевые слова: внешне контролируемые клинические исследования; рекомендации для специалистов; руководство; FDA; данные реальной клинической практики

Для цитирования:

Мотринчук А.Ш., Белоусов Д.Ю. Рекомендации по разработке и проведению внешне контролируемых исследований лекарственных средств и биологических препаратов. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(4):29-40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-45>

Поступила: 24.11.2023. В доработанном виде: 09.12.2023. Принята к печати: 15.12.2023. Опубликовано: 25.12.2023

Considerations for the design and conduct of externally controlled trials for drug and biological products

Aiten Sh. Motrinchuk ¹, Dmitry Yu. Belousov ²

¹ - 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 - Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract

This guidance provides recommendations to sponsors and investigators considering the use of externally controlled clinical trials to provide evidence of the safety and effectiveness of a drug product. In an externally controlled trial, outcomes in participants receiving the test treatment according to a protocol are compared with outcomes in a group of people external to the trial who had not received the same treatment. The external control arm can be a group of people, treated or untreated, from an earlier time (historical control), or it can be a group of people, treated or untreated, during the same period (concurrent control) but in another setting. The guidance addresses considerations for the design and analysis of externally controlled trials to study the effectiveness and safety of drugs, including discussion of threats to the validity of trial results from potential

bias. Although various sources of data can serve as the control arm in an externally controlled trial, this guidance focuses on the use of patient-level data from other clinical trials or from real-world data (RWD) sources, such as registries, electronic health records, and medical claims. The guidance also describes considerations related to communicating with the FDA and ensuring access by the FDA to data from an externally controlled trial. This guidance does not address other types of external controls, such as using summary-level estimates instead of patient-level data. This guidance does not discuss details of the design and analysis of a natural history study nor the reliability and relevance of various sources of RWD that could be used in an externally controlled trial. Finally, this guidance also does not discuss considerations for using external control data to supplement a control arm in a traditional randomized controlled clinical trial. In general, FDA guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidance describes the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

Keywords: externally controlled clinical trials; recommendations for specialists; guidance; FDA; real-world data; RWD

For citation:

Motrinchuk ASH, Belousov DYU. Considerations for the design and conduct of externally controlled trials for drug and biological products. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(4):29-40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-45>

Received: 24.11.2023. **Revision received:** 09.12.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 25.12.2023.

Введение

Цель проведения клинических исследований лекарственного препарата — отличить влияние лекарственного препарата на исходное состояние от других влияний, таких как: спонтанные изменения в ходе лечения, сопутствующие заболевания, эффект плацебо или недостаточное наблюдение¹. При правильном проведении, клиническое исследование — случайное распределение участников либо в группу лечения, либо в группу плацебо (или в другую контрольную группу), оптимально способствует сходству сравниваемых групп относительно таких влияний. Тем не менее, на протяжении десятилетий Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (англ. Food and Drug Administration; FDA США) признавало потенциальную ценность других типов контроля, включая исторический контроль как тип внешнего контроля². Клинические исследования с использованием этих других типов контроля могут, при необходимости, служить адекватными и хорошо контролируруемыми клиническими исследованиями, которые обычно требуются для получения существенных доказательств эффективности в соответствии с разделом 505(d) Федерального закона «О лекарственных средствах и пищевых продуктах» (англ. 505(d) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act))³. Учитывая, что внешне контролируемые исследования не предполагают рандомизацию исследуемой популяции на сравниваемые методы лечения, популяции пациентов, получающих лечение и контрольная группы должны быть максимально схожи в отношении известных факторов, которые оцениваются. Эти факторы, бо-

лее подробно обсуждаемые в разделе III, включают важные исходные критерии (например, демографические факторы, сопутствующие заболевания), характеристики заболевания (например, тяжесть, симптомы, продолжительность заболевания), начало наблюдения для лечения интересующего лечения, сопутствующие заболевания, методы лечения и собранные клинические наблюдения. Важно отметить, что прежде чем принять решение о проведении клинического исследования с использованием внешней контрольной группы в качестве сравнения, спонсоры и исследователи должны учитывать вероятность того, что такой дизайн исследования сможет отличить эффект препарата от других факторов, которые влияют на интересующий результат и отвечать нормативным требованиям. Эти факторы, более подробно рассмотренные в разделе III, включают важные исходные характеристики (например, демографические факторы, сопутствующие заболевания), признаки заболевания (например, тяжесть заболевания, симптомы, продолжительность заболевания), начало наблюдения за интересующим препаратом, сопутствующую терапию и собранные клинические наблюдения. Важно отметить, что, прежде чем принять решение о проведении клинического исследования с использованием внешней контрольной группы в качестве компаратора, спонсоры и исследователи должны рассмотреть вероятность того, что такой план исследования позволит отличить эффект лекарственного препарата от других факторов, влияющих на интересующий их исход, и соответствовать нормативным требованиям⁴.

¹ См. 21 CFR 314.126(a).

² См. 21 CFR 314.126(b)(2)(v).

³ См. раздел 505(d) of the FD&C Act (21 U.S.C. 355(d)).

⁴ См. 21 CFR 314.126

Целесообразность проведения внешне контролируемого исследования должна оцениваться в каждом конкретном случае с учётом таких факторов, как неоднородность заболевания (например, клиническая картина, тяжесть, прогноз), предварительные данные об исследуемом препарате, подход к определению интересующего результата, а также является ли целью исследования — показать превосходство или не меньшую эффективность исследуемого препарата по сравнению с контрольным⁵. Следует отметить, что если история болезни хорошо определена и известно, что заболевание не улучшается в отсутствие вмешательства или при имеющихся методах лечения, то историческая информация может служить в качестве контрольной группы. Например, частота объективного ответа часто используется в качестве конечной точки одномоментного исследования в онкологии, учитываемая сложившееся понимание того, что уменьшение опухоли редко происходит без вмешательства^{6,7}.

Однако во многих случаях вероятность достоверного подтверждения эффективности интересующего препарата с помощью внешнего контроля невелика, и спонсорам следует выбрать более подходящую схему, независимо от частоты заболевания. Например, при рассмотрении вопроса о целесообразности проведения исследований с внешним контролем спонсоры должны решить, возможно ли получить доказательства, позволяющие отличить эффект препарата от результатов, обусловленных естественным ходом заболевания⁸, прогностическими различиями в исследуемых группах, знанием о назначении лечения (отсутствие ослепления) или другими факторами, такими как взаимодействия с сопроводительной терапией. Остальная часть данного руководства призвана помочь спонсорам выявить и решить часто встречающиеся проблемы при рассмотрении вопроса о проведении исследований с внешним контролем.

РАЗРАБОТКА И АНАЛИЗ ВНЕШНИХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А. Проектные решения

1. Обзор

Снижение вероятности погрешности в исследованиях с внешним контролем лучше всего осуществлять на этапе планирования, поскольку хорошо подобранные компоненты проекта повышают уверенность в интерпретируемости результатов исследования при применении соответствующих аналитических методов для оценки эффекта лечения. Спонсорам следует завершить разработку протокола ис-

следования до начала внешне контролируемого исследования, включая выбор внешней контрольной группы и аналитического подхода, а не выбирать внешнюю контрольную группу после завершения одностороннего исследования. Конкретные элементы проекта, которые необходимо заранее указать в протоколе (т. е. до проведения внешне контролируемого исследования), включают в себя соответствующие источники данных исследования⁹,

⁵ Не рекомендуется применять подход, основанный на методе отсутствия превосходства, с использованием результатов испытаний с внешним контролем. См. руководство «Отраслевые клинические испытания для установления эффективности препарата исследования по сравнению с контрольным препаратом (ноябрь 2016 г.)» (англ. The guidance for industry Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness (November 2016)).

⁶ См. отраслевое руководство «Выбор контрольной группы и смежные вопросы в клинических исследованиях» (май 2001 г.). (англ. ICH guidance for industry E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (May 2001))

⁷ См. руководство по конечным точкам клинических испытаний для утверждения онкологических препаратов и биопрепаратов (декабрь 2018 г.). (англ. The guidance for industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (December 2018)).

⁸ Сценарии, которые не подходят для проведения внешних контролируемых исследований, включают случаи, когда естественная история интересующего заболевания недостаточно изучена или, когда течение болезни считается хорошо изученным, но изменчивым.

⁹ FDA США признаёт, что доступ к соответствующим источникам данных или базам данных и их оценка являются важными этапами при разработке контрольной группы для исследований с внешним контролем и при оценке возможности проведения исследований. Спонсоры должны документировать и описывать в протоколе исследования все источники данных, использованные при разработке контрольной группы исследования, а также результаты любых оценок исследований. Спонсоры должны представить обоснование выбора или исключения соответствующих источников данных. FDA США рекомендует спонсорам создавать в своих наборах данных аудиторские записи, позволяющие отслеживать доступ к соответствующим источникам данных и результатам их анализа. См. проект руководства «Отраслевые аспекты использования данных реального мира и доказательств реального мира для поддержки принятия регуляторных решений по лекарственным и биологическим препаратам» (декабрь 2021 г.) (англ. The guidance for Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (December 2021)). В окончательном варианте это руководство будет отражать текущую позицию FDA США по данному вопросу.

надлежащие определения¹⁰ и временные интервалы воздействия, чётко определённые и клинически значимые конечные точки, продуманные схемы анализа, а также подходы к минимизации недостающих данных и источников погрешности.

Система оценивания¹¹, включающая точное описание эффекта лечения, соответствующего цели исследования, может быть использована для разработки внешнего контролируемого исследования. Оценочная схема состоит из: исследуемой популяции, интересующего лечения и компаратора, интересующего исхода, обработки сопутствующих событий и суммарных показателей. Многие элементы системы оценок описаны по отдельности в подразделах ниже, а их совместное рассмотрение способствует согласованию целей исследования, его проведения, анализа и интерпретации результатов.

С практической точки зрения, пригодные для использования данные о предполагаемых ограничивающих факторах (например, стаж табакокурения, состояние работоспособности) могут отсутствовать у некоторых пациентов или участников, или измеряться по-другому в группе внешнего контроля по сравнению с группой лечения. Соответственно, прежде чем принять решение о том, является ли внешнее контролируемое исследование подходящим для решения интересующего исследовательского вопроса, спонсоры должны убедиться в том, что известные, важные прогностические характеристики могут быть оценены в источниках данных, которые будут использоваться во внешнем контролируемом исследовании.

В частности, исходная популяция для внешней контрольной группы должна быть максимально сопоставимой с популяцией группы лечения, поскольку контроль различий между двумя группами

исследования становится всё более сложным при всё более несхожих популяциях.

Хотя в испытаниях с внешним контролем невозможно устранить неучтенные ошибки, отсутствие ослепления и другие источники отклонения, оценка степени погрешности, а также аналитические методы, позволяющие уменьшить влияние такого смещения, являются критически важными при проведении таких исследований. Учитывая изложенные проблемы, исследования с внешним контролем наиболее предпочтительны для получения убедительных результатов, когда ожидается, что эффект воздействия на хорошо известный результат, представляющий интерес, будет значительным¹².

2. Характеристика исследуемых групп населения

Отсутствие рандомизации основной проблемой для исследований с внешним контролем является то, что характеристики пациентов, которые могут повлиять на результаты в группе внешнего контроля, будут отличаться от соответствующих характеристик участников в группе лечения в рамках исследования¹³. Примерами исходных характеристик участников или пациентов в группах лечения и контроля, которые могут быть несхожими, являются различные факторы (например, возраст, пол, раса, социально-экономический статус, территориальный регион). К дополнительным признакам, которые могут быть несхожими, на которые зачастую сложнее повлиять, являются критерии заболевания (например, степень тяжести, продолжительность, специфические признаки и симптомы), прогностические биомаркеры¹⁴, сопутствующие заболевания, а также предшествующее и текущее лечение. При учёте исходных характеристик могут возникнуть следующие проблемы:

¹⁰ В настоящем руководстве термин «критерии приемлемости» относится к требованиям для участия в клиническом исследовании (т. е. к характеристикам, которыми должны обладать или не обладать участники, чтобы иметь возможность участвовать в исследовании). См. руководство для отрасли «Повышение разнообразия популяций в клинических исследованиях — критерии приемлемости, практика набора участников и схемы испытаний» (ноябрь 2020 г.). Дизайн испытаний (ноябрь 2020 г.) (англ. The guidance for industry Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs (November 2020)).

¹¹ Более подробная информация приведена в руководстве «Статистические принципы клинических исследований: «Оценка и анализ чувствительности в клинических исследованиях» (май 2021) (англ. The ICH guidance for industry E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials (May 2021)).

¹² См. руководство ICH для отрасли E10 «Выбор контрольной группы и смежные вопросы в клинических исследованиях» (май 2001 г.) (англ. The ICH guidance for industry E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (May 2001) and 21 CFR 314.126(b)(v)).

¹³ В настоящем руководстве термин «пациент» относится к лицу, чья медицинская информация (например, о заболевании) включена в исследование, а термин «участник» — здоровый человек или человек с заболеванием, который принимает участие в исследовании.

¹⁴ Прогностические и предсказательные биомаркеры используются для оценки скорости прогрессирования заболевания или ответа на терапию. Дополнительное обсуждение приведено в ресурсе BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools), доступном по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448>, а также в руководстве «Клинические исследования для поддержки утверждения лекарственных средств и биологических продуктов» (март 2019 г.) (англ. The guidance for industry Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products (March 2019)).

известны ли и хорошо ли охарактеризованы соответствующие ограничивающие факторы; учитываются ли такие ограничивающие факторы; оценивались ли эти факторы с помощью соответствующих методов и одинаково ли они измерялись в сравниваемых группах; достаточно ли аналитические методы исследования учитывают различия в клинических характеристиках между сравниваемыми группами.

3. Методы лечения

В правильно спланированных и проведённых рандомизированных исследованиях наблюдаемые различия в эффективности и безопасности, как правило, можно объяснить применением исследуемого препарата, однако уверенность в такой интерпретации снижается при проведении внешних контролируемых исследований из-за опасений, связанных с потенциальными возможностями. В исследованиях с внешним контролем уверенность в такой оценке снижается из-за опасений по поводу потенциально важных несоответствий в отношении лечения между лечебной группой и группой внешнего контроля, которые либо не документированы, либо не могут быть учтены.

Такие несоответствия могут быть связаны с факторами, относящимися к интересующему лечению (например, приверженность лечению, доза, время начала и продолжительность лечения) и получением сопутствующего лечения. Эти проблемы ожидаемы, если данные в группе внешнего контроля получены из источника данных реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD) и, хотя остальная часть этого раздела посвящена таким источникам данных, потенциальные расхождения могут существовать и при получении данных из других клинических исследований.

Протоколы клинических исследований обычно включают план сбора данных о применении сопутствующей или поддерживающей терапии (в том числе и не рецептурных препаратов), которая может повлиять на интересующие результаты, а также подробные данные о характеристиках и применении такой терапии. Примеры включают состав препарата, дозировку, способ применения, кратность и продолжительность приёма, а для некоторых препаратов в протоколе указываются конкретные правила изменения дозы, прерывания или прекращения приёма. В отличие от этого, документирование таких данных в реальной клинической практике может быть неполным и неточным, поэтому в RWD может отсутствовать исчерпывающая информация о назначении лечения или информация об использовании сопутствующей или поддерживающей терапии. Например, в некоторых источниках данных могут отсутствовать подходящие данные о дополнительных методах лечения (например, радиотерапия и хирургические вмешательства при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями).

Кроме того, лечение нежелательных явлений, связанных с лечением или болезнью, может быть заранее не определено или не описано последовательно по сравнению с протоколом исследования. На лечение и оказание медицинской помощи пациентам, а также на оценку результатов, связанных с этим лечением, при анализе данных клинического наблюдения могут влиять дополнительные факторы.

В качестве примера можно привести различия в подходах к обращению за медицинской помощью, страховом обеспечении (включая планы отпуска рецептурных препаратов), применении клинических рекомендаций, доступности новых методов лечения и использовании сопутствующих диагностических тестов (например, генетических тестов, используемых вместе с соответствующим терапевтическим препаратом).

Доступ к отделению неотложной помощи или интенсивной терапии, доступность и координация высокоспециализированной помощи, а также медицинские учреждения могут существенно различаться в рамках систем здравоохранения или географических регионов. Эти и другие факторы оказания медицинской помощи — на уровне пациента, учреждения или системы здравоохранения — могут влиять на выбор лечения. Эти факторы должны быть выявлены и адекватно учтены во внешних контролируемых исследованиях; в противном случае следует рассмотреть возможность применения другого подхода (например, рандомизированного контролируемого исследования).

4. Назначение даты расчёта индекса (нулевое время)

Особой и сложной проблемой при разработке внешних контролируемых исследований является определение индексной даты (также называемой нулевым временем), которая является началом периода наблюдения для оценки конечных точек. Учитывая отсутствие рандомизации во внешних контролируемых исследованиях, различия в способе определения даты индекса в разных группах исследования могут привести к необъективным оценкам эффекта. В рандомизированном исследовании индексной датой для лечебной и контрольной групп обычно считается момент, когда были определены критерии отбора и принято решение о выборе стратегии лечения для каждого участника. Однако для внешне контролируемого исследования, основанного на RWD, дата индекса для контрольной группы может быть назначена различными способами.

Если существуют временные различия в этой дате относительно начала лечения или других важных знаменательных моментов в зависимости от

группы лечения, то любые наблюдаемые эффекты лечения могут быть необъективными. Определение даты индекса в группе лечения и группе внешнего контроля должно исключать проведение анализов, включающих период времени («бессмертное время»), в течение которого интересующий нас исход не мог наступить в одной из двух групп. Если дата индекса не установлена должным образом для сравниваемых групп в исследовании с внешним контролем, может возникнуть погрешность из-за «бессмертного времени». Например, рассмотрим внешнее контролируемое исследование, в котором конечная точка смертности определяется по времени до события, а дата индекса устанавливается как время неудачной предшествующей терапии. Если анализ участников в группе лечения включает только тех, кто действительно получает интересующий препарат, то любой период времени между определением соответствия критериям (т.е. неудачной предшествующей терапии) и началом лечения является «бессмертным временем»; т.е. человек должен пережить этот период, чтобы получить препарат и быть учтённым в анализе. Напротив, если пациенты в группе внешнего контроля не получают последующей терапии после определения соответствия критериям (т.е. неудачной предшествующей терапии), то эти пациенты будут включены в анализ независимо от выживаемости. Соответственно, пациенты с очень коротким сроком выживания будут включены в контрольную группу, но не в группу лечения, что приводит к тому, что препарат кажется более эффективным, чем он есть на самом деле¹⁵.

При оценке погрешности, которая может быть связана с «бессмертным временем» во внешнем контролируемом исследовании, следует учитывать клинические обстоятельства, связанные с назначением даты индекса. В частности, если стратегия лечения назначается сразу после определённого и идентифицируемого клинического события, то дата индекса для сравниваемых групп может быть обоснованно определена временем наступления этого события. Например, если лечение начато после острого инфаркта миокарда, инсульта или госпитализации с сердечной недостаточностью, то эти события могут быть более подходящими для определения даты индекса как для группы лечения, так и для группы внешнего контроля. Напротив, если событие, послужившее стимулом для начала интересующего лечения, не является однозначным и легко идентифицируемым, например, ухудшение симптомов сердечной недостаточности или плохой контроль артериальной гипертензии, определение подходящей даты индекса может быть затруднено

или вообще невозможно. Определение даты индекса также может быть особенно сложным в ситуациях, когда стратегией лечения для внешней контрольной группы является отсутствие лечения.

5. Оценка результатов

Отсутствие «ослепления» лечения во внешне контролируемых исследованиях может создавать проблемы при рассмотрении некоторых исходов, поскольку знание пациентами, лицами, осуществляющими уход, врачами или исследователями конкретного лечения может привести к необъективной оценке эффекта лечения. Соответственно, когда это возможно и для подходящих конечных точек, результат должен оцениваться «вслепую» по отношению к статусу лечения. В некоторых случаях для этого может потребоваться повторная оценка данных, полученных под внешним контролем, например, с помощью независимого централизованного обзора. Предвзятость может возникнуть и в том случае, если оценка исходов в группе лечения и группе внешнего контроля отличается по источникам данных или критериям, используемым для определения исходов. Спонсоры должны стремиться к единообразной оценке результатов в группе лечения и группе внешнего контроля для чтобы результаты внешнего контролируемого исследования были достоверными, спонсоры должны стремиться к единообразной оценке результатов в группе лечения и группе внешнего контроля.

Хорошо определённые, надёжные и клинически значимые результаты, которые обычно используются в рандомизированных клинических исследованиях, может быть особенно трудно установить и оценить в источнике RWD, который рассматривается для внешнего контролируемого исследования. Например, радиологические конечные точки в контролируемых онкологических исследованиях (например, частота объективного ответа и безрецидивная выживаемость) основаны на заранее установленной частоте оценки изображений и стандартизированных критериях оценки ответа при солидных опухолях (*англ.* Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST). Однако в повседневной клинической практике частота проведения рентгенологических исследований непостоянна, а формальное измерение опухоли может не проводиться или не документироваться, что делает достоверной оценку безрецидивной выживаемости или частоты объективного ответа с использованием данных внешнего контроля, например, критериях оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). Аналогичное соображение относится и к оценке выживаемости без

¹⁵ В рандомизированном исследовании предполагается, что потенциальные периоды бессмертного времени будут сбалансированы между группами лечения.

прогрессирования. В ходе исследований реальной клинической практики они обычно не учитываются с той же точностью по сравнению с подходами, используемыми в клинических исследованиях.

В качестве ещё одного примера можно привести рандомизированное клиническое исследование, включающее специфические тесты для выявления или подтверждения конкретной клинической картины (например, активности тяжёлого воспалительного заболевания кишечника, подтверждённой эндоскопией), тогда как в клинической практике для выявления и подтверждения одного и того же события могут использоваться различные методики. В некоторых случаях, в зависимости от исхода, наступление события (например, ухудшение состояния сердечной недостаточности в соответствии с определённой системой классификации) может не оцениваться в ходе клинического наблюдения или, если оценивалось, то не регистрировалось. Как правило, интересующие нас исходы с большей вероятностью будут зарегистрированы в клинической документации, если события носят объективный характер и/или требуют немедленной медицинской помощи (например, инсульт или инфаркт миокарда).

При рассмотрении исходов в исследованиях с внешним контролем спонсоры должны также оценить согласованность сроков оценки исходов в группе лечения по сравнению с группой внешнего контроля. Как правило, сроки и частота оценки результатов данных реальной клинической практики определяются в ходе клинического наблюдения и могут зависеть от клинического состояния пациента, в то время как оценка результатов в группе лечения определяется протоколом¹⁶. Кроме того, даже если внешние данные контрольной группы получены из другого клинического исследования, а не из источника RWD, подход к определению результатов может отличаться от такового в группе лечения. Соответственно, спонсоры должны сначала определить, в течение какого времени и через какие промежутки времени следует оценивать интересующий их результат при анализе данных внешнего контрольного исследования. На основании таких определений спонсоры могут оценить, являются ли наличие и сроки проведения оценки результатов достаточными и сопоставимыми в обеих группах внешнего контролируемого исследования для проверяемой научно-исследовательской гипотезы.

Диагностические критерии могут внести погрешность при анализе результатов с использованием несвоевременной внешней контрольной группы (или при использовании достаточно близкой по времени внешней контрольной группы, отражающей другой диагностический стандарт лечения). Ещё одна проблема, которая может внести погрешность — биомаркеры, используемые в качестве суррогатных исходов в клинических исследованиях, которые могут применяться для других целей в клинической практике. Также биомаркеры, используемые в клинической практике, могут быть недостаточно хорошо охарактеризованы с точки зрения сопоставимости с анализами, используемыми в клинической практике или сопоставимости с анализами, используемыми в клинических исследованиях.

Дополнительные трудности могут возникнуть из-за разного учёта сопутствующих событий, которые могут препятствовать измерению или ухудшать интерпретацию эффекта лечения на интересующий результат. Например, начало дополнительной терапии после начала лечения интересующим препаратом может быть определено протоколом и регистрироваться во время визитов в рамках клинического исследования, в то время как данные обычного клинического наблюдения могут неточно отражать дополнительную терапию, что может нарушить интерпретацию влияния лечения на исходы исследования. Другие соображения применимы в тех случаях, когда исход внешнего контролируемого исследования основан на определённых клинических оценках результатов¹⁷. Например, потенциальное отсутствие стандартизации и подготовки в определении и использовании таких оценок в условиях рутинного клинического лечения — если эти оценки вообще используются — по сравнению с тем, что происходит в условиях клинических исследований, может привести к большей вариабельности или смещению измерений, полученных во внешней контрольной группе. Соответственно, оценки клинических исходов, приемлемые в рандомизированных исследованиях, могут оказаться непригодными для использования в исследованиях с внешним контролем соответственно, оценки клинических результатов, приемлемые для рандомизированных исследований, могут оказаться непригодными для использования во внешних контролируемых исследованиях.

¹⁶ Реестры (один из видов RWD) могут собирать данные через заранее определённые и регулярные интервалы времени, в то время как записи электронных медицинских карт и данные о медицинских претензиях обычно не собираются.

¹⁷ Оценка клинических результатов — это показатель, который описывает или отражает самочувствие, функционирование или выживание пациента. Типы таких оценок включают в себя оценку результатов, сообщаемых пациентом, результатов, сообщаемых наблюдателем, результатов, сообщаемых врачом, и результатов работы. См. ресурс BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools), доступен по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448>.

В. Учёт данных для внешнего механизма управления

1. Данные клинических исследований

Использование данных другого клинического исследования для внешней контрольной группы может иметь преимущества по сравнению с использованием данных, собранных в ходе обычного клинического лечения, что отчасти обусловлено строгостью протокольного (и, следовательно, более последовательного) сбора данных. Однако такое использование будет целесообразным только в том случае, если между двумя группами исследования существует сопоставимость в отношении критериев отбора участников, назначения лечения, схем оказания помощи (например, расположения лечебных учреждений), учёта сопутствующих препаратов, а также оценки нежелательных явлений и исходов. Особую опасность в плане предвзятости представляет выбор внешней контрольной группы из завершённого исследования, результаты которого уже известны. Это будет особенно проблематично, если результаты внешней контрольной группы будут противоречить предыдущему опыту. При использовании данных других клинических исследований в качестве внешней контрольной группы спонсоры должны учитывать объём и причину отсутствия данных, а также то, как интерпретировать их. При использовании данных из других клинических исследований в качестве внешней контрольной группы спонсоры должны учитывать объём и причины отсутствия данных, а также то, как это может повлиять на интерпретируемость результатов исследования.

Во многих случаях данные для лечебной и контрольной групп в рамках внешнего контролируемого исследования собираются в разные периоды времени. Отсутствие одновременного сбора данных может вызывать особую проблему, когда оценка и ведение заболевания (включая поддерживающую терапию) изменяются с течением времени, например, при использовании прогностических или предсказывающих биомаркеров в популяции пациентов. Например, при использовании прогностических или диагностических биомаркеров в популяции пациентов. Например, в предыдущих исследованиях с определёнными видами рака может отсутствовать информация о более новых биомаркерах, интересующих изменениях генов или мутационном бремени опухоли. В связи с этим спонсоры должны оценить, насколько оправдано использование данных конкретного клинического исследования в качестве внешней контрольной группы при планировании внешне контролируемого исследования.

2. Данные из источников RWD

Описанные в предыдущем разделе проблемы, связанные с сопоставимостью характеристик участников, сроков и частоты сбора данных, а также схем

оказания медицинской помощи, должны быть учтены при использовании в качестве внешних контрольных групп данных реальной клинической практики, собранных у пациентов, не участвовавших в исследованиях. Кроме того, особые опасения, связанные с отсутствием данных в источниках RWD, полученных в рамках обычной клинической практики, могут поставить под угрозу достоверность результатов внешне контролируемого исследования. Например, пациенты, изначально отвечавшие критериям отбора, могут быть потеряны для последующего наблюдения (например, из-за смены медицинского работника) из внешней контрольной группы. Кроме того, наличие набора данных, содержащего пациентов с интересующим нас заболеванием, не гарантирует наличия достаточной информации о соответствующих клинических характеристиках (например, прогностических факторах для интересующего нас исхода) для проведения корректного сравнения. Кроме того, наличие набора данных, содержащего пациентов с интересующим заболеванием, не гарантирует наличия достаточной информации о соответствующих клинических характеристиках (например, прогностических факторах интересующего исхода) для проведения корректного сравнения.

3. Соображения, касающиеся оценки сопоставимости данных по различным группам исследований

В нижеприведённой таблице обобщены важные соображения, рассмотренные выше, относительно сопоставимости данных между группой лечения и группой внешнего контроля. Значимость каждого соображения может варьироваться в каждом конкретном случае в зависимости от характеристик лечебной группы, выбранного источника данных для внешней контрольной группы и стадии исследования.

Соображения, перечисленные в таблице выше, направлены на понимание и управление потенциальными угрозами достоверности внешне контролируемых исследований. Дополнительные соображения, касающиеся сопоставимости групп испытуемых могут быть актуальны для конкретного внешне контролируемого исследования.

С. Соображения анализа

1. Общие соображения

Перед проведением внешнего исследования спонсоры должны разработать план статистического анализа (ПСА), в котором предварительно указываются интересующие их анализы, такие как анализ первичных и вторичных конечных точек, расчёты статистической мощности и размера выборки, а также планы контроля вероятности ошибочных выводов (например, контроль общей вероятности ошибки первого типа). ПСА должен быть представлен вместе с про-

Таблица. Краткое изложение основных соображений по оценке сопоставимости данных	
Фокус внимания	Соображения по сопоставимости данных
Временные периоды	С течением времени могут меняться различные аспекты клинической помощи, такие как стандарт лечения для интересующего заболевания, виды лечения, схемы поддерживающей терапии и критерии определения ответа или прогрессирования заболевания, критерии определения ответа или прогрессирования заболевания. Такие временные различия трудно учесть только с помощью статистического анализа. Важно учитывать, влияют ли различные временные рамки в группе лечения и группе внешнего контроля на интерпретируемость результатов исследования.
Географические регионы	Стандарты медицинской помощи и другие факторы (например, доступ к медицинской помощи), влияющие на результаты, связанные со здоровьем, могут различаться в разных географических регионах и системах здравоохранения. В разных географических регионах и системах здравоохранения стандарты обслуживания и другие факторы (например, доступ к медицинскому обслуживанию) могут быть различными. Баланс участников или пациентов из разных географических регионов и систем здравоохранения во внешне контролируемом исследовании, когда это возможно, может помочь снизить влияние путаницы, обусловленной такими различиями.
Диагноз	Критерии, используемые для установления диагноза, могут отличаться в зависимости от практики или могут измениться за период между проведением исследования в рамках лечебной части и сбором данных для внешней контрольной группы. Спонсоры должны рассмотреть используемые диагностические стандарты и вопрос о том, проводились ли соответствующие клинические исследования и сообщалось ли о них в равной степени.
Прогноз	На основании демографических и медицинских характеристик, а также при наличии достаточных знаний о соответствующих прогностических факторах — прогностические показатели для участников или пациентов в каждой группе исследования должны быть оценены, и должно быть показано, что они достаточно схожи, чтобы можно было непредвзято оценить связь между лечением и результатом.
Лечение	Атрибуты интересующего лечения — включая состав препарата, дозу, способ и продолжительность введения, показания к прерыванию, прекращению введения препарата и правила соблюдения режима лечения в лечебной группе. В отличие от этого, специфические аспекты сравнительного лечения (если применимо) в группе внешнего контроля могут быть не предусмотрены протоколом в зависимости от данных. Соответственно, спонсоры должны оценить, могут ли данные внешней контрольной группы значимо сравниваться с данными лечебной группы.
Другие факторы, связанные с лечением	Различные соображения, связанные с лечением, когда это уместно, включают предыдущее лечение (например, линии терапии у пациентов с раком), лекарственные препараты, получаемые одновременно, которые могут повлиять на интересующий нас исход, или прогностические биомаркеры (например, геномное тестирование), связанные с интересующим лечением. Если при дифференцированном распределении по сравниваемым группам такие факторы могут поставить под угрозу оценку «лекарство-результат». В тех случаях, когда эти факторы по-разному распределяются между сопоставляемыми группами, они могут поставить под угрозу оценку связи «лекарство-результат».
Последующие периоды	Назначение даты индекса должно быть согласованным между группой лечения и группой внешнего контроля, а продолжительность периодов наблюдения должна быть сопоставимой в сравниваемых группах.
Взаимопроникающие события	Необходимо оценить значимость часто повторяющихся событий для разных схем лечения, включая дифференцированное использование дополнительных методов лечения после начала интересующей терапии.
Результат	Можно ли надёжно и последовательно измерить конечные точки, используемые в исследовании с внешним контролем и в группе лечения? Смогут ли конечные точки, используемые в исследовании с внешним контролем, надёжно и последовательно измеряться в группе внешнего контроля и группе лечения, влияет несколько факторов, включая определения конечных точек, источник данных для группы внешнего контроля и возможность влияния на результат? На результат может повлиять информация о полученном лечении. Кроме того, спонсоры должны уметь применять одни и те же критерии для оценки и определения сроков оценки результатов в обеих группах.
Отсутствующие данные	При анализе результатов такого исследования следует оценить объём отсутствующих данных как в группе лечения, так и в группе внешнего контроля, чтобы изучить потенциальное влияние отсутствующих данных.

токолом в соответствующий отдел экспертизы до начала набора участников в клиническое исследование экспериментального лечения. Кроме того, решения, касающиеся дизайна исследования и ПСА для внешнего контролируемого исследования, должны приниматься «вслепую» по отношению к любым наблюдаемым данным внешнего контроля (например, из существующего источника данных реальной клинической практики, за исключением запланированных анализов выполнимости, таких как оценка наличия ключевых переменных или недостающих данных. Во время проведения внешнего контролируемого исследования, в частности при анализе уже собранных данных, не рекомендуется вносить изменения в ПСА. Если такие изменения всё же вносятся, то любые изменения должны быть отмечены датой и соответствующим обоснованием, и соответствующее обоснование должны быть представлены и обсуждены с соответствующим подразделением FDA США.

FDA США не рекомендует определённый подход к анализу данных, полученных в ходе внешне контролируемых исследований. Ни один статистический или аналитический метод не подойдёт для всех исследований с внешним контролем, поэтому возможные подходы следует обсудить с соответствующим подразделением FDA США. Спонсоры должны представить обоснование выбранных аналитических методов, а также описание достоинств и ограничений методов, используемых для оценки эффекта лечения. Как правило, используемый аналитический метод должен выявлять и устранять источники искажения и погрешности, включая стратегию учёта различий в исходных факторах и сбивающих переменных между группами исследования. Для проведения подобных сравнений могут быть использованы различные статистические методики, каждая из которых имеет соответствующий уровень сложности в отношении подходов к учёту смещения. Соответствующие предпосылки должны быть явно выражены, а для проверки таких предпосылок следует проводить анализ чувствительности и диагностику модели.

Однако важно отметить, что усложнение аналитической схемы обычно требует принятия дополни-

тельных предположений, которые часто не могут быть обоснованы и могут ухудшить интерпретируемость результатов.

Даже при использовании аналитических методов, позволяющих уравновесить популяции испытуемых, спонсоры должны предложить дополнительные анализы для оценки фактической сопоставимости внешнего контроля и лечения по важным ковариантам. Определение сходства между группами исследования потребует выбора конкретных характеристик популяции для сравнения, метода сравнения и критериев для демонстрации сходства. Например, можно установить априорный порог¹⁸ для определения того, имеет ли популяция внешнего контроля статистическое распределение ковариатов, сходное с распределением ковариатов популяции группы лечения. На основании имеющихся научных данных следует также учитывать предполагаемый размер эффекта при анализе первичной конечной точки. Особенно если ожидаемый размер эффекта невелик, исследование с внешним контролем может оказаться неподходящей схемой исследования из-за опасений, что на результаты может повлиять предвзятость. Кроме того, спонсоры должны разработать априорные планы оценки влияния сбивающих факторов и источников смещения, а для оценки этих опасений использовать количественный или качественный анализ смещения. Такие заранее оговоренные анализы могут помочь в интерпретации результатов исследования результаты.

2. Отсутствующие данные

Предлагаемые аналитические методы должны включать стратегию работы с отсутствующими данными, в том числе с данными, которые могут отсутствовать в выбранном источнике данных по причине типа и частоты оценок, проводимых во время встречи с пациентом, прекращения наблюдения за пациентами или по другим причинам. В таких ситуациях можно использовать аналитические методы (например, стратегии вменения отсутствующих данных), однако эти методы требуют предположений относительно характера отсутствующей информации¹⁹.

¹⁸ FDA США не одобряет единого подхода к определению пороговых значений. В качестве одного из примеров пороговое значение может быть выбрано для стандартизированных средних разностей как метрики, обобщающей статистическое распределение важных прогностических ковариат.

¹⁹ Термины «полностью случайный пропуск», «случайный пропуск» и «неслучайный пропуск» описывают предположения о том, почему данные отсутствуют. Если наблюдения переменной отсутствуют совершенно случайно, то наблюдения являются случайным подмножеством всех наблюдений, так что пропущенные и наблюдаемые значения имеют одинаковые базовые распределения, а смещение и наблюдаемые значения имеют одинаковые базовые распределения, и смещение, вызванное отсутствующими данными, не представляет угрозы для исследования. Случайный пропуск указывает на то, что систематические различия могут существовать между наблюдаемыми и ненаблюдаемыми значениями переменной, но для устранения таких различий можно использовать другие наблюдаемые переменные. Неслучайный пропуск указывает на то, что отсутствующие данные непосредственно связаны с исследуемым лечением или результатом, что может привести к появлению погрешности [См. Donders AR, van der Heijden GJ, Stijnen T, Moons KG. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol.* 2006 Oct;59(10):1087-91. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.01.014.].

Предположения об отсутствующих данных могут быть непроверяемыми и трудно обоснованными, в дополнение к другим предположениям, необходимым для оценки эффекта лечения в нерандомизированных условиях.

3. Искажение классификации имеющихся данных

Неправильная классификация²⁰ («неправильная характеристика») данных в исследованиях с внешним контролем, особенно во внешней контрольной группе, использующей источники данных реальной клинической практики, может произойти, когда значение измерения отнесено к неправильной категории для последующего анализа, что может повлиять на оценки наблюдаемой связи между лекарственным средством и результатом. Например, данные записей электронных медицинских карт (*англ.* electronic health records; EHRs), собранные в ходе рутинного клинического наблюдения, могут включать информацию о характеристиках образа жизни, таких как употребление алкоголя. Помимо опасений по поводу потенциально недостоверной информации о приёме алкоголя пациентами из-за стигматизации или других факторов, к неправильной классификации могут привести различия в подходах, используемых для классификации употребления алкоголя в разных источниках данных или между ними. Например, в повседневной клинической практике разные медицинские работники могут использовать различные количественные или качественные описания употребления алкоголя, в результате чего два пациента с одинаковым фактическим потреблением могут быть отнесены к двум разным категориям в источнике данных реальной клинической практики.

При значительной ошибке в классификации, особенно при наличии информации о лечении, исходах или сопутствующих факторах, может возникнуть необъективная оценка связи между лекарственным средством и исходом. Например, описанный выше сценарий неправильной классификации приёма алкоголя может быть актуальным, когда употребление алкоголя является потенциально важным сбивающим фактором (ковариантной) при анализе внешнего контролируемого исследования. Хотя для оценки потенциального влияния неправильной классификации можно использовать методы аналитического моделирования, наилучшей стратегией для предотвращения смещения является использование объек-

тивных и надёжных измерений для интересующих данных. Например, источники данных реальной клинической практики, включающие информацию о приёме алкоголя, собранную с помощью структурированных опросников, как правило, более надёжны, чем данные, сообщаемые пациентами и документируемые врачами, полученные в ходе рутинного наблюдения за пациентом. Спонсоры также могут использовать специальные анализы чувствительности для проверки уязвимости результатов исследований к допущениям, заложенным в план анализа. Например, если первичный анализ конечной точки «время-событие» предполагает пропорциональную опасность, то соответствующим анализом чувствительности может быть оценка статистическим методом, не предполагающим пропорциональной опасности. Наконец, заранее предусмотренные дополнительные анализы могут дать более полное представление об эффекте лечения. В качестве примера можно привести дополнительные анализы в заранее определённых подгруппах, основанных на прогностических факторах для исхода.

IV. СООБРАЖЕНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ

A. Сотрудничество с FDA

Спонсорам следует уже на ранних этапах разработки препарата проконсультироваться с соответствующим отделом FDA США о целесообразности проведения внешнего исследования вместо рандомизированного контролируемого исследования. В рамках этих консультаций спонсоры должны предоставить подробное описание причин, по которым предлагаемый план исследования является целесообразным, предполагаемых источников данных для внешней контрольной группы и объяснение того, почему они пригодны для использования, планируемых статистических анализов и планов по реализации контроля в отношении представлении данных со стороны FDA США.

B. Доступ к данным и документам

Спонсоры должны включать в свои маркетинговые заявки, соответствующие данные по пациентам (т. е. данные по каждому участнику и пациенту в исследовании с внешним контролем), как того требуют нормативные документы FDA США²¹, как по

²⁰ Ошибки неправильной классификации могут быть не дифференцированными, когда вероятность неправильной классификации одинакова в разных группах исследования, или дифференцированными, когда вероятность неправильной классификации отличается в разных группах исследования. Ошибка классификации может внести погрешность в оценку связи между препаратом и исходом, если речь идёт об интересующем препарате, ковариатах или исходах, представляющих интерес.

²¹ См. 21 CFR 314.50(f) и 601.2

группе лечения, так и по группе внешнего контроля. Если спонсоры не владеют данными используемые для внешнего контроля, они должны заключать соглашения с владельцами данных таким образом, чтобы обеспечить возможность предоставления

FDA данных на уровне пациента в поддержку маркетинговой заявки. Спонсоры также должны обеспечить доступ FDA к оригинальным документам и исходным данным по внешнему контрольному блоку в рамках инспекции FDA или по запросу²².

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Участие автора. Мотринчук А. Ш. — написание текста; Белоусов Д. Ю. — редактирование, оформление статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of author. Motrinchuk ASH — text writing; Belousov DYU — editing, article design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — Ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: aitesha555@yandex.ru

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

Белоусов Дмитрий Юрьевич — Генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

e-mail: clinvest@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

РИНЦ SPIN-код: 6067-9067

ABOUT THE AUTHORS

Aiten S. Motrinchuk — resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine 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

Corresponding author

e-mail: aitesha555@yandex.ru

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

Dmitry Yu. Belousov — General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Moscow, Russian Federation

e-mail: clinvest@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

RSCI SPIN-code: 6067-9067

²² См. руководства «Отраслевое использование данных электронных медицинских карт в клинических исследованиях» (июль 2018 г.) и «Использование данных электронных источников в клинических исследованиях» (сентябрь 2013 г.). Электронные исходные данные в клинических исследованиях (сентябрь 2013 г.) (*англ.* the Guidance's for industry Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations (July 2018) and Electronic Source Data in Clinical Investigations (September 2013)).