

# РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2023 том 3 №4





**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Колбин Алексей Сергеевич  
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия

**ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Зырянов Сергей Кенсариневич  
д. м. н., проф., г. Москва, Россия

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Белоусов Дмитрий Юрьевич  
г. Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Артёмов Антон Вячеславович  
г. Москва, Россия  
Балькина Юлия Ефимовна  
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, Россия  
Борзова Мария Анатольевна  
г. Москва, Россия  
Вербицкая Елена Владимировна  
д. м. н., доцент, г. Санкт-Петербург, Россия  
Вольская Елена Алексеевна  
к. и. н., г. Москва, Россия  
Галимов Тимур Ильич  
г. Санкт-Петербург, Россия  
Глаголев Сергей Владимирович  
г. Москва, Россия  
Гусев Александр Владимирович  
к. т. н., г. Москва, Россия  
Зурдинова Аида Аширалиевна  
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан  
Жулёв Юрий Александрович  
г. Москва, Россия  
Журавлёва Марина Владимировна  
д. м. н., проф., г. Москва, Россия  
Иванов Александр Викторович  
г. Москва, Россия  
Карпов Олег Ильич  
д. м. н., г. Москва, Россия  
Козлов Роман Сергеевич  
д. м. н., проф., член-корр. РАН, г. Смоленск, Россия  
Костюк Александр Владимирович  
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан  
Курылёв Алексей Александрович  
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия  
Логиновская Ольга Александровна  
г. Санкт-Петербург, Россия  
Омельяновский Виталий Владимирович  
д. м. н., проф., г. Москва, Россия  
Павлыш Андрей Владиславович  
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия  
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич  
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахстан  
Резник Виталий Анатольевич  
д. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия  
Рождественский Дмитрий Анатольевич  
к. т. н., г. Москва, Россия

Романов Борис Константинович  
д. м. н., доцент, г. Москва, Россия  
Рудакова Алла Всеволодовна  
д. фарм. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия  
Ряженев Василий Вячеславович  
к. фарм. н., г. Москва, Россия  
Самсонов Михаил Юрьевич  
к. м. н., г. Москва, Россия  
Сычёв Дмитрий Алексеевич  
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия  
Фролов Максим Юрьевич  
к. м. н., г. Волгоград, Россия  
Хохлов Александр Леонидович  
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Беляков Николай Алексеевич  
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Санкт-Петербург, Россия  
Звартау Эдвин Эдуардович  
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия  
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна  
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия  
Петров Владимир Иванович  
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Волгоград, Россия

**ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА**

Афанасьева Елена Владимировна  
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»  
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru  
🏠 www.Izdat-Oki.ru  
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна  
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна  
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,  
ООО «Издательство ОКИ»  
NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка  
сайта  
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS  
Выпуск подписан в печать: 25.12.2023.  
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 23.11.2021 г.,  
номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 - 82354.  
ISSN 2782-3784 (Online)  
Авторские материалы не обязательно отражают точку  
зрения редакции. Редакция не несёт ответственности  
за достоверность информации, содержащейся в реклам-  
ных материалах.

**САЙТЫ**

ClinVest.ru  
Antibiotics-Chemotherapy.ru  
PharmacoKinetica.ru  
PharmacoGenetics-  
PharmacoGenomics.ru  
myRWD.ru  
Patient-Oriented.ru

**ЖУРНАЛЫ**

Качественная клиническая практика  
Антибиотики и химиотерапия  
Фармакокинетика и фармакодинамика  
Фармакогенетика и фармакогеномика  
Реальная клиническая практика:  
данные и доказательства  
Пациентоориентированная медицина  
и фармация

**WEB-порталы**

HealthEconomics.ru  
Izdat-Oki.ru

# СОДЕРЖАНИЕ

## РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция по результатам работы IV ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика. Современность и будущее» <i>Колбин А.С.</i> .....	1
--	---

## АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзор источников данных, используемых в реальных клинических травматолого-ортопедических исследованиях <i>Золотухина И.Ю., Касимова А.Р.</i> .....	9
---	---

Перспективы использования аллостерических препаратов в условиях реальной клинической практики <i>Свечкарева И.Р., Колбин А.С.</i> .....	15
--	----

## ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Предлагаемые обновления системы оценки стоимости ICER 2023 <i>Свечкарева И.Р., Курьлев А.А.</i> .....	22
--	----

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по разработке и проведению внешне контролируемых исследований лекарственных средств и биологических препаратов <i>Мотринчук А.Ш., Белоусов Д.Ю.</i> .....	29
---	----

# CONTENTS

## RESOLUTION

Resolution on the results of the IV annual scientific and practical conference "Real clinical practice. Modernity and the future" <i>Kolbin AS</i> .....	1
--	---

## ACTUAL REVIEW

Review of data sources used in real-world traumatology and orthopedic research <i>Zolotukhina IYu, Kasimova AR</i> .....	9
---	---

Prospects for the use of allosteric drugs in real-world data <i>Svechkareva IR, Kolbin AS</i> .....	15
--	----

## HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Proposed changes ICER 2023 value assessment framework <i>Svechkareva IR, Kurylev AA</i> .....	22
--	----

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Considerations for the design and conduct of externally controlled trials for drug and biological products <i>Motrinchuk ASH, Belousov DYU</i> .....	29
---	----

# Резолюция по результатам работы IV ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика. Современность и будущее»

Колбин А. С. 

От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации

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

## Аннотация

28 сентября 2023 года была организована и проведена IV ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Реальная клиническая практика. Современность и будущее». Тема конференции объединила ведущих специалистов в области RWD/RWE. Участники конференции обсудили инструменты исследования реальной клинической практики, растущее значение RWE в современной медицине, законодательство, а также глобальные перспективы в мире, Российской Федерации и ЕАЭС. Всего в конференции было заслушано 27 докладов. По итогам конференции была разработана Резолюция, с текстом которой мы вам предлагаем ознакомиться.

**Ключевые слова:** реальная клиническая практика; данные реальной клинической практики; RWD; RWE; резолюция  
**Для цитирования:**

Колбин А.С. От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации. Резолюция по результатам работы IV ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика. Современность и будущее». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(4):1–8. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-41>

**Поступила:** 28.09.2023. **В доработанном виде:** 09.10.2023. **Принята к печати:** 15.12.2023. **Опубликована:** 25.12.2023

## Resolution based on the results of the IV annual scientific-practical conference "Real clinical practice. Modernity and the future"

Alexey S. Kolbin 

On behalf of the RWD/RWE Working Group in Russian Federation

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

## Abstract

On September 28, 2023, the IV annual scientific-practical conference with international participation "Real clinical Practice. Modernity and the future" were organized and held. The theme of the conference brings together leading experts in the field of RWD/RWE. The participants of the conference discussed the research tools of real clinical practice, the confirming value of RWE in modern medicine, legislation, and global perspectives in the world, Russian Federation, and the EAEU. A total of 27 reports were heard at the conference. Based on the results of the conference, a Resolution was developed, the text of which we offer you to familiarize yourself with.

**Keywords:** real-world data; real-world evidence; RWD; RWE; resolution

**For citation:**

Kolbin AS. On behalf of the RWD/RWE Working Group in Russian Federation. Resolution on the results of the IV annual scientific and practical conference "Real clinical practice. Modernity and the future". *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(4):1-8. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-41>

**Received:** 28.09.2023. **Revision received:** 09.10.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 25.12.2023.

## Введение

28 сентября 2023 года Ассоциацией специалистов в области оценки технологии здравоохранения, Ассоциацией клинических фармакологов,

Санкт-Петербургским подразделением международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа (ISPOR) была органи-

зована и проведена IV ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Реальная клиническая практика. Современность и будущее». Тема конференции объединила ведущих специалистов в области RWD/RWE.

В рамках Пленарного заседания с приветствием участникам конференции выступили: главный внештатный специалист клинический фармаколог Минздрава России, академик Петров В.И.; заместитель министра здравоохранения России Глаголев С.В.; председатель Ассоциации специалистов в области оценки технологии здравоохранения Колбин А.С.; ректор РМАНПО, академик Сычев Д.А.; ректор Ярославского государственного медицинского университета, академик Хохлов А.Л.; президент Союза педиатров России, академик Намазова-Баранова Л.С.; директор ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения» Минздрава России, Максимкина Е.А.; руководитель экспертной группы МОО «Ассоциация клинических фармакологов» Фролов М.Ю.; начальник главного управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Щербинский А.А.; научный советник Казахской ассоциации оценки технологий здравоохранения, доказательной медицины и фармакоэкономических исследований, Костюк А.В.; исполнительный директор Ассоциации Инфарма Кукава В.В. Модератором Пленарного заседания выступила Мануйлова А., редактор приложения «Здравоохранение», АО «Коммерсантъ».

В рамках 6 симпозиумов выступили ведущие российские и международные эксперты в области RWD/RWE: Feifei Jin (Народная больница Пекинского университета, Китай), Тхи Тху Туи Нгуен (Международный университет Хонг Банг, Вьетнам), Ниязов Р.Р. (Центр научного консультирования), Борзова М.А. (Адвокатское бюро «Трубор»), Щербинский А.А. (Министерство здравоохранения Республики Беларусь), Елисеева Е.В. (ФГБОУ ВО ТГМУ), Журавлева М.В. (ПМГМУ им. И.М. Сечено-

ва), Комаров Ю.И. (Междисциплинарный центр исследования общественного здоровья), Звартау Н.Э. (Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова), Солодовников А.Г. (ООО «Статэндокс»), Гетьман М.А. (ООО «Энроллми.ру»), Артамонова Е.В. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), Скрипкин А.Ю. (АО «Р-Фарм»), Логиновская О.А. (ООО «Флекс Базы Данных»), Романов Б.К. (РНИМУ имени Н.И. Пирогова), Гусев А.В. (ООО «К-СКАЙ»), Костюк А.В. (Казахстанская ассоциация оценки технологий здравоохранения, доказательной медицины и фармакоэкономических исследований, Казахстан), Фролов М.Ю. (ВолгГМУ), Зырянов С.К. (Российский Университет Дружбы Народов), Решетько О.В. (Саратовский ГМУ), Иванов А.В. (АО «Астон Консалтинг»), Ионова Т.И. (Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ), Родионова О.Н., Заклякова В.Д. (ВолгГМУ).

Модераторами симпозиумов были: Калиниченко В.В. (ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России), Максимкина Е.А. (Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан), Самсонов М.Ю. (АО «Р-Фарм»), Горелов К.В. (Росздравнадзор), Яковлев А.Ю. (АО «Астон Консалтинг»), Жулев Ю.А. (Всероссийское общество гемофилии).

В рамках IV конференции состоялась презентация Школы Реальная клиническая практика: данные и доказательства. Выступили Толмачев А.Н. (АЙКЮВИА РДС ГезмбХ), Вербицкая Е.В. (ПСПбГМУ), Галимов Т.И. (ООО «ДАТА МЕНЕДЖМЕНТ 365»).

Участники конференции обсудили инструменты исследования реальной клинической практики, растущее значение RWE в современной медицине, законодательство, а также глобальные перспективы в мире, России и в ЕАЭС. Всего в конференции было заслушано 27 докладов.

По итогам конференции была разработана Резолюция, с текстом которой мы вам предлагаем ознакомиться.

## РЕЗОЛЮЦИЯ

По результатам работы IV ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика. Современность и будущее», которая состоялась 28 сентября 2023 года.

В тексте использовано сокращение РКП — «реальная клиническая практика».

Участники конференции отметили позитивные сдвиги, которые произошли за период после проведения предыдущей конференции. Так, в рамках рабочей группы ЕАЭС, группой экспертов разработаны «Общие подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики

в государствах — членах Евразийского экономического союза», направленные на обеспечение устойчивого развития правового института данных и доказательств РКП для поддержки принятия регуляторных решений в ЕАЭС. Начаты работы по разработке серии руководств для ЕАЭС в области сбора, анализа и использования данных РКП.

Вместе с тем, перед государством, экспертным сообществом, общественными организациями и индустрией стоит ряд системных вопросов, требующих безотлагательного решения, которые были вынесены на обсуждение участниками конференции.

## **I. В ходе проведения конференция были выявлены следующие ограничения для внедрения данных РКП и доказательств, полученных на их основе.**

### **В нормативно-правовом регулировании в России на национальном уровне:**

1. Отсутствие на законодательном уровне норм, регулирующих процедуры сбора и анализа данных РКП, в том числе проработанных подходов к обеспечению качества получаемых данных и репрезентативности конечных выводов на основе собранных данных.
2. Отсутствие проработанных регуляторных подходов в отношении внедрения данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, и их использования совместно с результатами клинических исследований.
3. Отсутствие инструментов, позволяющих сопоставлять данные о конкретном лекарственном препарате с данными пациента, поскольку источники данных, в которых собирается (или из которых можно получить информацию) информация о пациентах не взаимодействуют с системами мониторинга.
4. Конфиденциальность информации остаётся наиболее острым вопросом, вызывающим дискуссии среди экспертного сообщества, а также этические аспекты проведения исследований.

### **В использовании данных и доказательств РКП при оценке технологий здравоохранения в России на национальном уровне:**

1. Отсутствие нормативно-правовых конструкций, регулирующих порядок использования данных РКП, что не позволяет широко использовать данные при принятии решений при оценке технологий здравоохранения.
2. Согласно Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части шкалы оценки достоверности и убедительности доказательств, предоставление результатов исследований РКП приводит к получению более низкого балла, чем при отсутствии таковых.
3. В рамках процедуры комплексной оценки лекарственных препаратов при включении в перечень ЖНВЛП (и иные перечни) допускается предоставление результатов наблюдательных исследований, которые, по сути, выполняются в условиях РКП. Тем не менее отсутствие проработанных регуляторных подходов к проведению таких исследований усложняют процесс получения данных и доказательств и порождает недоверие к полученным результатам.

### **В использовании данных и доказательств РКП при разработке клинических рекомендаций в России на национальном уровне:**

1. Отсутствует проработанный механизм учёта результатов исследований РКП при разработке/обновлении клинических рекомендаций.
2. Нет специальных норм, позволяющих использовать данные РКП, содержащиеся в информационных системах в сфере здравоохранения, профессиональными некоммерческими организациями при разработке/пересмотре клинических рекомендаций.

### **В использовании данных и доказательств РКП при внедрении инновационных моделей лекарственного обеспечения в России на национальном уровне:**

1. Отсутствует парадигмы РКП в отечественной системе здравоохранения, что не позволяет внедрять ценностно-ориентированный подход и инновационные модели лекарственного обеспечения. В то же время для запуска пилотных проектов по внедрению инновационных моделей лекарственного обеспечения необходим, в том числе, анализ данных о клинической эффективности лекарственного препарата для осуществления государственных закупок (например, по модели «разделение рисков»).

### **При внедрении информационных систем в качестве источника данных РКП в России на национальном уровне:**

1. Низкое качество данных, собираемых медицинскими информационными системами медицинских организаций, включая клинические, статистические и другие данные, и их несовместимый формат не позволяют системно обрабатывать и использовать данные РКП при принятии решений в системе здравоохранения.
2. Отсутствует нормативно-правовое регулирование, позволяющее безопасно собирать и анализировать обезличенные данные из информационных систем в сфере здравоохранения, что замедляет исследования, разработки и в итоге доступность данных РКП.
3. Неравномерность уровня «цифровой зрелости» на уровне субъектов РФ, что обусловлено различным уровнем информатизации в сфере здравоохранения, фрагментарностью применения цифровых решений медицинскими работниками и пациентами, недостаточным вертикальным и горизонтальным информационным взаимодействием.

4. Остаётся открытым вопрос объективности статистических данных и их соответствия данным РКП.
5. Нет урегулированного механизма доступа к данным РКП для медицинских специалистов, экспертов, учёных, негосударственных и коммерческих компаний, с учётом законодательных требований защиты и обработки персональных данных.
6. Нет специальных норм для обработки данных РКП при создании систем поддержки принятия врачебных решений (в том числе, с применением технологий искусственного интеллекта) и обеспечения доступа к данной информации для медицинских специалистов, исследователей и разработчиков в сфере искусственного интеллекта.

#### **В получении данных РКП из регистров в России на национальном уровне:**

1. Федеральный регистр объединяет данные по отдельным категориям пациентов (перечневые нозологии и лица, имеющие право на получение государственной социальной помощи).
2. Отсутствие единого регистра пациентов, получающих медицинскую помощь в рамках государственной системы здравоохранения, т. е. регистр, который бы объединял все регистры.
3. Отмечается необходимость корректировки нормативно-правового регулирования в области обработки персональных данных и обеспечения доступа к ним со стороны третьих сторон.

#### **В области защиты и обработки персональных данных:**

1. Смешение понятий «обезличивание персональных данных» как обязанности оператора персональных данных при достижении цели обработки персональных данных, что разумно предполагает необратимость (п. 7 ст. 5 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 N 152-ФЗ), и как действия, предполагающего обратимость и последующую защиту персональных данных, полученных в результате обезличивания («Требования и методы по обезличиванию персональных данных», утверждённые Приказом Роскомнадзора от 05.09.2013 № 996).
2. Отсутствие понятия «анонимизация персональных данных» и регулирования в отношении работы с анонимизированными данными и анонимизацией данных в упрощённом порядке по

сравнению с персональными данными, полученными в результате обезличивания.

3. Отсутствие возможности взаимодействия организаций, осуществляющих научные и клинические исследования, разработку и реализацию медицинских препаратов, медицинского оборудования и медицинских изделий с информационными системами в сфере здравоохранения и медицинскими организациями, в том числе согласно Постановлению Правительства РФ от 12.04.2018 № 447, отсутствие единой системы, содержащей данные реальной клинической практики, доступной для использования вышеуказанными организациями.

#### **В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС:**

1. Не формализованы методологические подходы к получению достоверных клинических доказательств на основе соответствующих данных РКП, вопросы доступа к данным РКП не урегулированы.
2. Использование данных РКП существенно ограничено отсутствием проработанных подходов в действующем законодательстве государств-членов ЕАЭС, отсутствуют регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных/приемлемости источников данных РКП.
3. Отсутствуют разработанные на уровне нормативных актов ЕАЭС детализированные подходы к сбору и использованию данных РКП для целей внесения изменений в регистрационное досье, например в части внесения нового показания к применению лекарственного средства или расширения групп пациентов, для которых возможно применение, включая оценку того, являются ли предоставленные данные релевантными и надёжными для заявленных целей.
4. Сохраняются проблемы стандартизации данных. Эти проблемы включают, но не ограничиваются: (а) разнообразие источников данных РКП и их несовместимые форматы; (б) различия в исходных данных, собранных на разных уровнях с использованием различных стандартов, терминологии и форматов обмена для представления одних и тех же или аналогичных элементов данных; (в) широкий спектр методов и алгоритмов, используемых для создания наборов данных, предназначенных для формирования агрегированных данных.

## II. В ходе проведения конференции были предложены следующие решения для внедрения РКП

### В нормативно-правовом регулировании в Российской Федерации на национальном уровне необходимы:

1. Внесение изменений в Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» для включения в положения данного федерального закона терминов, принятых на уровне Евразийского экономического союза, в целях дальнейшего развития национальной нормативной базы в области сбора, анализа и использования данных РКП для решения вопросов, не урегулированных на уровне ЕАЭС.
2. Данные РКП и/или доказательства, полученные на основе анализа данных РКП, и их использование совместно с результатами клинических исследований должны в будущем (в среднесрочной или долгосрочной перспективе) получить возможность стать научным обоснованием для принятия регуляторных решений, относящихся к компетенции национальных федеральных уполномоченных органов, с учётом регуляторных требований, разработанных на уровне ЕАЭС.
3. Необходимость поддержки национального регистра наблюдательных и иных исследований как публичного источника данных РКП.
4. Создание органа (комитета), контролирующего качество методик и инструментов для сбора и обработки данных РКП.
5. Внести в статью 2 Закона № 152-ФЗ определение термина «обезличенные персональные данные». Возможный подход: обезличенные персональные данные — совокупность структурированных и неструктурированных обезличенных (в том числе, посредством анонимизации и псевдонимизации) персональных данных больших объёмов, для которых характерна высокая скорость изменчивости, которые подвергаются автоматической обработке с использованием компьютерных алгоритмов с целью выявления определённых корреляций, тенденций и закономерностей.
6. Ввести в пункт 2 статьи 3 Закона № 152-ФЗ прямое исключение, указывающее, что не является оператором персональных данных лицо, которому передаются обезличенные персональные данные, касающиеся состояния здоровья, в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.
7. В пункте 9.1 части 1 статьи 6 Закона № 152-ФЗ указать, что не требуется согласие субъекта на обработку обезличенных персональных данных в научных и/или медицинских целях, связанных с созданием систем поддержки принятия врачебных решений.

8. В пункте 9.1 части 1 статьи 6 Закона № 152-ФЗ указать, что не требуется согласие субъекта на обработку обезличенных персональных данных в научных и/или медицинских целях, связанных с созданием систем поддержки принятия врачебных решений.
9. Необходимо также проработать возможность внесения корреспондирующих изменений в № 323-ФЗ.

### В использовании данных РКП и доказательств, полученных на их основе, при оценке технологий здравоохранения в Российской Федерации на национальном уровне:

1. Внесение изменений в п. 55 ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» «... анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, в том числе на основе данных реальной клинической практики».
2. Внесение изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части учёта доказательств реальной клинической практики при проведении комплексной оценки лекарственных препаратов. В качестве базового варианта предлагается введение в шкалу оценки достоверности и убедительности доказательств дизайнов исследований РКП с присуждением им баллов, достаточных для набора порогового значения (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).
3. Внесение изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части обеспечения возможности включения в перечни при условии заключения соглашений о разделении рисков/условного возмещения (со сбором данных и доказательствах РКП) (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии

формирования позитивной правоприменительной практики).

4. Проработать вопрос внесения изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 по включению в Шкалу количественной оценки дополнительных данных о лекарственном препарате дополнительного критерия оценки «Наличие данных, свидетельствующих об эффективности применения лекарственного препарата в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации».
5. Необходимо создание отраслевых руководств, которые смогут обеспечить качество проведения исследований в условиях РКП и достоверность предоставляемых результатов в целях проведения комплексной оценки лекарственных препаратов.

#### **В использовании результатов исследований РКП при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации на национальном уровне:**

1. Внесение изменений в Приложение 1 к Приказу Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» в части возможности учёта данных РКП при формировании клинических рекомендаций, а также использования таких данных профессиональными некоммерческими организациями при разработке/пересмотре клинических рекомендаций (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

#### **В использовании данных и доказательств РКП при внедрении инновационных моделей лекарственного обеспечения в Российской Федерации на национальном уровне:**

1. Совершенствование антимонопольного законодательства для исключения рисков необоснованного применения существующих норм к инновационным моделям лекарственного обеспечения.
2. Внедрение механизма учёта данных РКП при анализе информации о клинической эффектив-

ности лекарственного препарата для осуществления государственных закупок по инновационным моделям (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

3. Внедрение механизма учёта данных РКП при оценке результативности лечения в модели соглашения о платеже по результатам терапии (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

#### **При получении данных РКП при эксплуатации информационных систем в сфере здравоохранения в Российской Федерации на национальном уровне необходимы:**

1. Внедрение обеспечительных мер по контролю качества данных, собираемых/вводимых в рамках информационных систем в сфере здравоохранения, включая медицинские информационные системы.
2. Разработка комплекса национальных стандартов и единой нормативно-справочной информации для кодирования медицинских записей с целью обеспечения совместимости и повышения интероперабельности данных реальной клинической практики, собираемых из медицинских информационных систем.
3. Создание и использования национального регистра наблюдательных и иных исследований, который позволит публиковать данные об исследованиях и их результатах с целью повышения уровня доступности данных реальной клинической практики.

#### **При внедрении информационных систем в качестве источника данных РКП:**

1. Внедрение обеспечительных мер по контролю качества данных, собираемых/вводимых в рамках информационных систем в сфере здравоохранения, включая медицинские информационные и другие системы, включая клинические данные, информацию об оказании и оплате медицинской помощи и иные данные характеризующие, способы и объёмы оказания и оплаты медицинской помощи, статистические данные.
2. Гармонизация деятельности экспертов и экспертных институтов, участвующих в разработке методологии РКП и в разработке структурированных электронных медицинских документов и справочников.

3. Проработка вопроса регламентации доступа к данным третьих сторон, при условии обеспечения защиты персональных данных, в т. ч. в качестве одного из решений возможно было бы рассмотреть введение регулируемого института дата-посредников.

**При получении данных РКП при анализе/ведении регистров в России на национальном уровне необходимо:**

1. Пересмотр подходов к ведению регистров в целях повышения качества и доступности источников достоверной научной информации о популяции больных, о назначаемой и применяемой терапии, об исходах лечения и т. д.
2. Разработка и внедрение единого регистра по всем нозологиям, включая порядок межведомственного взаимодействия с целью ведения и обработки данных такого регистра, а также возможность предоставления ограниченного доступа для формирования данных РКП со стороны медицинского и научного сообщества, некоммерческих и коммерческих организаций.
3. Установка обязательности использования регистров в клинической практике, а также в рамках оценки технологий здравоохранения.
4. В рамках постановления Правительства РФ «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения», целесообразно предусмотреть порядок сбора, хранения и доступа к данным РКП, а также организацию системы доступа к данным РКП (а не к отдельным его подсистемам) медицинским специалистам, экспертам, учёным, негосударственным и коммерческим компаниям (IT-сектору, фармацевтической индустрии, производителям медицинского и диагностического оборудования) путём проработки отдельного механизма, предоставляющего такой доступ, и обеспечивающего эффективную защиту персональных данных.

**В отношении совершенствования защиты и обработки персональных данных необходимо:**

1. Внести в статью 2 Закона № 152-ФЗ определение термина «анонимизация персональных данных» и «анонимизированные данные», разделить понятия «анонимизация» и «обезличивание». Возможный подход: «анонимизация персональных данных» — способ обработки данных, результатом которого является агрегирование данных, исключающее их соотнесение с прямо или косвенно определёнными или определяемыми физическими лицами, «анонимизированные данные» — данные, полученные в результате анонимизации персональных данных.

2. Добавить в пункт 2 статьи 1 Закона №152-ФЗ прямое исключение действия Закона №152-ФЗ в отношении анонимизированных данных. Возможный подход: «Действие настоящего Федерального закона не распространяется на отношения, возникающие при обработке анонимизированных данных или данных, полученных в результате анонимизации».
3. Упростить доступ к информационным системам в сфере здравоохранения для операторов, не являющихся медицинскими или фармацевтическими организациями, но ведущих разработку и поставку лекарственных препаратов и медицинских изделий (оборудования), научные и клинические исследования в сфере медицины и фармакологии.
4. Внести Закон №152-ФЗ конкретный порядок обезличивания персональных данных о состоянии здоровья и составляющих врачебную тайну, предусматривающее указание категорий сведений, подлежащих обязательному обезличиванию, позволяющий без ограничений использовать полученные данные операторами в статистических, научных и исследовательских целях, в том числе в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.
5. Внести в Закон №152-ФЗ конкретный порядок обезличивания персональных данных о состоянии здоровья и составляющих врачебную тайну, предусматривающее указание категорий сведений, подлежащих обязательному обезличиванию, позволяющий без ограничений использовать полученные данные операторами в статистических, научных и исследовательских целях, в том числе в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.
6. Расширить круг возможностей обработки персональных данных специальной категории без получения согласия субъекта (п. 2 ст. 10 Закона №152-ФЗ), предусмотрев возможность такой обработки операторами, не являющимися медицинскими или фармацевтическими организациями, но ведущих разработку и поставку медицинских препаратов и изделий (оборудования), научные и клинические исследования в сфере медицины и фармакологии, в статистических, научных и исследовательских целях, в том числе в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.

**В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС необходимо:**

1. Создавать регуляторные требования к проведению исследований в условиях РКП, получению качественных данных, формированию доказательств и их использованию для принятия регуляторных решений.

2. Стандартизировать подходы в отношении внедрения данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, и их использования совместно с результатами клинических исследований для научного обоснования и принятия соответствующих регуляторных решений.
  3. Унифицировать подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, разработав на уровне ЕАЭС дополнительно релевантные руководства, касающиеся использования электронных медицинских записей как источника данных реальной клинической практики, качества и трансформации данных реальной клинической практики, применения принципов биостатистики в исследованиях, проведения исследований на основе данных реальной клинической практики и их дизайнов, использования данных реальной клинической практики для принятия решений в системе здравоохранения.
  4. Необходимо содействие в ускорении принятия международных требований правил надлежащей клинической практики ICH GCP E6 R2. В настоящее время Решение Совета ЕЭК от 3.10.2016 г. N 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» соответствует ICH GCP E6 R1. Изменения соответствующей версии R2 находятся на рассмотрении.
  5. Необходимо разработать регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных/приемлемости источников РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа РКП.
  6. Необходимо разработать специальные подходы в отношении использования данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, при проведении пострегистрационных клинических исследований и/или при организации фармаконадзора.
- Рекомендации для пациентских сообществ:**
1. Принимать непосредственное участие в разработке рекомендаций относительно новых и эффективных методов сбора доказательств из РКП.
- В организации межведомственного и экспертного взаимодействия необходимо:**
1. Создать рабочие группы по решению вышеуказанных вопросов с целью скорейшего внедрения подхода РКП.
  2. Организовать взаимодействие экспертов и экспертных институтов в части гармонизации разрабатываемой методологии РКП с подходами электронного медицинского документооборота, сбора и обработки данных в рамках цифровой трансформации.
- \*\*\*
- Рабочая группа по RWD/RWE в Российской Федерации:**
- Эксперты, выступившие в рамках конференции
  - Ассоциация специалистов в области оценки технологии здравоохранения
  - Ассоциация клинических фармакологов
  - Санкт-Петербургское подразделение международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа (ISPOR)

# Обзор источников данных, используемых в реальных клинических травматолого-ортопедических исследованиях

Золотухина И. Ю. <sup>1</sup>, Касимова А. Р. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> - ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> - ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аннотация

Данные реальной клинической практики (РКП) играют всё более важную роль в травматологии и ортопедии, о чем свидетельствует быстро растущее число публикаций с использованием реестровых, административных и других баз данных. Каждый тип источника РКП имеет свои сильные и слабые стороны, как и каждая конкретная база данных. Перед использованием определённого источника данных РКП исследователь должен понимать преимущества и ограничения каждого. Пристальное внимание к качеству данных и использование соответствующих методов анализа может помочь развеять опасения по поводу достоверности ортопедических исследований с использованием данных РКП. В данной статье описываются основные типы данных РКП, используемые в травматологии и ортопедии, а также приводятся краткие описания.

**Ключевые слова:** базы данных; травматология; ортопедия; данные реальной практики; доказательства основанные на данных реальной клинической практики; RWD; RWE

### Для цитирования:

Золотухина И.Ю., Касимова А.Р. Обзор источников данных, используемых в реальных клинических травматолого-ортопедических исследованиях. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(4):9-14. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-42>

Поступила: 07.12.2023. В доработанном виде: 17.12.2023. Принята к печати: 20.12.2023. Опубликовано: 25.12.2023

# Review of data sources used in real-world traumatology and orthopedic

Inna Y. Zolotukhina <sup>1</sup>, Alina R. Kasimova <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> - ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> - ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Abstract

Real-world data (RWD) play an increasingly important role in traumatology and orthopedics, as evidenced by the rapidly growing number of publications using registry, administrative, and other databases. Each type of RWD source has its own strengths and weaknesses, as does each database. Before using a particular RWD source, a researcher should understand its advantages and limitations. Careful attention to data quality and the use of appropriate analytical methods may help alleviate concerns regarding the validity of orthopedic studies using RWD. This article describes the main types of RWD used in traumatology and orthopedics and provides a brief description of RWD.

**Keywords:** databases; traumatology; orthopedics; real-world data; real-world evidence; RWD; RWE

### For citation:

Zolotukhina IYu, Kasimova AR. Review of data sources used in real-world traumatology and orthopedic research. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(4):9-14. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-42>

Received: 07.12.2023. Revision received: 17.12.2023. Accepted: 20.12.2023. Published: 25.12.2023.

## Введение

Согласно определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. US Food and Drug Ad-

ministration; FDA), реальные клинические данные (англ. real-world data; RWD) в области медицины и здравоохранения «представляют собой данные,

относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, регулярно собираемые из различных источников» [1]. Широкое использование интернета, социальных сетей, носимых и мобильных устройств, реестров заболеваний, электронных медицинских карт, медицинских информационных систем, реестров заболеваний, услуг электронного здравоохранения и других технологических сервисов, а также увеличение ёмкости хранилища данных привели к быстрому накоплению и доступности цифровых данных реальной клинической практики (РКП).

Роль данных РКП продолжает расти во всех областях медицины, травматология и ортопедия не является исключением. Так например, количество исследований которые анализируют ортопедические базы данных, опубликованных в профильных журналах, растёт быстрыми темпами, опережающими рост литературы по ортопедической хирургии в целом [2]. В 2010 г. было опубликовано всего около 50 публикаций, в которых использовались большие базы данных для изучения различных аспектов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭП ТБС), а к 2016 г. их число увеличилось примерно до 200 [3]. Используя опубликованные критерии поиска публикаций в PubMed, можно найти порядка 230 статей в год посвящённых ТЭП ТБС, опубликованных на английском языке. Этот растущий объём литературы является одним из примеров подтверждения того, что доказательства, основанные на данных РКП (*англ.* real-world evidence; RWE), позволяют проводить «уникальный анализ» тенденций в процедурах, безопасности и стоимости.

Очевидно, что использование крупномасштабных наборов данных, национальных реестров и данных, основанных на обратной связи от пациента, имеет ряд преимуществ. Прежде всего, объём информации, понимаемой под «большими данными», означает, что клинические выборки обеспечивают большую статистическую мощь и позволяют использовать надёжные методологические подходы, которые были бы невозможны при небольших когортах, полученных из отдельных клинических и научно-исследовательских центров или врачей.

Доказательства, получаемые при анализе данных РКП, убедительны. Такие данные могут многократно превосходить по уровню доказательности опыт одного врача, исследований с ограниченной выборкой и даже многих метаанализов. RWE должны использоваться при написании руководств и рекомендаций. На передний план сегодня выходят способы накопления данных РКП.

Данные РКП могут поступать из нескольких источников, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Прежде чем приступить к анализу данных, исследователь должен оценить

качество и пригодность данных для использования и понять нюансы вида набора данных, а также детали конкретного набора данных [4].

**Цель данной статьи** — описать типы источников данных реальной клинической практики, используемые в ортопедии, и привести примеры некоторых часто используемых источников ортопедических данных.

Несмотря на то, что этот список не является исчерпывающим перечнем всех источников данных РКП, он предоставляет доказательства полезности этих источников и может служить ориентиром при планировании ортопедических исследований в области реальной клинической практики.

### Типы данных реальной клинической практики, используемые в ортопедических исследованиях

Данные РКП в ортопедических исследованиях отличаются от общемедицинских. Главными отличиями являются частая этапность хирургического лечения, зависимость эффективности выполненного лечения от этапа реабилитации, который может проходить в стороннем медицинском учреждении или проводиться пациентом самостоятельно, а также тем, что функциональный результат лечения, а, следовательно, эффективность во многих случаях невозможно оценить в короткие сроки, что делает необходимым дополнительный сбор информации от пациентов.

Административные данные включают в себя данные о претензиях страховых компаний, связанные с оказанием медицинской помощи, и могут включать связанные или несвязанные данные из других источников, таких как электронные истории болезни, данные реестров или клинические данные конкретного пациента. Административные базы данных могут включать многочисленную и разнообразную информацию включающую в себя эпидемиологию заболеваний, применяемые методы лечения, пострегистрационные исследования эффективности и безопасности. Эта информация может помочь лучше понимать тенденции заболеваемости и модели лечения пациентов. Они также могут быть использованы для оценки качества медицинской помощи, бремени болезней и исследований затрат. Большой размер популяции делает их идеальными для исследования редких заболеваний [5]. Следует учитывать, что административные данные собираются в основном для финансового регулирования, поэтому не содержат объёмных медицинских данных и всегда носят ретроспективный характер, то есть анализируются законченные медицинские случаи [6]. Основные источники данных представлены в табл. 1.

**Данные страховых компаний.** Страховые компании являясь плательщиками, заинтересованы,

в основном, в выполнении определённого объёма обоснованных диагностических и лечебных мероприятий. Данные, которые собирают страховые компании содержат негативные исходы и ошибки оказания медицинской помощи. Таким образом, данные, полученные от страховых компаний пригодны для анализа эффективности существующих рекомендаций по лечению различных нозологий, а также для проведения клинико-экономического анализа «затраты-эффективность». Данными, полученными от страховых компаний, удобно дополнять клинические данные (о методах лечения и эффективности) из других источников, для формирования более объёмных баз данных.

**Электронные медицинские карты (ЭМК)** используются в основном в клинических исследованиях, для облегчения заполнения первичной документации. В связи с этим, информация, получаемая из ЭМК, может быть очень однообразной, накапливать системные ошибки медицинского персонала или медицинского учреждения, и приводить к искажению истинной распространённости заболеваний и методов лечения.

ЭМК изначально предназначены для формирования баз данных пригодных к дальнейшей статистической обработке и удобны для анализа, но содержат ограниченный набор данных, предписанных протоколом исследования.

**Электронные истории болезни** изначально созданы не для сбора медицинской информации, а для фиксирования непосредственного оказания медицинской помощи. Также как и ЭМК, электронные истории болезни могут аккумулировать системные ошибки медицинского персонала, но, с другой стороны, электронные истории болезни содержат объёмную медицинскую информацию, позволяющую оценить удельный вес различных факторов, влияющих на исход заболевания. Данные историй болезни может быть сложно использовать в исследовательских целях, ввиду их неоднородности на до аналитическом этапе.

**Локальные регистры** обычно ведутся одним медицинским учреждением или медицинскими учреждениями одного региона. Информация, содержащаяся в регистрах часто ограничена узким набором данных, характеризующих определённое течение заболевания, и не позволяет делать выводы о влиянии всех факторов лечения на исход. Наполняемость регистров часто неравномерная, при неправильно выбранных методах ведения регистров, данные могут быть не подходящими для дальнейшего исследования.

Небольшой размер регистра и различная продолжительность наблюдения за пациентами также ограничивают полезность данных регистра. Могут возникнуть опасения по поводу сделанных выводов, если методы выборки для конкретного

регистра ограничивают охват по географическому региону, условиям оказания медицинской помощи (например, включение только госпитального этапа) или другим не валидным характеристикам [7].

**Реестры пациентов** используют методы наблюдательных исследований для сбора стандартизированных демографических, клинических и других данных в популяциях, обычно определяемых диагнозом или методом лечения (использованием лекарственного препарата, устройства или другого лечения), но при этом без ограничений по географическому региону [7]. Реестры полезны для исследований эпидемиологии, анализа применяемых методов, лонгитюдных (продольных) исследований и исследований организации оказания медицинской помощи. Они могут помочь определить клиническую эффективность, экономичность и сравнительную эффективность, а также пострегистрационную безопасность лечения [8]. Реестры предлагают более глубокие клинические данные и представление о более широких популяциях, чем те, которые включены в клинические исследования и локальные регистры, и они предоставляют возможность для долгосрочного наблюдения. Они также полезны в ситуациях, когда рандомизация или ослепление являются либо сложными, либо неэтичными [7, 8]. Реестры также могут быть источником данных об исходах, сообщаемых пациентами (*англ.* patient-reported outcomes; PRO) [11], однако необходимо предпринять меры по разработке и внедрению стандартизированных методов внесения результатов PRO в ортопедические базы данных.

**Национальные системы надзора за нежелательными явлениями.** Системы надзора, такие как система регистрации нежелательных побочных реакций Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Россия) или Национальный координационный центр технологий оценки медицинских технологий (США), могут обеспечить своевременное и точное обнаружение сигналов безопасности для лекарственных средств и медицинских изделий. Несмотря на то, что они, как правило, фиксируют только зарегистрированные, заявленные случаи, они предоставляют данные о больших группах населения, которые могут быть использованы для обнаружения сигналов безопасности и других целей в национальном масштабе.

**Данные от пациентов.** Как уже говорилось, для оценки эффективности ортопедического лечения необходимо знать отдалённые результаты лечения, а одним из ключевых аспектов эффективности ортопедического лечения является удовлетворённость пациента функцией и купирование болевого синдрома. Именно эти факты диктуют необходимость коммуникации с пациентами после завершения очередного этапа лечения. Для сбора информации от пациентов травматолого-ортопедического

профиля могут использоваться голосовое анкетирование по телефону, заполнение анкет и форм обратной связи в сети Интернет, переписка в различных мессенджерах или по почте.

Для возможности анализа полученной от пациента информации необходимо её стандартизировать и клинически интерпретировать. Так как пациент может иметь завышенные ожидания от планируемой процедуры, полученный результат его может не удовлетворять, невзирая на хороший клинический эффект. Для снижения количества ошибок и получения более «чистых» данных необходимо ограничивать количество вариантов ответов при прямом анкетировании пациентов.

**Связанные или обогащённые наборы данных.**

Когда 2 или более источников данных содержат информацию об одних и тех же пациентах или событиях, они могут быть связаны друг с другом, чтобы сформировать обогащённый набор данных, который обеспечивает больший объём информации и полезность для исследователя. Таким образом, данные, собранные в одной базе, могут дополнять собранные в другой. Надлежащая связь даёт возможность получить новые идеи и проверить полученные результаты. Установление связей между данными, позволяет более точно определить исследуемые популяции и улучшить охват влияющих факторов и исходов лечения [9].

**Таблица 1. Преимущества и недостатки различных источников данных**

Источник данных	Преимущества	Недостатки
Данные страховых компаний	Содержат информацию о возмещении затрат на медицинские случаи	Недостаточно данных для анализа влияния факторов на исход
Электронные медицинские карты	Позволяют анализировать влияние заранее выбранных данных на исход	Часто пациенты отбираются по строгим критериям включения/невключения, что не позволяет экстраполировать полученные данные на общую популяцию
Электронные истории болезни	Позволяют анализировать влияние большого количества данных на исход	Отражает реальную клиническую практику в одном медицинском учреждении, что не позволяет экстраполировать полученные данные на общую популяцию
Локальные регистры	Позволяют анализировать влияние заранее выбранных данных на исход	Выборка ограничена по территориальному признаку, что не позволяет экстраполировать полученные данные на общую популяцию
Реестры	Используются методы наблюдательных исследований для накопления «чистой» информации	Отсутствие контроля за наполняемостью реестров приводит к искажению эпидемиологических данных
Национальные системы надзора за нежелательными явлениями	Позволяют анализировать сигналы безопасности	Фиксируют только зарегистрированные или заявленные случаи, таким образом не отражают истинную частоту осложнений применения медицинской технологии
Анкетирование пациентов	Позволяет оценить отдалённые результаты	Представляемая информация зависит от ожиданий пациента и носит субъективный характер
Связанные наборы данных	Позволяет создавать базы данных, охватывающие различные аспекты лечения	Аккумулирует недостатки отдельных методов. Объединение данных может сопровождаться техническими ошибками

**Качество получаемых данных**

Наиболее важной ценностью данных РКП, особенно с клинической точки зрения, является способность учитывать факторы на уровне пациента, больницы и системы здравоохранения, которые в противном случае могли бы исказить результаты проспективного исследования.

У каждого набора данных есть сильные и слабые стороны, которые влияют на качество, что, в свою очередь, влияет на достоверность получаемых результатов и доверие к ним [10]. Тщательное рассмотрение уникальных аспектов каждого источ-

ника данных в соответствии с конкретным исследовательским вопросом должно быть первым этапом планирования исследования. Целесообразность использования, включая методологию и изучаемые популяции, понимание того, как переменные определяются в конкретной базе данных, что особенно важно на этапе планирования.

При анализе или оценке результатов исследования базы данных, всегда следует учитывать нюансы источника данных. Доступность данных является важным фактором, но недоступность информации ввиду ограничений не должны приводить к сниже-

нию качества исследования. Должная осмотрительность при определении наиболее подходящей базы данных (баз данных) для анализа может помочь предотвратить проблемы с качеством на протяжении всего процесса исследования. При подборе оптимальной базы данных для проверки уже разработанных гипотез следует учитывать структуру используемого набора данных. Подмножество данных, отобранных авторами, должно соответствовать популяции, на лечение которой направлено исследование (то есть быть репрезентативными).

Отсутствующие данные накладывают ограничения на все виды исследований, от проспективных рандомизированных исследований до ретроспективных работ в отдельных центрах. Это характерно не только для исследований, проводимых с использованием «больших данных», но может легко исказить результаты исследований РКП, особенно если пациенты с отсутствующими данными каким-то образом отличаются от популяции, которая имеет точную информацию по всем рассматриваемым переменным.

### Заключение

Разнообразие источников данных РКП для травматолого-ортопедических исследований растёт, как и количество примеров их использования в современной опубликованной литературе. Каждый тип источника RWD имеет свои сильные и слабые стороны, как и каждая конкретная база данных. Многие терапевтические области извлекли выгоду из использования данных РКП для исследовательских, регуляторных и других целей. Таким образом можно установить истинную распространённость

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Участие автора.** Золотухина И.Ю. — написание текста; Касимова А.Р. — редактирование, оформление статьи.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Золотухина Инна Юрьевна** — Врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №16, научный сотрудник научного отделения хирургии кисти с микрохирургической техникой ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: zolotuhinai@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6278-7783>

РИНЦ SPIN-код: 3131-4385

различных состояний по обращаемости за медицинской помощью и доступность различных методов лечения. Прежде чем выбирать источники данных RWE для использования, следует чётко сформулировать цель их использования и внимательно изучить нюансы ортопедических баз данных.

Во многих отношениях каждый из источников данных можно рассматривать как ценное дополнение к обобщённым «большим данным» в ортопедической хирургии. Но, как и в случае с большинством идей в науке и медицине, многочисленные преимущества, связанные с «большими данными», также имеют свою цену, и существует множество потенциальных ловушек, о которых исследователи должны знать. Статистические результаты (даже полученные с применением валидных методов на репрезентативных выборках) не всегда равнозначны клинически достоверным результатам, особенно когда исследование имеет исследовательский уклон. Следует также понимать, что несмотря на то, что они широко используются в исследованиях, связанных с медицинскими и хирургическими дисциплинами, популярные источники данных, изначально не предназначены для проведения исследований.

Доказательства, полученные на основе анализа данных РКП, должны подвергаться тщательной проверке, в том числе в проспективных контролируемых исследованиях. Часто аналитический этап РКП является частью планирования клинических исследований. Пристальное внимание к качеству данных и использование соответствующих методов анализа может помочь повысить достоверность ортопедических исследований с использованием данных реальной клинической практики.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

**Participation of author.** Zolotukhina IU — text writing; Kasimova AR — editing, article design.

### ABOUT THE AUTHORS

**Inna U. Zolotukhina** — Orthopedic surgeon of the traumatological and orthopedic department No. 16, researcher at the scientific department of Hand Surgery with microsurgical equipment Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

*Corresponding author*

e-mail: zolotuhinai@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6278-7783>

RSCI SPIN-code: 3131-4385

**Касимова Алина Рашидовна** — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; врач-клинический фармаколог ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**e-mail:** [kasi-alina@yandex.ru](mailto:kasi-alina@yandex.ru)

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

РИНЦ SPIN-код: 3131-4385

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

**e-mail:** [kasi-alina@yandex.ru](mailto:kasi-alina@yandex.ru)

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

RSCI SPIN-code: 3131-4385

### Литература/References

1. Real-World Evidence. FDA. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> (2023).
2. Karlson NW, Nezwik TA, Menendez ME, Tybor D, Salzler MJ. Increased Utilization of American Administrative Databases and Large-scale Clinical Registries in Orthopaedic Research, 1996 to 2016. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018 Nov 16;2(11):e076. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-18-00076.
3. Bedard NA, Pugely AJ, McHugh MA, Lux NR, Bozic KJ, Callaghan JJ. Big Data and Total Hip Arthroplasty: How Do Large Databases Compare? *J Arthroplasty.* 2018 Jan;33(1):41-45.e3. doi: 10.1016/j.arth.2017.09.003.
4. Ritchey ME, Girman CJ. Evaluating the Feasibility of Electronic Health Records and Claims Data Sources for Specific Research Purposes. *Ther Innov Regul Sci.* 2020 Nov;54(6):1296-1302. doi: 10.1007/s43441-020-00139-x.
5. Martin GS. The essential nature of healthcare databases in critical care medicine. *Crit Care.* 2008;12(5):176. doi: 10.1186/cc6993.
6. Касимова А.Р., Колбин А.С. Рынок доказательств, основанных на данных реальной клинической практики: ключевые игроки и основные сегменты. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(1):40-43. [Kasimova AR, Kolbin AS. Real-world evidence market: key players and key segments. *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(1):40-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-11>.
7. Pugely AJ, Martin CT, Harwood J, Ong KL, Bozic KJ, Callaghan JJ. Database and Registry Research in Orthopaedic Surgery: Part I: Claims-Based Data. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Aug 5;97(15):1278-87. doi: 10.2106/JBJS.N.01260.
8. Pugely AJ, Martin CT, Harwood J, Ong KL, Bozic KJ, Callaghan JJ. Database and Registry Research in Orthopaedic Surgery: Part 2: Clinical Registry Data. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Nov 4;97(21):1799-808. doi: 10.2106/JBJS.O.00134.
9. Pratt NL, Mack CD, Meyer AM, Davis KJ, Hammill BG, Hampp C, Setoguchi S, Raman SR, Chun DS, Stürmer T, Lund JL. Data linkage in pharmacoepidemiology: A call for rigorous evaluation and reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Jan;29(1):9-17. doi: 10.1002/pds.4924.
10. Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceut Med.* 2023 Jan;37(1):25-36. doi: 10.1007/s40290-022-00456-6.
11. Мухина С.М., Орлова Е.В. Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(2):1-7. [Mukhina SM, Orlova EV. Patient-reported outcomes: an overview of applications. *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(2):1-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-12>. 

# Перспективы использования аллостерических препаратов в реальной клинической практике

Свечкарева И. Р. <sup>1</sup>, Колбин А. С. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> – Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аннотация

В то время как стало известно о клинической обоснованности использования аллостерической регуляции, учёные работают над открытием новых методов разработки аллостерических препаратов, которые могут модулировать функции ферментов, в зависимости от необходимого терапевтического эффекта, обладая более широким профилем безопасности по сравнению с альтернативными лекарственными средствами. Аллостерические модуляторы вызывают всё больший интерес в медицине, часть из них уже используется в клинике, а часть может быть потенциально использована в условиях реальной клинической практики. В данной статье обобщены текущие знания об аллостерической модуляции рецепторов и их клинических перспективах.

**Ключевые слова:** аллостерическая модуляция; малые молекулы; аллостерические препараты; реальная клиническая практика; отрицательные аллостерические модуляторы; положительные аллостерические модуляторы

### Для цитирования:

Свечкарева И.Р., Колбин А.С. Перспективы использования аллостерических препаратов в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(4):15-21. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-43>

Поступила: 08.12.2023. В доработанном виде: 18.12.2023. Принята к печати: 20.12.2023. Опубликовано: 25.12.2023

# Prospects for the use of allosteric drugs in real-world clinical practice

Izabella R. Svechkareva <sup>1</sup>, Alexey S. Kolbin <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> – FSBEI HE First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> – Medical Faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

## Abstract

While the clinical validity of the use of allosteric regulation is known, scientists are working on the discovery of new methods for the development of allosteric drugs that can modulate the functions of enzymes, depending on the desired therapeutic effect, and have a broader safety profile compared with alternative drugs. Allosteric modulators are of increasing interest in medicine, some of which are already used in the clinic and some can potentially be used in real-world clinical practice. This article summarizes the current knowledge about allosteric modulation of receptors and their clinical prospects.

**Keywords:** allosteric modulation; small molecules; allosteric drugs; real-world clinical practice; positive allosteric modulator; negative allosteric modulator; PAM; NAM

### For citations:

Svechkareva IR, Kolbin AS. Prospects for the use of allosteric drugs in real-world clinical practice. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(4):15-21. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-43>

Received: 08.12.2023. Revision received: 18.12.2023. Accepted: 20.12.2023. Published: 25.12.2023.

## Актуальность

Одним из видов регуляции работы ферментов наряду с фосфорилированием и дефосфорилированием, белок-белковыми взаимодействиями и ограниченным протеолизом является аллостерическая регуляция. Аллостерические ферменты наряду с активным (ортостерическим) сайтом содержат дополнительный (аллостерический) сайт, связывание

с которым вызывает конфигурационные изменения активного центра, сопровождающиеся определённым эффектом. Этот тип регуляции может быть как активирующим, так и ингибирующим. Большинство подобных ферментов, являющихся ферментами метаболических путей синтеза или деградации клеточных молекул.

При аллостерическом ингибировании связывание молекулы с аллостерическим сайтом вызывает изменение формы, которое снижает сродство фермента к субстрату. Часто аллостерический ингибитор является продуктом фермента или ферментного пути, что позволяет ферментным продуктам ограничивать собственное производство — механизм отрицательной обратной связи [1].

В свою очередь аллостерический активатор вызывает конформационное изменение, которое увеличивает сродство фермента к субстрату (рис. 1). Аллостерическая активация резко увеличивает скорость реакции, что представлено S-образной реакцией скорость-субстрат.

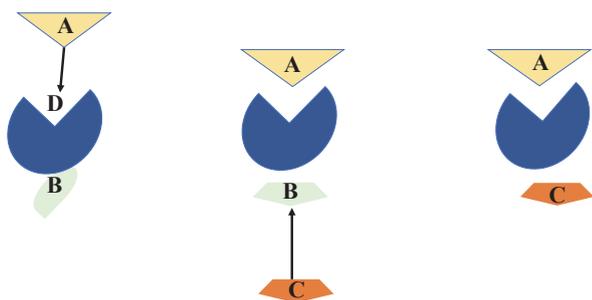


Рис. 1. Конформационное изменение ортостерического сайта путём связывания аллостерического модулятора

Примечания: A — положительный аллостерический модулятор; B — ортостерический сайт; C — ортостерический лиганд; D — аллостерический центр.

Аллостерические препараты представляют собой группу веществ, которые связываются с рецептором, изменяя реакцию этого рецептора на стимулы. За последнее десятилетие лекарственные препараты (ЛП), которые связываются с аллостерическими сайтами ферментов, являются перспективным направлением в разработке малых молекул. Данные ЛП открывают новые возможности для борьбы с различными заболеваниями, которые до недавнего времени считали «неизлечимыми».

В отличие от большинства известных ортостерических препаратов, которые связываются с эндогенным ортостерическим или активным сайтом целевого белка, аллостерические препараты избирательно связываются и модулируют функцию фермента в отдалённом от активного центра участке на поверхности белка. Этот уникальный механизм позволяет точно и селективно контролировать активность того или иного фермента, обеспечивая потенциальные преимущества по сравнению с применяемыми в практике малыми молекулами. Совершенствование информационных технологий и вычислительных моделей позволяет открывать новые, до настоящего времени неизвестные, участки аллостерического регулирования ферментов на основе 3D-моделирования белковых структур. Разрабатываемые аллостерические препараты в перспективе обещают быть более безопасными, более эффективными и приводить к лучшим клиническим исходам в терапии определённых заболеваний [1].

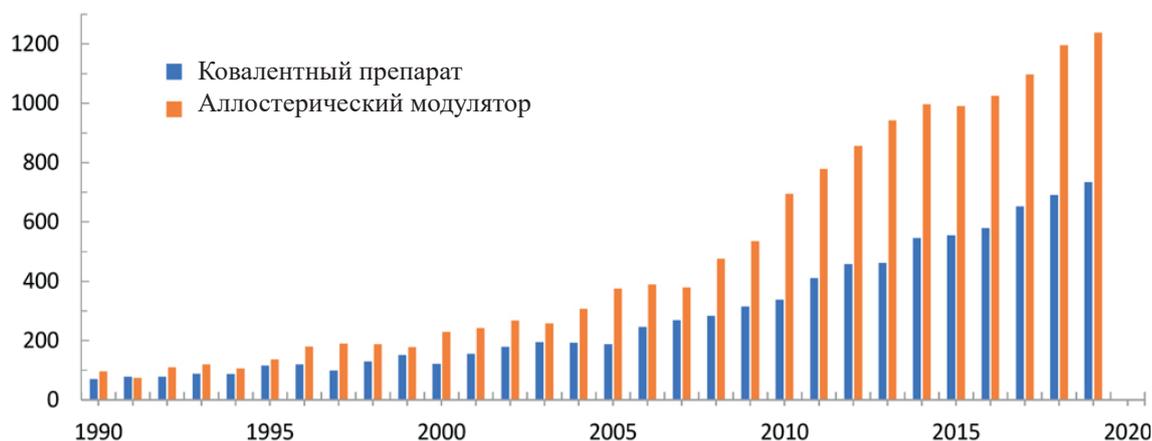


Рис. 2. Количество публикаций, полученных в результате поиска терминов «Ковалентный препарат» и «Аллостерический модулятор» в SciFinder® [1]

В последние годы развитие аллостерических модуляторов значительно возросло (рис. 1). Существуют работы, посвящённые не только внедрению аллостерических препаратов в клиническую практику, но и исследованиям способов улучшения фармакодинамических механизмов посредством создания ковалентной аллостерической модуляции.

Ковалентные препараты необратимо связываются с рецептором, опосредуя ряд преимуществ подобных аллостерических препаратов. Большинство аллостерических модуляторов были случайно обнаружены в экспериментах по высокопроизводительному скринингу (*англ.* High-throughput Screening; HTS). Несмотря на развитие вычислительных под-

ходов к прогнозированию аллостерических взаимодействий и мониторингу потенциальных аллостерических модуляторов в последние годы, всё ещё существуют ограничения, связанные с разработкой и открытием аллостерических модуляторов.

Одним из главных преимуществ аллостерических препаратов является их способность точно регулировать функцию ферментов. В то время как ортостерические препараты конкурируют с естественным субстратом, связывание с аллостерическим сайтом может ингибировать активность целевого белка неконкурентным образом, но в зависимости от терапевтической цели оно также может усилить функцию белка, не мешая связыванию эндогенного субстрата. Неконкурентная регуляция ферментативной функции обеспечивает больший контроль над такими процессами как взаимодействие с другими биологическими веществами.

Кроме того, по сравнению с ортостерическими препаратами, аллостерические препараты могут проявлять более высокую степень селективности, потому что аллостерические участки довольно уникальны, тем самым минимизируется потенциал нецелевых эффектов и снижается риск нежелательных лекарственных реакций, обеспечивая более целенаправленный и персонализированный подход к лечению.

Во многих случаях аллостерическое связывание является единственным способом воздействия на активность ферментов, которые характеризуются большими, сложными структурами или функция-

ми, в которые трудно вмешиваться с помощью традиционных механизмов действия ЛП.

Аллостерические препараты эффективны против мутаций, возникающих в ответ на терапию ортостерическими препаратами онкологических и инфекционных заболеваний. В данной ситуации аллостерические и ортостерические препараты могут быть даны в комбинации. Таким образом, воздействуя на разные участки связывания, ни одна мутация не обеспечит устойчивость к обоим методам лечения, тем самым предотвращая прогрессирование заболевания через развитие резистентности.

### Аллостерические модуляторы: новое поколение лекарственных препаратов

Доступные в настоящее время аллостерические препараты разделяют на две категории:

1. положительные аллостерические модуляторы (англ. Positive Allosteric Modulator; PAM)
2. отрицательные аллостерические модуляторы (англ. Negative Allosteric Modulator; NAM).

Применяемые PAM и NAM способны изменять способность эндогенного субстрата связываться с активным сайтом посредством аллостерической активации или ингибирования соответственно (см. рис. 3). PAM увеличивают аффинность лиганда к рецептору и увеличение его способности активировать рецептор, в свою очередь NAM снижают аффинность лиганда, тем самым ингибируя ту или иную функцию рецептора.



Рис. 3. Аллостерическая регуляция ферментативной активности

В то время как аллостерическая активация или ингибирование обеспечивает клинически значимые конформационные изменения патологических белков, необходимы новые способы развития аллостерической терапии в связи со сложностью строения белковой молекулы. В настоящее время ведутся работы по созданию новых аллостерических препаратов, которые позволяют точно настроить активность белка, модулируя их специфические связанные с заболеванием конформации или взаимодействия при сохранении нормальных физиологических функций организма.

Помимо активации и ингибирования, это следующее поколение аллостерических модуляторов обеспечивает стабилизацию, дестабилизацию и деградацию белка. Этот уровень контроля создаёт новые терапевтические возможности с потенциалом для достижения большей эффективности.

### Перспективы применения в реальной клинической практике

Различные эффекты аллостерических препаратов могут найти клиническое применение для лечения мужского и женского бесплодия, а также различных эндокринных патологий.

Гонадотропные гормоны регулируют репродуктивную функцию, связываясь с рецепторами, связанными с G-белком: рецепторы фолликул-стимулирующего гормона (*англ.* Follicle-stimulating Hormone Receptor; FSHR) и рецептор лютеонизирующего гормона/хориогонадотропина (*англ.* Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor; LHCGR). Они активируют несколько клеточно-специфических сигнальных путей, состоящих из внутриклеточных реакций, зависящих от лиганда. Сигнальные каскады могут быть модулированы синтетическими соединениями, которые связывают аллостерические сайты FSHR и LHCGR, или взаимодействием мембранных рецепторов. Несмотря на связывание гормона с ортостерическим сайтом, аллостерические лиганды могут изменить внутриклеточный сигнальный путь [3].

В контексте фертильности человека аллостерические препараты имеют период полураспада дольше, чем гормоны, тем самым отсутствует необходимость множественных инъекций, а также снижая риск синдрома гиперстимуляции яичников, который возникает при лечении хорионическим гонадотропином человека.

Аллостерические модуляторы могут использоваться и в контексте других патологических состояний, таких как синдром поликистозных яичников. Наличие аллостерических соединений, активных в FSHR и LHCGR, может модулировать активность гонадотропинов, потенциально уменьшая симптомы синдрома поликистозных яичников. Пациенты

с синдромом поликистозных яичников были предложены в качестве потенциальной целевой популяции для использования перорального аллостерического агониста TOP5300 [2]. Авторы продемонстрировали *in vitro*, что TOP5300 более эффективен, чем рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, в индуцировании выработки эстрадиола у женщин с синдромом поликистозных яичников, что свидетельствует о специфическом воздействии на данную группу пациентов. Аналогичные соединения могут участвовать в превращении андрогенов в эстрогены, устраняя гиперандрогенные эффекты, которые развиваются у данных пациентов. Аллостерические соединения могут использоваться для лечения бесплодия, так как возможно создание пролонгированных пероральных ЛП и отсутствия необходимости ежедневных инъекций [3].

Цинакальцет, первый аллостерический препарат, действующий на G-белок-сопряжённый рецептор (*англ.* G Protein-Coupled Receptor; GPCR), одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* The Food and Drug Administration; FDA), действует как РАМ, обладает кальциймиметическим действием, непосредственно снижающим уровень паратгормона, повышая чувствительность рецептора к внеклеточному кальцию. Два других РАМ, эвокальцет и этелькальцетид прошли клинические исследования для лечения вторичного гиперпаратиреоза и семейной гипокальциурической гиперкальциемии I типа [3].

Рандомизированные контролируемые исследования на взрослых и детях продемонстрировали эффективное снижение паратиреоидного гормона кальцимиметиками вместе со снижением уровня кальция и фосфатов в сыворотке крови при использовании в комбинации с низкими дозами витамина D, в то время как терапия только ЛП витамина D увеличивала уровень кальция и фосфатов в сыворотке крови. Цинакальцет и этелкальцетид улучшают процессы остеогенеза, оказывая прямое анаболическое действие на костную ткань. Данные ЛП снижают количество частиц кальципротеина в сыворотке крови, которые участвуют в патогенезе формирования эндотелиальной дисфункции, атерогенеза и кальцификации сосудов. Клинические исследования на взрослых предполагают умеренное замедление прогрессирования сердечно-сосудистой кальцификации при применении цинакальцета [5]. В результате были сделаны выводы, что аллостерические модуляторы, которые специфически повышают чувствительность кальций-чувствительного рецептора, называемые кальцимиметиками, используемые в сочетании с активными метаболитами витамина D у взрослых пациентов на диализе, приводят к стойкому снижению уровня паратирео-

идного гормона без повышенного уровня продукта кальция и фосфора. Если уровень кальция или фосфора в плазме высок при наличии повышенного уровня паратиреоидного гормона, кальцимитетрики могут стать ЛП первого выбора [5]. У детей, находящихся на диализе, с персистирующим и тяжёлым гиперпаратиреозом при высоком уровне кальция, несмотря на традиционное лечение, включая активный витамин D, следует рассмотреть назначение цинокальцета, но с осторожностью ввиду недостаточных данных применения ЛП среди педиатрических пациентов [6].

С развитием нового поколения аллостерических препаратов возможно создание эффективных средств терапии болезни Паркинсона. Генетическая мутация лизосомального фермента глюкоцереброзидазы (*англ.* Glucocerebrosidase; GBA) является наиболее важным генетическим фактором риска развития данной патологии и затрагивает примерно 15 % пациентов [4]. Мутация вызывает дисфункциональные неправильные конформационные изменения GBA и последующее накопление  $\alpha$ -синуклеина и последующую гибель нейронов.

В доклинических исследованиях аллостерический модулятор GT-02287, который в настоящее время разрабатывается Gain Therapeutics, предотвращает неправильную упаковку белка GBA, позволяя ферменту функционировать должным образом и восстанавливать функционирование лизосом, предотвращая агрегацию  $\alpha$ -синуклеинов и гибель нейронных клеток. Этот пример демонстрирует, как следующее поколение аллостерических модуляторов может обеспечить эффективное лечение не только болезни Паркинсона, но и других нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся дисфункцией GBA или накоплением  $\alpha$ -синуклеина [4].

Gain Therapeutics разрабатывает низкомолекулярные структурно-направленные аллостерические регуляторы (*англ.* Structurally Targeted Allosteric Regulators; STAR), которые стабилизируют GCase, избегая его деградации, одновременно способствуя его сборке и транспортировке в лизосомы, обладая высокой биодоступностью при пероральном приёме и проникающие через гематоэнцефалический барьер. Повышение активности лизосомальной GCase с помощью GT-02287 защищает от ключевых патофизиологических механизмов развития болезни Паркинсона, включая патологию нейронов и лизосом, а также нарушение двигательных функций. Таким образом, STAR-терапия представляет собой новый фармакологический способ для лечения болезни Паркинсона, требующий дальнейшего изучения в клинической практике [7].

В результате изучения структуры рецептора фактора роста фибробластов и поиска возможных молекул, блокирующих его вне активного центра,

был создан новый аллостерический ингибитор алофаниб (аллостерический ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2)). На основании данных доклинических исследований эффективности предполагается применение алофаниба для лечения онкологических заболеваний. Это первый из класса аллостерический ингибитор рецептора FGFR2, который отличается высокой избирательностью к опухолевым клеткам.

В экспериментальных исследованиях по изучению фармакологической активности ЛП показано, что он избирательно блокирует специфические участки рецептора FGFR2, подавляя рост злокачественных опухолей [9].

### Значение машинного обучения

Несмотря на огромный потенциал, разработка аллостерических препаратов представляет собой несколько проблем. Выявление подходящих аллостерических участков в белках-мишенях и проектирование молекул, которые могут связываться с этими сайтами с высоким сродством и селективностью, остаётся сложной задачей. Тем не менее, достижения в вычислительном моделировании 3D-конформаций белка, основанные на фундаментальных физических моделях, могут выявить лекарственные аллостерические сайты, которые ранее не были известны. Те же методы в сочетании с машинным обучением и другими методами интеллектуальных технологий позволяют исследователям проверять огромные коллекции виртуальных соединений, что позволяет обнаружить и оптимизировать аллостерические препараты [4].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в данной области с начала тысячелетия, выявление аллостерических препаратов для терапевтических мишеней и выяснение аллостерических механизмов все еще представляют собой существенные проблемы. Эти проблемы вытекают из трудностей в идентификации аллостерических сайтов и мутаций, оценке аллостерических взаимодействий белка-модулятора, скрининга аллостерических модуляторов и выяснения аллостерических механизмов в биологических системах. Для решения этих проблем за последнее десятилетие разработана панель аллостерических услуг для конкретных аллостерических приложений, включая создание Allosteric Database с целью предоставления всеобъемлющей аллостерической информации, такой как аллостерические белки, модуляторы, сайты, пути и т. д., построение эталона ASBench высококачественных аллостерических сайтов для разработки вычислительных методов прогнозирования аллостерических участков, разработка Allosite и AllositePro для прогнозирования местоположения аллостерических участков в белках, разработка оценочной функции

AlloScore для оценки взаимодействия аллостерического белка и модулятора, разработка аллостерома для эволюционного анализа аллостерических сайтов/модуляторов запроса в протеоме человека, разработка AlloDriver для прогнозирования аллостерического мутагенеза и разработка AlloFinder для виртуального скрининга аллостерических модуляторов и исследования аллостерических механизмов. Ожидается, что эти аллостерические инновации ускорят обнаружение аллостерических препаратов и исследование аллостерических механизмов [12].

Объединив эти передовые разработки, становится возможным идентификация и проектирование малых молекул, которые избирательно связываются с аллостерическими участками, обладающих высоким сродством к рецептору и специфичностью, что в итоге приводит к разработке инновационных и эффективных аллостерических препаратов для лечения сложных заболеваний.

### Заключение

Аллостерическая регуляция имеет ряд преимуществ, связанных с особенностями расположения сайта и функционального значения. Родственные рецепторы имеют схожие ортостерические центры, в отличие от аллостерических. Это объясняет перспективность аллостерических препаратов, так как они очень специфичны и воздействуют на ограниченный набор рецепторов.

Изучение этих новых неклассических аллостерических сайтов расширит разнообразие аллостерического контроля функции ортостерических участков в белках, будь то GPCR или другие рецепторы, ферменты или транспортеры. Кроме того, разработка новых ЛП, нацеленных на эти скрытые аллостерические участки или уже известные ортостерические участки, действующие в качестве аллостерических участков в белковых гомо- или гетероолигомерах, увеличит терапевтический потенциал данной терапии [10].

Наличие лекарственных, топографически различных аллостерических сайтов среди широкого спектра рецепторов предложило новые парадигмы для малых молекул для модуляции функции клеток.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Участие автора.** Свечкарева И.Р. — написание текста; Колбин А.С. — редактирование, оформление статьи.

Кроме того, лиганды, нацеленные на аллостерические участки имеют ряд преимуществ перед соответствующими ортостерическими лигандами с точки зрения селективности [11].

Быстрое увеличение внимания к аллостерическим модуляторам можно объяснить несколькими ключевыми преимуществами, которые имеют такие лиганды по сравнению с ортостерическими лигандами. Во-первых, аллостерические участки демонстрируют большее структурное разнообразие по сравнению с более консервативными ортостерическими участками. Таким образом, это может привести к более высокой степени селективности для тесно связанных белков. Однако существует определённый набор недостатков применения аллостерических лигандов. Высокая специфичность аллостерических участков приводит к их различиям между видами, которые могут помешать оценке фармакологической безопасности ЛП. Аллостерические соединения, как правило, не конкурируют с эндогенным лигандом рецептора. Таким образом, аллостерические модуляторы в итоге могут быть использованы при более низких концентрациях, что приведёт к снижению побочных эффектов. Кроме того, в случае лекарственно-устойчивых мутаций в ортостерическом сайте связывания аллостерические лиганды могут представлять собой многообещающий альтернативный способ воздействия.

Несмотря на перечисленные преимущества проблема обнаружения аллостерических препаратов является весьма актуальным ограничением, поскольку аллостерические участки часто не идентифицируются или не имеют конкретных форматов анализа для скрининга целевых лигандов [11].

По мере развития области аллостерической модуляции различных рецепторов, появляются ключевые принципы и стратегии для разработки лигандов/лекарств для аллостерических участков. Аллостерические лиганды, нацеленные на GPCR, вышли на рынок и, наряду с ингибиторами аллостерической киназы, находятся на различных стадиях клинической разработки для широкого спектра нарушений центральной нервной системы и онкологических заболеваний.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

**Participation of author.** Svechkareva IR — text writing; Kolbin AS — editing, article design.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Свечкарева Изабелла Размиковна** — Ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** Bellaliza@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>

**Колбин Алексей Сергеевич** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**e-mail:** alex.kolbin@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

## Литература/References

1. Bian Y, Jun JJ, Cuyler J, Xie XQ. Covalent allosteric modulation: An emerging strategy for GPCRs drug discovery. *Eur J Med Chem.* 2020 Nov 15;206:112690. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112690.
2. Nataraja S, Yu H, Guner J, Palmer S. Discovery and Preclinical Development of Orally Active Small Molecules that Exhibit Highly Selective Follicle Stimulating Hormone Receptor Agonism. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 14;11:602593. doi: 10.3389/fphar.2020.602593. Erratum in: *Front Pharmacol.* 2021 Mar 31;12:672778.
3. Lazzaretti C, Simoni M, Casarini L, Paradiso E. Allosteric modulation of gonadotropin receptors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 May 25;14:1179079. doi: 10.3389/fendo.2023.1179079.
4. Allosteric drugs: A differentiated small molecule approach: <https://www.drugdiscoverytrends.com/allosteric-drugs-a-differentiated-small-molecule-approach/>
5. Bernardor J, De Mul A, Bacchetta J, Schmitt CP. Impact of Cinacalcet and Etelcalcetide on Bone Mineral and Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Curr Osteoporos Rep.* 2023 Apr;21(2):193-204. doi: 10.1007/s11914-023-00782-x.
6. Capossela L, Ferretti S, D'Alonzo S, et al. Bone Disorders in Pediatric Chronic Kidney Disease: A Literature Review. *Preprints.org*; 2023. DOI: 10.20944/preprints202309.2108.v1.
7. B. Guzman, N. Perez, A. Garcia-Collazo, E. Cubero, X. Barril, M. Bellotto, A. Henriques, L. Rouviere, R. Maj. GT-02287, a brain-penetrant structurally targeted allosteric regulator for glucocerebrosidase show evidence of pharmacological efficacy in conduritol  $\beta$ -epoxide (CBE) models of Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord.* 2022; 37 (suppl 2). <https://www.mdsabstracts.org/abstract/gt-02287-a-brain-penetrant-structurally-targeted-allosteric-regulator-for-glucocerebrosidase-show-evidence-of-pharmacological-efficacy-in-conduritol-beta-epoxide-cbe-models-of-parkinsons-disease>.
8. Kuo CL, Kallemeijn WW, Lelieveld LT, Mirzaian M, Zoutendijk I, Vardi A, Futerman AH, Meijer AH, Spaink HP, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. In vivo inactivation of glycosidases by conduritol B epoxide and cyclophellitol as revealed by activity-based protein profiling. *FEBS J.* 2019 Feb;286(3):584-600. doi: 10.1111/febs.14744.
9. Лапина Н.В., Стосман К.И., Мелихова М.В., Вакуненкова О.А., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Рожко М.А. Доклиническое токсикологическое изучение алофаниба — аллостерического ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 типа. *Злокачественные опухоли.* 2019;9(3):65-70. [Lapina N.V., Stosman K.I., Melikhova M.V., Vakunenkova O.A., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Rozhko M.A. Preclinical toxicology of alofanib, an allosteric inhibitor of fibroblast growth factor receptor 2. *Malignant tumours.* 2019;9(3):65-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3-65-70>.
10. Wenthur CJ, Gentry PR, Mathews TP, Lindsley CW. Drugs for allosteric sites on receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:165-84. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134525.
11. Ni D, Li Y, Qiu Y, Pu J, Lu S, Zhang J. Combining Allosteric and Orthosteric Drugs to Overcome Drug Resistance. *Trends Pharmacol Sci.* 2020 May;41(5):336-348. doi: 10.1016/j.tips.2020.02.001.
12. Lu S, Shen Q, Zhang J. Allosteric Methods and Their Applications: Facilitating the Discovery of Allosteric Drugs and the Investigation of Allosteric Mechanisms. *Acc Chem Res.* 2019 Feb 19;52(2):492-500. doi: 10.1021/acs.accounts.8b00570. 

## ABOUT THE AUTHORS

**Izabella R. Svechkareva** — resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

*Corresponding author*

**e-mail:** Bellaliza@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>

**Alexey S. Kolbin** — Doctor of Medicine, Professor, Head. Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I.P. Pavlov; Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**e-mail:** alex.kolbin@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

RSCI SPIN-code: 7966-0845

# Предлагаемые обновления системы оценки стоимости ICER 2023

Свечкарева И. Р. <sup>1</sup>, Курyleв А. А. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> - ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> - ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аннотация

С 2006 года Институт клинико-экономического анализа (ICER) в США проводит оценку клинико-экономической ценности инновационных медицинских технологий и дает рекомендации по ценообразованию с целью достижения «устойчивого доступа к высокоэффективному лечению для всех пациентов». Разработанная ICER методологическая база направлена на оценку долгосрочной экономической ценности медицинских вмешательств и их доступности в кратчайшие сроки.

**Ключевые слова:** клинические исследования; оценка технологий здравоохранения; ценообразование; демографические категории; сравнительная клиническая эффективность

### Для цитирования:

Свечкарева И.Р., Курyleв А.А. Предлагаемые обновления системы оценки стоимости ICER 2023. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(4):22-28. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-44>

Поступила: 01.12.2023. В доработанном виде: 11.12.2023. Принята к печати: 15.12.2023. Опубликовано: 25.12.2023

# Proposed changes ICER 2023 value assessment framework

Izabella R. Svechkareva <sup>1</sup>, Alexey A. Kurylev <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> - FSBEI HE First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> - FSBI National Research Center of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

## Abstract

Since 2006, the Institute for Clinical and Economic Review (ICER) in the United States has assessed the clinical and economic value of innovative medical technologies and made pricing recommendations with the goal of achieving “sustainable access to highly effective treatments for all patients”. The methodological framework developed by ICER assesses the long-term economic value of health interventions and their availability in the shortest possible time.

**Keywords:** clinical research; health technology assessment; pricing; demographic categories; comparative clinical effectiveness

### For citation:

Svechkareva IR, Kurylev AA. Proposed changes ICER 2023 value assessment framework. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(4):22-28. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-44>

Received: 01.12.2023. Revision received: 11.12.2023. Accepted: 15.12.2023. Published: 25.12.2023.

## Введение

В настоящее время возрастает объём данных для регламентирования принятия решений в области здравоохранения — от решений, принимаемых пациентами и врачами в отношении конкретного пациента, до решений, принимаемых на уровне популяции, с участием профессиональных групп по разработке рекомендаций, сотрудников систем здравоохранения, должностных лиц, ответственных за регулирование и возмещение расходов. Все сотрудники сферы здравоохранения заинтересо-

ваны в качестве и эффективности медицинской помощи, эффективности медицинских вмешательств, улучшении результатов лечения и влиянии на более широкие общественные проблемы, связанные с сокращением затрат на медицинскую помощь и неравенства в её доступности.

Институт клинико-экономического анализа в США (*англ.* Institute for Clinical and Economic Review; ICER) недавно опубликовал обновлённую в 2023 г. систему оценки стоимости.

Цель системы оценки стоимости, предлагаемой ICER — сформировать основу строгих, прозрачных доказательных отчётов, которые в рамках более широкого механизма взаимодействия с заинтересованными сторонами и общественностью помогут Соединённым Штатам развиваться в направлении создания системы здравоохранения, обеспечивающей справедливое ценообразование, справедливый доступ и устойчивую платформу для будущих инноваций в здравоохранении.

Ориентируясь на популяционный уровень, система оценки ICER стремится охватить и отразить опыт и интересы отдельных пациентов. Отразить всё многообразие результатов и учесть интересы пациентов в системе на уровне популяции достаточно сложно, поскольку всегда будет существовать несоответствие между усреднёнными результатами клинических исследований и уникальностью каждого пациента. Одной из важных целей системы оценки ICER является подготовка отчёта, в котором проанализированы данные, включая то, что известно или неизвестно о различиях реакций на терапию у пациентов с разными индивидуальными и клиническими особенностями.

**Цель данной статьи** — обзор и краткое представление предлагаемых обновлений системы оценки стоимости ICER 2023.

### Сравнительная клиническая эффективность: разнообразие участников, вошедших в клинические исследования, анализ субпопуляций

Отчёты ICER будут включать новый подраздел, посвящённый объективной и структурированной оценке репрезентативности популяции. В этом разделе

будет представлена информация о демографическом разнообразии участников клинических исследований, на основании которых проводятся оценки ICER.

ICER предлагает оценивать общий рейтинг разнообразия по следующим демографическим характеристикам:

- раса/этническая принадлежность;
- пол;
- возраст (взрослые в возрасте 65 лет и старше).

Для объективной оценки ICER разработал структуру для определения разнообразия в клинических исследованиях. Разработанная ICER система определяет балл в диапазоне от 0 до 3 для каждой демографической категории на основе расчёта отношения числа участников к числу заболевших (распространённости заболевания) (табл. 1).

**Таблица 1. Показатель репрезентативности**

Отношение числа участников к распространённости заболевания	Показатель репрезентативности
0	0
>0 и менее 0,5	1
0,5–0,8	2
≥0,8	3

Для определения рейтинга «хорошо», «удовлетворительно» или «плохо» значение показателя репрезентативности умножается на количество демографических категорий, представленных в клиническом исследовании (табл. 2).

**Таблица 2. Категории рейтинга**

Демографические характеристики	Демографические категории	Максимальный балл	Категории рейтинга
Раса и этническая принадлежность*	Монголоидная раса Негроидная раса/Афроамериканцы Европеоидная раса Американоидная раса/ Латиноамериканцы	12	Хорошо (11-12) Удовлетворительно (7-10) Плохо (≤6)
Пол	Мужской Женский	6	Хорошо (6) Удовлетворительно (5) Плохо (≤4)
Возраст	≥65 лет	3	Хорошо (3) Удовлетворительно (2) Плохо (≤1)

*Примечание: \* — Американские индейцы или коренные жители Аляски, а также коренные жители Гавайев или других тихоокеанских островов не учитываются в общем рейтинге расового разнообразия. Однако информация об участии и оценке PDRR представляются при наличии достоверных оценок распространённости.*

Отсутствие разнообразия в популяциях клинических исследований является постоянной проблемой, и многие заинтересованные стороны согласны с этим.

Рейтинг призван повысить прозрачность проводимых исследований и позволит заверить паци-

ентов, что одобренные лекарственные препараты были протестированы на таких же участниках исследований, как и они.

Система ICER основана на количественной оценке разнообразия клинических исследований

с помощью сравнения участников клинических исследований с данными о распространённости конкретных заболеваний и использования пороговых значений, представленных в табл. 1 и 2.

При проведении оценки предлагается использовать максимально надёжные источники информации о заболеваемости: данные Центра по контролю заболеваний и профилактике США (*англ.* Centers for Disease Control and Prevention; CDC), базу данных «Глобальное бремя болезней», эпидемиологические базы данных, наборы данных по странам, поддерживаемые Всемирной организацией здравоохранения, рецензируемые журнальные статьи, в которых оценивается распространённость заболеваний в США по полу, возрасту, расе и этнической принадлежности.

Преимущество использования разработанной ICER системы оценки разнообразия клинических исследований заключается в том, что она позволяет оценить гетерогенность по различным демографическим характеристикам, которые могут легко интерпретировать все заинтересованные стороны.

В каждом обзоре ICER будет рассматривать расу, пол и возраст в качестве предполагаемых субпопуляций для определённой нозологии с учётом мнения экспертов-клиницистов, пациентов и других заинтересованных сторон, чтобы выяснить, насколько актуальны для рассматриваемой темы подгруппы, определённые по этим признакам.

Таким образом, во все отчёты предлагается включать подраздел «Гетерогенность и подгруппы», в котором будет представлена информация о выявленных эффектах в субпопуляциях.

Стоит проанализировать предлагаемый ICER подход для оценки гетерогенности участников клинических исследований с точки зрения применимости к исследованиям, проводимым в Российской Федерации. В статье *Милованова С. С.* проанализированы особенности набора пациентов в клинические исследования на примере международных мультицентровых клинических исследований [1]. Авторы приводят абсолютные значения заболеваемости по различным нозологиям в регионе, которые влияли на количественное включение пациентов в исследование. Авторами производилось определение соотношения предложенного набора пациентов к заболеваемости в регионе, в результате предполагаемый набор пациентов был либо значительно выше заболеваемости в регионе, либо значительно ниже. Таким образом, предложенный ICER новый показатель отношения числа участников к распространённости заболевания (PDRR) может быть актуален при использовании в отечественных клинических исследованиях.

Для обеспечения чёткой и последовательной структуры предоставления результатов анализа репрезентативности популяции в отчётах ICER пред-

лагает протокол для оценки достоверности анализа изменения эффектов в различных подгруппах (возрастные, половые и расовые категории) для рандомизированных клинических исследований и метаанализов (*англ.* Instrument for assessing the Credibility of Effect Modification Analyses; ICEMAN) [10]. В случае выявления статистически значимого эффекта от рассматриваемого медицинского вмешательства в конкретной подгруппе предлагается использовать ICEMAN для оценки достоверности результатов [9].

На основании ICEMAN достоверность утверждения об эффекте в подгруппах оценивается как «очень низкая достоверность», «низкая достоверность», «умеренная достоверность» или «высокая достоверность». Представленный рейтинг достоверности клинической эффективности отражает величину различий между оцениваемым вмешательством и его аналогом, а также чистую пользу для здоровья (*англ.* net health benefit; NHB).

На основании полученных данных возможно присвоение рейтинга доказательности конкретной медицинской технологии, если при анализе с помощью ICEMAN подтвердилась высокая достоверность отличия эффекта от медицинской технологии в разных подгруппах или популяциях [9].

Такие демографические характеристики как пол и возраст могут и должны учитываться при оценках разнообразия участников клинических исследований (КИ), не только проводимых в РФ, но и при оценке достоверности результатов мультицентровых международных КИ для популяции РФ. В статье *Малой И.П.* приводятся сведения о существующей проблеме непропорциональности выборки КИ по возрасту. Доля пожилых пациентов в клинических исследованиях препаратов, которые не предназначены исключительно для данной возрастной группы, остаётся непропорционально низкой. Это означает, что многие проблемы, встречающиеся в реальной клинической практике у пациентов старческого возраста, могут не попасть в поле зрения исследования и, соответственно, регулятора при проведении экспертизы.

Таким образом, в настоящее время проблема участия в клинических исследованиях пациентов пожилого и старческого возраста остаётся актуальной и требует дальнейшей проработки как со стороны регуляторов, так и со стороны разработчиков лекарственных препаратов и врачей-исследователей, для снижения рисков, связанных с применением лекарственных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста [2].

**Долгосрочная экономическая эффективность Экономические перспективы.** ICER предлагает в каждом отчёте предоставлять результаты экономической эффективности инноваций не только с точки зрения системы здравоохранения, но и с

точки зрения общественности, то есть включение в методы анализа экономической эффективности новых медицинских технологий данных о влиянии на производительность труда пациента и лиц, осуществляющих уход за пациентом.

Данные о влиянии новых препаратов на затраты, не связанные со здравоохранением, такие как производительность труда пациентов и обслуживающего персонала очень часто отсутствуют. Данные показатели могут оказать большое влияние на оценку стоимости новых методов лечения с точки зрения их практической значимости для пациента и лиц, осуществляющих непосредственный уход за ним.

Для обоснования такого подхода ICER предлагает использовать опубликованные соотношения между показателями полезности для пациентов и данные об использовании времени пациентов для определения ожидаемого воздействия лечения на время, затрачиваемое на каждое занятие в связи с заболеванием и его лечением для пациента.

В соответствии с опубликованными литературными данными в протокол ICER планируется включать время продуктивной работы пациента и его потребительские расходы в периоды продления жизни. Поскольку в США не существует параллельной зависимости между показателями полезности для пациента и данными о затраченном времени на уход, ICER исходит из того, что стоимость затраченного на уход времени пропорциональна 75 % времени формального труда пациента. Эта оценка основана на смоделированном соотношении между затратами времени на уход за пациентом и потерянным временем пациента в соответствии с оценкой полезности для пациента в условиях Великобритании.

В настоящее время обязательным видом затрат, учитываемым при подаче Предложения на включение в ограничительные перечни лекарственных препаратов РФ, являются прямые медицинские затраты, причём затраты на лекарственные препараты приоритетны и должны быть указаны в любом случае. Расчёт прямых немедицинских затрат (выплата пособий по временной утрате трудоспособности, компенсационные выплаты лицам, осуществляющим уход за пациентом и т. д.) осуществляется факультативно, то есть необязателен для предоставления в Комиссию Минздрава РФ [7].

Проводятся различные способы учёта косвенных затрат при расчёте стоимости технологий здравоохранения в Российской Федерации. В отечественных статьях указывают на отсутствие согласованной унифицированной методики в руководствах по экономической оценке технологий здравоохранения, в связи с чем косвенные затраты либо не учитываются, либо представляются отдельно от прямых затрат. Авторы отмечают, что интерес к оценке косвенных затрат, обусловленных заболеваемостью и смертно-

стью, проявляют не только экономисты, работающие в системе здравоохранения, но и специалисты по экономике труда и демографы [3]. Оценка косвенных затрат является неотъемлемой составляющей анализа экономического бремени заболеваний. Несмотря на отсутствие единых подходов к их определению, невозможно игнорировать существенный вклад косвенных потерь в бремя болезни. В большинстве международных исследований в отличие от российских помимо оценки бремени заболевания изучают качество жизни пациентов, родителей и медицинских работников [4]. Предложенная модель ICER может быть модифицирована с учётом налоговой ставки и заработной платы пациента и медицинских работников в России.

**Сценарий динамического ценообразования.** ICER рассчитывает реализовывать сценарий динамического ценообразования на малые молекулы и биологические препараты с целью их максимальной доступности всем группам населения.

Сложно оценить данный пункт с позиции экономики здравоохранения РФ, в связи с различной организацией систем здравоохранения США и РФ. В РФ право на получение бесплатной высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), включая малые молекулы и биологические препараты, имеют все граждане РФ без исключения. Главное условие получения ВМП — соответствующие медицинские показания. ВМП является бесплатной для пациента, поскольку включена в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

**Количественная оценка дополнительных аспектов стоимости.** Для того, чтобы поддержать рассмотрение тяжести заболевания, как ещё одного потенциального фактора, влияющего на стоимость, предлагается регулярно рассчитывать показатели дефицита QALY и *evLYG*. Предлагается включать результаты расчётов в материалы обсуждения оценочными комитетами долгосрочного соотношения цены и качества лечения.

Предлагается использовать индекс распределения выздоровления (*англ.* health improvement distribution index; HIDI) [11] с целью определения наличия или отсутствия эффективности лечения для конкретных этнических групп или рас. Данный показатель позволит предотвратить случаи, когда стоимость медицинских услуг для определённых групп населения в США была завышена. Индекс HIDI рассчитывается как отношение распространённости заболеваний в интересующей субпопуляции к распространённости заболеваний в популяции в целом [11]. Индекс HIDI, превышающий единицу, свидетельствует о том, что в интересующей субпопуляции может быть достигнут больший эффект в относительном масштабе по сравнению с населением в целом [11].

### Другие изменения

ICER продолжает поиск путей для реализации использования данных реальной клинической практики. Производители и заинтересованные стороны получают возможность обновления предыдущих отчётов ICER с учётом доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики (*англ.* real-world evidence; RWE) через платформу ICER Analytics. Продолжается работа ICER по сбору информации о том, как лучше всего использовать RWE для достижения целей, связанных со справедливым доступом к медицинским услугам и будущим инновационным разработкам.

Потенциал использования RWD/RWE для оценки сравнительного эффекта лечения огромен и всё чаще признаётся агентствами ОТЗ и другими органами, занимающимися возмещением расходов здравоохранения. Тем не менее до сих пор не существует полноценных руководств, которые бы описывали наилучшие методики для использования таких исследований не только за рубежом, но и в России.

Термин «real-world evidence» трактуется FDA следующим образом: «клинические доказательства потенциального преимущества и рисков применения лекарственных препаратов, посредством анализа RWD». Доказательства из реальной клинической практики характеризуются фактическим использованием лекарственных препаратов на практике и выводами, которые можно обобщить для целевой популяции. При формулировании указанных выше определений подчёркивается разница между терминами «данные» и «доказательства». Смысл заключался в том, что «данные» предполагают лишь фактическую информацию, в то время как «доказательства» означают организацию информации для обоснования заключения или принятия решения [6].

Работы по созданию регистров и платформ для сбора и анализа данных RWD/RWD ведутся и в России. Анализ регистров пациентов даёт возможность изучить эпидемиологические данные, спланировать экономические затраты на лечение, произвести оценку технологий здравоохранения; исследовать различия в реальной клинической практике, провести анализ достижения целевых показателей здравоохранения в режиме реального времени. Накопленный в Российской Федерации клинический, научный, технический, правовой и государственно-частный партнёрский опыт в области создания и ведения регистров позволяет назвать этот источник информации основательным и надёжным — возможной базой для изучения данных реальной клинической практики (RWD) и доказательств из реальной клинической практики (RWE) [5].

### Выбор направления деятельности

ICER стремится оценить новые лекарственные препараты и медицинские вмешательства, которые могут значительно улучшить результаты лечения пациентов. Существует необходимость рассмотреть вопросы об эффективности методов по сравнению с другими вариантами лечения, так как эта информация может оказать значительное финансовое влияние на пациентов или систему здравоохранения в целом. Текущая формулировка критериев отбора тем ICER включает критерий, связанный со справедливостью в отношении здоровья: «вовлекать малообеспеченные группы населения с потенциалом сокращения неравенства в здравоохранении».

ICER недавно опубликовал официальный документ «Продвижение методов оценки технологий здравоохранения, которые поддерживают справедливость в отношении здоровья» (*англ.* Advancing Health Technology Assessment Methods that Support Health Equity), в котором рекомендует организациям по оценке технологий здравоохранения, таким как ICER, включить чёткие механизмы для интеграции соображений справедливости в отношении здоровья при выборе направления деятельности [12].

### Взаимодействие с заинтересованными сторонами. Программа взаимодействия с пациентами

Основываясь на программе 2020 года, ICER предлагает несколько усовершенствований, некоторые из которых уже задействованы. Проводятся работы по расширению доступа к онлайн-форме «Поделитесь своей историей». Пользуясь данной платформой медицинский персонал, родственники и сами пациенты смогут оставить отзыв по использованию какого-либо препарата или другого способа лечения. Для оценки стоимости медицинских услуг предлагается производить сбор информации от сообществ пациентов, который можно организовать через формальные встречи в небольших группах как очно, так и онлайн. Предлагается поиск способов мотивации и поощрения для привлечения членов пациентских организаций к сотрудничеству.

Одна из целей программы взаимодействия с пациентами ICER — обеспечение учёта разнообразия мнений пациентов в отчётах по оценке технологий здравоохранения. В консультации с лидерами сообществ пациентов было разработано несколько инициатив, направленных на повышение осведомлённости об ICER и возможностях участия для пациентов.

Подобные работы по вовлечению пациентов в процессы, связанные с оказанием медицинской помощи, ведутся и в РФ. Ко всемирному дню пациента 20 сентября 2023 года Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования организовала международную научно-практическую конференцию «Вовлечение паци-

ентов в процесс обеспечения безопасного оказания медицинской помощи» [13]. Целью конференции было повышение осведомлённости и вовлечённости пациентов, членов их семей и населения в целом в обеспечение безопасности медицинской помощи, а также актуализация роли представителей общественности, производителей лекарственных препаратов и медицинских изделий, регуляторов в повышении безопасности пациентов.

В рамках Всемирного дня безопасности пациентов в 2022 году в Российской Федерации было запланировано: интерактивное голосование для пациентов и медицинских работников по актуальным вопросам безопасности пациентов, цель которого — анализ осведомлённости о приоритетных вопросах, связанных с безопасностью при получении и предоставлении медицинской помощи, а также проведение тематических мероприятий, посвящённых Всемирному дню безопасности пациента: интерактивных мастер-классов, лекций, тематических встреч, «дней открытых дверей» и иных мероприятий, включая инициативы по привлечению внимания пациентов и их родственников к вопросам ответственности за собственное здоровье.

Однако централизованных механизмов сбора информации от пациентов и общественных организаций в настоящее время не предусмотрено, возможно расширение работы в данном направлении.

### Заключение

Целью работы ICER по поиску эффективных методов оценки технологий здравоохранения является обеспечение принятия обоснованных решений и формирования эффективной и доступной для всех системы здравоохранения высокого качества.

ICER использует сравнительную клиническую

эффективность, которая взвешивает преимущества и недостатки одного варианта лечения по сравнению с другим посредством систематического обзора всех имеющихся клинических данных. Обратная связь от пациентов и их семей в дополнение к вкладу от клиницистов, производителей и страховых компаний используется для формулирования вопросов, на которые проводится поиск ответов с помощью сравнительного обзора эффективности.

ICER способствует открытому вынесению решений о стоимости и доступе к медицинским технологиям, основанные на фактических данных.

Многие вопросы, поднимаемые ICER, рассматриваются при оценке технологий здравоохранения в Российской Федерации. В процессе ОТЗ в РФ актуальны вопросы полового и возрастного разнообразия участников клинических исследований с учётом распространённости заболевания в конкретных субпопуляциях, возможности предоставления расчётов немедицинских затрат в Комиссию Минздрава РФ, обсуждения мнений пациентских сообществ о путях повышения доступности инноваций в здравоохранении.

Растущее значение RWD/RWE в современной медицине обсуждается регулярно. В рамках конференций в России обсуждаются вопросы анализа и ведения регистров данных реальной клинической практики [8].

Разработка мероприятий по разрешению финансовых и этических проблем, использование клинических данных для возможности гарантии того, что цена препарата отражает, насколько он эффективен, привлечение пациентов к вопросам ОТЗ способствует достижению как справедливого ценообразования, так и справедливого доступа ко всей системе здравоохранения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Участие автора.** Свечкарева И.Р. — написание текста; Курyleв А.А. — редактирование, оформление статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Свечкарева Изабелла Размиковна** — Ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** Bellaliza@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

**Participation of author.** Svehkareva IR — text writing; Kurylev AA — editing, article design.

## ABOUT THE AUTHORS

**Izabella R. Svehkareva** — resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

*Corresponding author*

**e-mail:** Bellaliza@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>

**Курьлев Алексей Александрович** — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**e-mail:** alexey-kurilev@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

**Alexey A. Kurylev** — Cand. Sci. Med., associate professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia; FSBI National Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

**e-mail:** alexey-kurilev@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

RSCI SPIN-code: 7966-0845

## Литература/References

1. Милованов С.С. Особенности набора пациентов в клинических исследованиях на примере международных мультицентровых клинических исследований (ММКИ). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(3):151-168. [Milovanov SS. Patterns of Patient Recruitment in Clinical Studies on the Example of International Multicenter Clinical Studies (IMCTS). *Drug development & registration*. 2023;12(3):151-168. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-151-168>].
2. Малая И.П. Клинические исследования у пожилых: состояние проблемы и современные регуляторные требования. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):97-104. [Malaya IP. Clinical trials in geriatrics: actual status and international regulatory guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):97-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-97-104>].
3. Коробейникова А.Н. Оценка прямых и непрямых затрат в анализе «стоимость болезни» у больных фибрилляцией предсердий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017. 2(28):49-57.
4. Колбин А.С., Влодавец Д.В., Курьлев А.А., Германенко О.Ю., Колбина Н.Ю. Оценка технологий здравоохранения орфанных заболеваний. На примере социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(5):408-415. [Kolbin AS, Vlodavets DV, Kurylev AA, Germanenko OYu, Kolbina NYu. Health Technologies Assessment for Orphan Diseases. Example of Social and Economic Burden of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):408-415. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v18i5.2333>.
5. Иванов А.В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):10-15. [Ivanov AV. Registers as the basis for data collection and evidence building. *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):10-15.]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-3>.
6. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчет о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(1):1-9. [Kolbin AS, Belousov DYU. A brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(1):1-9.]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-6>.
7. Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 252 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2555-3
8. Колбин А. С. От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации. Резолюция по результатам работы IV ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика. Современность и будущее». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(4):1–8. [Kolbin AS. On behalf of the RWD/RWE Working Group in Russian Federation. Resolution on the results of the IV annual scientific and practical conference "Real clinical practice. Modernity and the future". *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(4):1-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-41>.
9. Institute for Clinical and Economic Review. 2023 Value Assessment Framework. Proposed changes. Published in 2023. [https://icer.org/wp-content/uploads/2023/10/ICER\\_2023\\_VAF\\_For-Publication\\_101723.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2023/10/ICER_2023_VAF_For-Publication_101723.pdf)
10. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Sauerbrei W, Devasenapathy N, Hayward RA, Gagnier J, Borenstein M, VanderHeijden GJMG, Dahabreh I, Schmid CH, Ioannidis JPA, Walsh M, Thabane L, Guyatt GH. Development of a new Instrument to assess the Credibility of Effect Modification ANalyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ*. 2020 192(32):E901-E906.
11. Shafrin Jason. What is HIDI? *HEALTHCARE ECONOMIST*. <https://www.healthcare-economist.com/2023/03/31/what-is-hidi/>.
12. Agboola F, Whittington MD, Pearson SD. Advancing Health Technology Assessment Methods that Support Health Equity. *Institute for Clinical and Economic Review*, March 15, 2023. <https://icer.org/assessment/health-technology-assessment-methods-that-support-health-equity-2023/>.
13. Итоги международной научно-практической конференции «Вовлечение пациентов в процесс обеспечения безопасного оказания медицинской помощи». <https://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/jour/announcement/view/951>. 

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

Мотринчук А. Ш. <sup>1</sup>, Белоусов Д. Ю. <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> - 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 <sup>1</sup>, Dmitry Yu. Belousov <sup>2</sup>

<sup>1</sup> - 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

<sup>2</sup> - 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-myrd-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 наблюдение<sup>1</sup>. 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 контроля<sup>2</sup>. 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))<sup>3</sup>. 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 требованиям<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> См. 21 CFR 314.126(a).

<sup>2</sup> См. 21 CFR 314.126(b)(2)(v).

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

<sup>4</sup> 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 контрольным<sup>5</sup>. 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<sup>6,7</sup>.

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 заболевания<sup>8</sup>, 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 исследования<sup>9</sup>,

<sup>5</sup> 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)).

<sup>6</sup> 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))

<sup>7</sup> 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)).

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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 определения<sup>10</sup> 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 оценивания<sup>11</sup>, 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 значительным<sup>12</sup>.

## 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 исследования<sup>13</sup>. 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 биомаркеры<sup>14</sup>, сопутствующие заболевания, а также предшествующее и текущее лечение. При учёте исходных характеристик могут возникнуть следующие проблемы:

<sup>10</sup> 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)).

<sup>11</sup> 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)).

<sup>12</sup> 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)).

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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 хирур-

гические 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 деле<sup>15</sup>.

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

<sup>15</sup> 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 протоколом<sup>16</sup>. 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 результатов<sup>17</sup>. 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.

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

<sup>17</sup> 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 протокола (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-

<b>Таблица. Краткое изложение основных соображений по оценке сопоставимости данных</b>	
<b>Фокус внимания</b>	<b>Соображения по сопоставимости данных</b>
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 порог<sup>18</sup> 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 информации<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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 классификация<sup>20</sup> («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 США<sup>21</sup>, как по

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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 запросу<sup>22</sup>.

## 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

<sup>22</sup> 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)).

