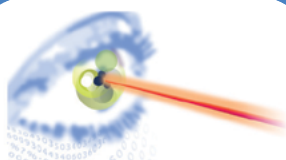


РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2021 № 1 (1)





**Издательство
ОКИ**

ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.
Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



Журнал **«Качественная клиническая практика»** публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



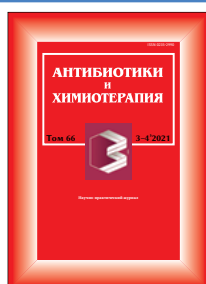
Журнал **«Фармакокинетика и Фармакодинамика»** освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал **«Фармакогенетика и фармакогеномика»** публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал **«Антибиотики и химиотерапия»** освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал **«Реальная клиническая практика: данные и доказательства»** ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артёмов Антон Вячеславович
г. Москва, Россия
Балыкина Юлия Ефимовна
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, 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
член-корр. РАН, д. м. н., проф., г. Смоленск, Россия
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
Плавинский Святослав Леонидович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Павлыш Андрей Владиславович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
акад. НАН РК, д. м. н., проф., Алматы, Казахстан
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. т. н., г. Москва, Россия

САЙТЫ
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoKinetics.ru
PharmacoGenetics.ru
PharmacoGenomics.ru
myRWD.ru

ЖУРНАЛЫ
Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика:
данные и доказательства

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Дмитрий Юрьевич
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
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф. РАН, г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., г. Волгоград, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., 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
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-Ok.ru
Дизайн и вёрстка: Design2pro.ru
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Epub) – создание и поддержка сайта
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 12.12.2021.
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.

WEB-порталы
HealthEconomics.ru
Hospital-Apteka.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Ok.ru

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зачем нужен новый научный электронный журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства»?

Колбин А. С.2

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Безопасность парацетамола при COVID-19

Романов Б. К.5

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕГИСТРЫ

Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств

Иванов А. В.10

ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКУПКИ

Применение данных реальной клинической практики при обосновании требований к предмету закупок

Борзова М. А.16

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра»

Колбин А. С.21

Зачем нужен новый научный электронный журнал

«Реальная клиническая практика: данные и доказательства»?

Для цитирования: Колбин А.С. Зачем нужен новый научный электронный журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства»? *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):2-4. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-1>

Поступила: 13 июля 2021 г. **Принята:** 21 июля 2021 г. **Опубликована:** 01 августа 2021 г.



Колбин А.С.
Главный редактор

Современным запросом мировой системы здравоохранения является сбор и анализ информации, полученной в ходе анализа данных, полученных в исследованиях рутинной медицинской практики: **real-world data (RWD)** и доказательств, построенных на них – **real-world evidence (RWE)**.

В Российской Федерации существуют разные трактовки термина RWE. Широко используются такие варианты, как данные реальной медицинской практики, исследования реальной клинической практики, исследования реальной медицинской практики и исследования и анализ данных медицинской практики. В целом, все они пытаются дать наиболее адаптированный для отечественной системы здравоохранения перевод. Это связано с продолжающимся интенсивным развитием этого направления в мире.

Так, FDA даёт следующее определение термина «real-world data» – это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, обычно собираемые из различных источников.

В свою очередь, 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.

Цели сбора RWD можно разделить на две крупные категории: клинические и организационные.

Клинические цели – сбор информации об эффективности и безопасности использования лекарственных препаратов. Изучение безопасности состоит прежде всего в анализе сигналов безопасности, которые могут быть преобразованы в данные реальной клинической практики в процессе активного наблюдения, который представляет собой системный подход к регистрации и анализу безопасности лекарственных препаратов. Данные реальной клинической практики, полученные такими способами, могут стать источником доказательств путём интеграции наблюдательных исследований (ретроспективных или проспективных) и клинических прагматических исследований.

Организационные цели в области политики применения лекарственных препаратов – получение информации о приверженности лечению, затратах на лечение, создание клинических рекомендаций, изменение инструкций по применению лекарственных препаратов, коррекция дизайна предрегистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Изучение указанных выше показателей необходимо с целью создания системы лекарственного обеспечения, а также с целью максимизировать эффективное использование лекарственных препаратов или оценить их влияние на бюджет здравоохранения.

В ходе проведения исследований RWD выявляют эффективность (effectiveness). Нередко эффект при применении лекарственного препарата в рутинной медицинской практике отличается от результатов РКИ, на основании которых это лекарство было зарегистрировано, т.е. действенности (efficacy). Эта проблема получила название «разрыв между действенностью и эффективностью» (efficacy-effectiveness gap, EEG) – это различия в соотношении «риск–польза», полученном на этапе клинических исследований и на этапе применения лекарственного препарата в условиях рутинной медицинской практики.

Разрыв между действенностью и эффективностью – это проблема изменчивости действия лекарственного препарата, которая может быть связана с биологическими и поведенческими факторами, методами измерения эффекта и характеристиками системы здравоохранения.

Для преодоления разрыва между действенностью и эффективностью проводятся исследования в реальной клинической практике с анализом полученных данных как проспективно, так и ретроспективно. Хотя разнообразный дизайн исследований реальной клинической практики будет иметь различные недостатки и преимущества, выбор соответствующего дизайна должен основываться на цели сбора данных и обеспечивать необходимый уровень достоверности.

Доказательства, собранные в исследованиях реальной клинической практики, не противопоставляются РКИ, а дополняют их, предоставляя недостающие сведения об эффективности и безопасности, качестве жизни, связанном со здоровьем, приверженности лечению, клинико-экономических характеристиках лекарственных препаратов.

Анализируя данные, полученные из реальной клинической практики, можно оценить изменения практически любого количества точек и исходов (клинических, суррогатных и композитных) и увидеть действия лекарственных препаратов во всей полноте.

По методологии исследований RWD могут быть:

- интервенционными клиническими исследованиями:
 - большие упрощённые рандомизированные исследования (БУРИ),
 - прагматические клинические исследования (ПКИ);
- неинтервенционными клиническими исследованиями:
 - пострегистрационные исследования безопасности (ПРИБ),
 - наблюдательные исследования,
 - когортные исследования,
 - исследования «случай–контроль»,
 - проведение исследований на базе регистров,
 - анализ баз данных страховых компаний,

- анкетирование о состоянии здоровья,
- анализ электронных медицинских баз данных и электронных медицинских карт (историй болезни),
- изучение интернет-ресурсов,
- сбор неструктурированной информации,
- сбор информации с медицинских мобильных устройств и мобильных приложений.

Преимущества исследований реальной клинической практики:

- оценка эффективности, а не действенности;
- множественное сравнение альтернативных лекарственных препаратов для принятия решений о выборе оптимальных вариантов терапии;
- оценка нового лекарственного препарата по соотношению «риск–польза», включая долгосрочные клинические преимущества или вред (включая редкие нежелательные реакции);
- изучение клинических результатов в разнообразной исследуемой популяции, которая отражает круг и распределение пациентов, наблюдаемых в рутинной медицинской практике;
- более широкий диапазон результатов, чем традиционно получаемые в РКИ;
- данные об использовании ресурсов для определения стоимости медицинских услуг и проведения клинико-экономического анализа и/или анализа влияния на бюджет;
- получение информации о том, как лекарственный препарат дозируется и применяется в условиях рутинной медицинской практики;
- получение данных о приверженности лечению;
- сбор данных в ситуациях, когда проведение РКИ невозможно;
- получение данных о клиническом эффекте или экономическом влиянии после включения лекарственного препарата в клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи, ограничительные перечни или другие программы здравоохранения.

Безусловно, есть и существенные ограничения исследований реальной клинической практики. Для всех нерандомизированных данных наиболее серьёзной проблемой является вероятность систематической ошибки.

Неопределённость в отношении внутренней достоверности RWD: неточность записей в медицинской документации, недостающие данные и непрозрачная отчётность о проведении исследования и полученных результатах.

Часть информации, необходимая для ответа на поставленный вопрос, может отсутствовать в электронных медицинских картах, но даже если информация зафиксирована, то способ документирования данных в электронных медицинских картах может ограничить их доступность.

В условиях рутинной медицинской практики, помимо низкой приверженности лечению, наблюдаются

случаи полипрагмазии, диагностики, основанной на оценке результатов проведённой терапии, и прочие случаи, осложняющие дифференциацию эффектов конкретного лекарственного препарата.

Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что в мире не хватает научных журналов, посвящённых RWD и RWE, охватывающих все аспекты: от фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики, фармаконадзора до биостатистики и биомедицинской этике.

Электронный научный журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» («Real-World Data & Evidence»), зарегистрированный Роскомнадзором в 2021 году, создан как новый международный ресурс для академических исследователей, лиц, принимающих решение в системе здравоохранения, организаторов здравоохранения и специалистов фармацевтических компаний, которые публикуют статьи, посвящённые новейшим аспектам и методам RWD и RWE.

Основное внимание журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» уделяет современным методологическим трендам проведения и анализа RWD.

При создании журнала «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» мы разработали главные приоритеты, а именно:

1. Все публикуемые статьи проходят внешнее рецензирование. Для публикации необходимо получение как минимум двух положительных рецензий от специалистов из близких по профилю учреждений. Все рецензенты сохраняют анонимность. Эти требования направлены на повышение качества публикуемых работ.
2. Все публикуемые материалы сразу после принятия в печать появляются в открытом доступе – бесплатно для читателя. Быстрый, лёгкий и удобный доступ к полному тексту работы позволит незамедлительно довести до научного сообщества и работников практической медицины информацию об исследованиях в области RWD во всём мире.
3. Таким образом, создавая новый электронный научный журнал, мы планируем быстро и качественно освещать основные проблемы и достижения в области RWD и RWE. Главная цель редакции – выведение журнала «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» – его английскую версию «Real-World Data & Evidence» на международный уровень с включением его в основные международные базы цитирования, а именно: MEDLINE, Web of Science, Scopus и Springer. [MyRWD](https://myrwd.ru)

**Главный редактор журнала
д.м.н., профессор Колбин Алексей Сергеевич**

Безопасность парацетамола при COVID-19

Романов Б.К. 

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Аннотация:

Актуальность оценки безопасности парацетамола связана с широкими рекомендациями его применения в качестве симптоматического средства при COVID-19 и средства при побочных проявлениях после иммунизации вакцинами для профилактики COVID-19.

Цель исследования. Проведение обзора глобальных данных по безопасности парацетамола в начальный период пандемии COVID-19 (в 2020 г. и первой половине 2021 г.).

Материалы и методы. 2356 научных статей и их аннотаций о безопасности парацетамола в электронных библиотеках; информация о 2272 клинических исследованиях парацетамола в базе ClinicalTrials.gov и Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России; 173707 индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на парацетамол в международной базе данных фармаконадзора Vigibase. Оценка данных проводилась статистическими методами в аналитической системе VigiLyze (авторизованный экспертный доступ).

Результаты. Не были обнаружены публикации и завершённые клинические исследования по проблеме безопасности применения парацетамола при COVID-19. В начальный период пандемии COVID-19 (с 01.01.2020 по 31.07.2021 гг.) количество сообщений о проблемах с безопасностью парацетамола, включённых в Vigibase, уменьшилось на 22,1 %, что может быть связано с уменьшением количества специалистов, отправляющих сообщения по безопасности, с увеличением нагрузки на них и с переключением внимания этих специалистов и пациентов на другие проблемы, сопутствующие пандемии COVID-19. Не выявлено изменения источников получения данных по безопасности и торговых наименований препаратов парацетамола. Установлено, что основная часть (99,4 % случаев) побочных действий парацетамола развивается вне применения вакцин для профилактики COVID-19. Доковидные и ковидные данные включают информацию о 2692 и 2527 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола соответственно. Эти данные перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению и включают в себя новые симптомы, не описанные в инструкциях по применению.

Выводы. Отсутствие сигнальной информации может быть связано с отсутствием настороженности специалистов и держателей регистрационных удостоверений в отношении парацетамола. В ковидный период изменилась структура и частота возникновения проблем по безопасности парацетамола, кодифицируемых в терминах MedDRA (версия 24.0), которые могут быть изучены в будущих исследованиях парацетамола, ибупрофена и других лекарственных средств.

Ключевые слова: парацетамол; ацетаминофен; безопасность; фармаконадзор; COVID-19; вакцинация; глобальные данные; VigiBase; VigiLyze

Для цитирования: Романов Б. К. Безопасность парацетамола при COVID-19. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2021;1(1):5-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-2>

Поступила: 06 августа 2021 г. **Принята:** 14 августа 2021 г. **Опубликована:** 24 августа 2021 г.

Paracetamol safety in COVID-19

Romanov B.K. 

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract

The relevance of paracetamol safety assessment is associated with broad recommendations for its use as a symptomatic agent in COVID-19 and an agent for adverse events following vaccination to prevent COVID-19.

Objectives. Conducting a review of global paracetamol safety data during the initial period of COVID-19 pandemic (in 2020 and in the first half of 2021).

Materials and methods. 2,356 scientific articles and their abstracts on paracetamol safety in electronic libraries; data on 2,272 clinical trials of paracetamol in ClinicalTrials.gov and the State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation; 173,707 individual reports of adverse drugs reactions of paracetamol in the international pharmacovigilance database Vigibase. The data were evaluated by statistical methods in the VigiLyze analytical system (authorized expert access).

Results. No publications and completed clinical trials were found on the safety issue of paracetamol use in COVID-19. During the initial period of COVID-19 pandemic (from January 1, 2020 to July 31, 2021), the number of reports of paracetamol safety issues included in Vigibase decreased by 22,1%, which may be due to a decrease in the number of specialists sending reports on

safety, with an increase of their duties and with a switching attention of these specialists and patients to other problems associated with the COVID-19 pandemic. No changes have been identified in the sources of safety data and trade names for paracetamol medicinal products. It has been established that the main part (99,4% of cases) of side effects associated with paracetamol develops outside the use of vaccines for the prevention of COVID-19. Pre-COVID and COVID data include information on 2,692 and 2,527 names of various paracetamol safety concerns, respectively. These data overlap the list of side effects specified in instructions for medical use and include new symptoms not described in instructions for medical use.

Conclusions. The lack of safety signals may be due to the lack of alertness of specialists and marketing authorization holders regarding paracetamol. During the COVID period, the structure and frequency of paracetamol safety concerns codified in terms of MedDRA (version 24.0) have changed, which can be studied in future studies of paracetamol, ibuprofen and other medicinal products.

Keywords: paracetamol; acetaminophen; safety; pharmacovigilance; COVID-19; vaccination; global data; VigiBase; VigiLyze

For citation: Romanov B.K. Paracetamol safety in COVID-19. *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):5-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-2>

Received: August 6, 2021 **Accepted:** August 9, 2021 **Published online:** August 24, 2021

Введение

Парацетамол (международное наименование, принятое за рубежом, – ацетаминофен) синтезировал в 1877 г. Хармон Нортроп Морс, химик университета Джонса Хопкинса. Первое клиническое исследование парацетамола провёл в 1887 г. клинический фармаколог Джозеф фон Меринг. Выявленная им гематотоксичность парацетамола (метгемоглобинемия) привела к тому, что препарат был забыт на 60 лет. В 1947–1948 гг. две команды исследователей из США установили, что токсическое действие могло быть связано с загрязнением парацетамола 4-аминофенолом. Это привело к формированию имиджа безопасности парацетамола и его последующему широкому и длительному применению – в 2021 г. Реестр лекарственных средств Минздрава России содержит 208 лекарственных средств, содержащих парацетамол [1]. Однако постепенно происходило накопление новых данных о рисках, связанных с приёмом парацетамола в зарегистрированных дозах и при передозировке. Побочные действия парацетамола не до конца изучены (как и частота их развития), но их описание обычно занимает несколько страниц в инструкциях по его применению [1]. До настоящего времени не установлен механизм действия парацетамола, связанный с инактивацией в центральной нервной системе двух или трёх изоформ циклооксигеназ [1]. В 2020–2021 гг. усиление интереса к парацетамолу и возникновение нового аспекта актуальности оценки его безопасности связаны с широкими рекомендациями его применения в качестве наиболее безопасного симптоматического жаропонижающего средства при лёгком и среднетяжёлом течении COVID-19 (в том числе у беременных, рожениц и родильниц) в дозах до 4 г в сутки [2] и в качестве средства при побочных проявлениях после иммунизации, указанного в Памятке участника вакцинации против COVID-19, выдаваемой перед первым введением вакцины.

Цель исследования: обзор глобальных данных по безопасности парацетамола в начальный период пандемии COVID-19 (в 2020 г. и первой половине 2021 г.). Задачи исследования: оценка глобальных данных фармаконадзора парацетамола в 2020–2021 гг. и их сравнение с данными за аналогичный временной период в 2018–2019 гг.

Материалы и методы

При проведении неинтервенционной оценки глобальных данных фармаконадзора парацетамола использовались научные статьи и их аннотации, размещённые в электронных библиотеках eLibrary [3] и PubMed [4], а также информация из международной базы данных клинических исследований ClinicalTrials [5], данные Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России [1] и глобальные данные международной системы данных фармаконадзора VigiBase [6] Уппсальского центра мониторинга Всемирной организации здравоохранения за 2018–2021 годы. Оценка полученных данных проводилась статистическими методами в аналитической системе VigiLyze, специализированной для осуществления в авторизованном доступе экспертных функций фармаконадзора на национальном и международном уровнях [6].

Результаты и их обсуждение

Применение парацетамола в период пандемии COVID-19 не является рутинным событием, так как больные этой нозологической формой и даже пациенты с подозрением на это заболевание, равно как и прививающиеся от этой болезни, находятся под дополнительным мониторингом либо включены в клинические исследования безопасности. В таких нестандартных для парацетамола условиях следует использовать сочетание методов пред- и пострегистрационного фармаконадзора, осторожно подходить к количественной оценке показателей безопасности

и ожидать увеличения поступающей информации более высокого качества и публикаций этих данных по сравнению с широкой клинической практикой применения подобных препаратов. Однако было обнаружено полное отсутствие систематических обзоров по проблеме безопасности парацетамола при COVID-19.

Поисковый запрос «парацетамол» и «безопасность» в российской библиографической системе eLibrary принёс 121 публикацию, в том числе 32 публикации за 2018–2021 гг., что подтверждает актуальность проблемы оценки безопасности парацетамола. При этом только в одной [7] из этих публикаций упоминается COVID-19 вместе с рекомендацией применения парацетамола и ибупрофена при этом заболевании, что подтверждает новизну этой проблемы и её недостаточную изученность отечественными исследователями.

Поисковый запрос «acetaminophen and safety» в библиографической системе Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), индексирующей более 30 миллионов медико-биологических документов, даёт 2235 результатов, в том числе 631 публикацию за 2018–2020 годы, включая 19 работ, связанных с COVID-19, что также подтверждает актуальность проблемы. Однако всего одна работа [7] из 19 относится непосредственно к парацетамолу, освещая при этом исключительно его влияние на окислительно-восстановительные процессы при COVID-19, что также подтверждает новизну поставленной проблемы и её недостаточную изученность за рубежом.

База клинических исследований ClinicalTrials.gov по состоянию на 6 августа 2021 г. содержала информацию о более чем 385 тысячах клинических исследований, проведённых в 219 странах [5]. Поиск показал 2227 клинических исследований парацетамола в этой базе, в том числе – 21 исследование при COVID-19, из них – только одно исследование эффективности парацетамола (в дозе 6 г в сутки) у онкологических пациентов с COVID-19, которое завершится в США в мае 2023 г. Таким образом, ни одно из клинических исследований парацетамола в 2020–2021 гг. не включало оценку его безопасности при COVID-19. База данных разрешений на проведение клинических исследований на веб-сайте Государственного регистра лекарственных средств [1] содержит 45 записей по парацетамолу, в том числе 6 записей для 2020–2021 гг., но ни одна из этих записей не включала оценку его безопасности при COVID-19.

Таким образом, результаты поиска в крупнейших специализированных базах данных, индексирующих большинство медико-биологических публикаций и данных о клинических исследованиях, указывают на отсутствие информации о состоянии проблемы безопасности парацетамола при COVID-19.

По состоянию на 6 августа 2021 года база данных Программы международного мониторинга безопасности Всемирной организации здравоохранения Vigibase [6] включала более 27 миллионов индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (Individual Case Safety Report; ICSR) на лекарственные препараты, в том числе 173707 ICSR о случаях побочного действия при применении парацетамола (все варианты поисковых терминов «acetaminophen» и «paracetamol»).

При проведении сравнительной оценки количества и состава этих ICSR за 2020 г. и первую половину 2021 г. (до 31.07.2021 г. включительно), то есть в период пандемии COVID-19, было получено 23 989 ICSR (далее – ковидные данные). При этом за аналогичный по продолжительности период с 01.01.2018 г. по 31.07.2019 г. (далее – доковидные данные) в Vigibase поступило 35744 ICSR. Таким образом, в период пандемии COVID-19 количество сообщений о проблемах с безопасностью парацетамола уменьшилось на 22,1 % (на фоне ожидания противоположного тренда). Снижение количества ICSR, включённых в Vigibase, может быть связано с уменьшением количества специалистов, отправляющих сообщения по безопасности, с увеличением нагрузки на них и с переключением внимания этих специалистов и пациентов на другие проблемы, сопутствующие пандемии COVID-19.

Практически не изменился возрастной состав пациентов с проблемами безопасности парацетамола, при этом можно отметить снижение на треть качества (полноты заполнения) ICSR в данном разделе: в ковидных данных на 33,8 % увеличилось количество ICSR без указания возраста (табл. 1).

Также практически не изменился гендерный состав пациентов с проблемами безопасности параце-

Таблица 1. Распределение по возрасту пациентов в ICSR на парацетамол

Возрастной период	2018–2019 гг., %	2020–2021 гг., %
0–27 дней	0,2	0,2
28 дней – 23 месяца	3,1	2,7
2–11 лет	5,8	5,2
12–17 лет	3,6	4,0
18–44 года	22,2	27,1
45–64 года	16,0	21,1
65–74 года	7,0	9,2
≥ 75 лет	7,4	7,5
Возраст не указан	34,6	22,9

тамола, при этом можно отметить увеличение качества (полноты заполнения) ICSR в данном разделе: в ковидных данных на 25,5 % уменьшилось количество ICSR без указания пола пациента (табл. 2).

Практически не изменился список стран, откуда были направлены ICSR. Этот список в целом соответствует списку государств, которые традиционно,

Таблица 2. Распределение по полу пациентов в ICSR на парацетамол

Пол пациента	2018–2019, %	2020–2021, %
Женщины	57,7	57,4
Мужчины	31,3	34,4
Пол не указан	11,0	8,2

десятилетиями, отправляют максимальное количество информации по безопасности в Vigibase. В ТОП-пятёрке этих стран: США, Республика Корея, Франция, Малайзия и Сингапур. Все эти страны входят в ICH-зону высоких регуляторных требований и имеют развитые и эффективные системы фармаконадзора, что может указывать на высокую ценность полученных данных.

Также практически не изменился перечень торговых наименований препаратов парацетамола. Наибольшее количество ICSR (примерно половину от их общего числа) включало информацию о воспроизведённых препаратах парацетамола, не имеющих собственных торговых наименований (43,7 и 57,0 % в доковидных и ковидных данных соответственно). На втором месте – ICSR на «Тайленол» (14,8 и 14,5 %), на третьем месте – ICSR на «Долипран» (8,3 и 3,6 %).

Среди ICSR, отмечающих приём других препаратов, кроме парацетамола, наиболее часто встречаются ICSR с ибупрофеном (0,7 и 0,6 % в доковидных и ковидных данных соответственно) и на трамадол (0,4 % в доковидный и ковидный период). Применение парацетамола на фоне применения вакцины для профилактики COVID-19 – отмечено всего в 413 ICSR (0,6 % данных в ковидный период). Таким образом, основная часть побочных действий парацетамола развивалась у пациентов вне вакцинации (в 99,4 % случаев).

Доковидные данные в Vigibase включают информацию о 2692 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола. Эти данные полностью перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению и включают в себя новые симптомы, не описанные в этих инструкциях. При этом Vigibase не формирует сигнальную информацию по парацетамолу, что может быть связано с отсутствием настороженности специалистов и держателей регистрационных удостоверений в отношении этого лекарственного средства.

Наиболее часто встречающиеся (1 % ICSR или чаще) термины проблем с безопасностью парацетамола в кодировке по регуляторному классификатору MedDRA (версия 24.0) представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание изменение структуры перечня наиболее часто встречающихся проблем с безопасностью парацетамола и изменение частоты их встречаемости в ICSR.

Не изменился состав источников информации о проблемах с безопасностью парацетамола – большая часть ICSR была отправлена в Vigibase врачами (32,6 и 32,5 % в доковидный и ковидный период соответственно) и провизорами (21 и 21,9 %).

В ковидный период более часто отмечались серьёзные нежелательные реакции (35,4 против 28,2 % в доковидный период). В оба периода лидирующими критериями серьёзности являлись госпитализация или увеличение её срока (14,4 в доковидный и 17,6 % в ковидный период), а также иные клинически значи-

Таблица 3. Распределение по терминам MedDRA пациентов в ICSR на парацетамол

2018–2019 (1/2): термин MedDRA, %	2020–2021 (1/2): термин MedDRA, %
Неэффективность, 10,5 %	Сыпь, 7,9 %
Сыпь, 8,2 %	Токсичное воздействие, 6,7 %
Зуд, 6,5 %	Зуд, 6,3 %
Крапивница, 5,7 %	Неэффективность, 5,8 %
Токсичное воздействие, 5,3 %	Крапивница, 5,4 %
Введение в неправильной дозе, 4,2 %	Тошнота, 4,5 %
Рвота, 3,9 %	Рвота, 4,3 %
Использование по неутверждённым показаниям, 3,7 %	Завершённый суицид, 3,9 %
Передозировка, 3,2 %	Ангиоотёк, 3,3 %
Тошнота, 3,2 %	Головная боль, 3,0 %
Периорбитальный отёк, 3,0 %	Передозировка, 2,4 %
Завершённый суицид, 2,9 %	Головокружение, 2,4 %
Ангиоотёк, 2,8 %	Одышка, 2,4 %
Неправильный график приёма, 2,4 %	Периорбитальный отёк, 2,3 %
Сомнолентность, 2,4 %	Смерть, 2,3 %
Одышка, 2,1 %	Преднамеренная передозировка, 2,3 %
Диарея, 2,0 %	Диарея, 2,2 %
Головокружение, 1,9 %	Боль в животе, 2,2 %
Сыпь макулопапулезная, 1,9 %	Гипотензия, 2,1 %
Использование вне инструкции, 1,9 %	Сомнолентность, 2,1 %
Головная боль, 1,8 %	Повышение уровня печёночных ферментов, 2,0 %
Смерть, 1,5 %	Злоупотребление, 2,0 %
Преднамеренная передозировка, 1,5 %	Эритема, 1,7 %
Эритема, 1,5 %	Введение в неправильной дозе, 1,5 %
Гиперчувствительность к препарату, 1,4 %	Пирексия, 1,5 %
Боль в животе, 1,4 %	Усталость, 1,3 %
Боль, 1,3 %	Диспепсия, 1,3 %
Ошибка введения, 1,3 %	Сыпь макулопапулезная, 1,3 %
Воздействие во время беременности, 1,3 %	Боль, 1,3 %
Гипотензия, 1,2 %	Преднамеренное и ненадлежащее применение, 1,2 %
Отёк лица, 1,1 %	Использование вне инструкции, 1,2 %
Пирексия, 1,1 %	Отёк лица, 1,2 %
Диспепсия, 1,1 %	Метаболический ацидоз, 1,2 %
Недостаточное действие, 1,1 %	Неправильный график приёма, 1,1 %
Усталость, 1,1 %	Боль в верхних отделах живота, 1,1 %
Гиперчувствительность, 1,0 %	Запор, 1,1 %
Гепатотоксичность, 1,0 %	Гиперчувствительность, 1,0 %
Боль в верхних отделах живота, 1,0 %	Острая печёночная недостаточность, 1,0 %

мые события (12,3 и 16,3 %). Аномалии развития и врождённая патология отмечены в 0,1 и 0,3 % соответственно. Относительная частота всех летальных исходов в случаях серьёзных нежелательных явлений также увеличилась в ковидном периоде – с 8,9 до 14,3 %. Представляются целесообразными дальнейшие исследования этих находок, которые могут быть представлены темой диссертационной работы или серией диссертационных работ, включающих в себя ситуационно близкие лекарственные средства (парацетамол, ибупрофен и др.).

Выводы

1. Отсутствуют систематические обзоры, статьи и завершённые клинические исследования по проблеме безопасности применения парацетамола при COVID-19.
2. В начальный период пандемии COVID-19 (с 01.01.2020 по 31.07.2021 гг.) количество сообщений о проблемах с безопасностью парацетамола, включённых в VigiBase, уменьшилось на 22,1%, что может быть связано с уменьшением количества специалистов, отправляющих сообщения по безопасности, с увеличением нагрузки на них и с переключением внимания этих специалистов и пациентов на другие проблемы, сопутствующие пандемии COVID-19.
3. В сообщениях о проблемах с безопасностью парацетамола не изменился состав стран и перечень торговых наименований препаратов парацетамола.
4. Основная часть (99,4 % случаев) побочных действий парацетамола развивается вне применения вакцин для профилактики COVID-19.
5. Доковидные данные включают информацию о 2692 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола. Эти данные перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению и включают в себя новые симптомы, не описанные в инструкциях по применению. Отсутствие сигнальной информации может быть связано с отсутствием настороженности специалистов и держателей регистрационных удостоверений в отношении парацетамола.
6. Данные ковидного периода включают информацию о 2527 наименованиях различных проблем по безопасности парацетамола, которые также полностью перекрывают перечень побочных действий в инструкциях по применению, также включают в себя новые симптомы, не описанные в инструкциях по применению, и также не приводят к формированию сигнальной информации.
7. В ковидный период изменилась структура и частота возникновения проблем по безопасности парацетамола, кодифицируемых в терминах MedDRA (версия 24.0), которые могут быть изучены в последующих исследованиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и об отсутствии финансирования данной научно-исследовательской работы.

Одобрение комитетом по этике. Автор заявляет, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных, и в исследовании непосредственно не участвовали люди. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Романов Борис Константинович – д. м. н., доцент, зав. кафедрой фармакологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

e-mail: bkr@ya.ru  <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)», утв. Минздравом России. 2021. 225 с. Доступ по ссылке: <https://clck.ru/UhXAg> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
3. Elibrary. Научная электронная библиотека. Доступ по ссылке: <https://elibrary.ru/defaultx.asp?> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
4. PubMed. Научная электронная библиотека Национальной медицинской библиотеки США. Доступ по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
5. ClinicalTrials.gov. Электронная база данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки США. Доступ по ссылке: <https://clinicaltrials.gov> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
6. VigiLyze Электронная база данных программы мониторинга безопасности. Доступ по ссылке: <https://vigilyze.who-umc.org> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).
7. Леонова М. В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200558
8. Verd S., Verd M. Paracetamol safety in COVID-19. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Jul 23. doi: 10.1089/ars.2021.0128. Epub ahead of print. PMID: 34293954. 

Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств

Иванов А. В. 

ЗАО «Астон Консалтинг», Российская Федерация, Москва

Аннотация

Развитие медицинской науки требует постоянного повышения эффективности и безопасности лечения. Одним из способов решения этих задач служит сбор данных реальной клинической практики (RWD). Клинические регистры – одна из важнейших составных частей этого процесса. Клинические регистры позволяют собирать данные о применении медицинских технологий и проводить мониторинг результатов терапии в условиях реальной клинической практики. Введение в широкую медицинскую практику регистров пациентов и сбор данных RWD может способствовать оптимизации расходов при лечении высокочастотных нозологий и более рациональному планированию бюджета.

Ключевые слова: медицинские регистры; лекарственный регистр; регистр нозологий; данные реальной клинической практики; RWD; RWE

Для цитирования: Иванов А. В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):10-15. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-3>

Поступила: 09 августа 2021 г. **Одобрена:** 17 августа 2021 г. **Опубликована:** 01 сентября 2021 г.

Registers as the basis for data collection and evidence building

Ivanov A.V. 

ZAO "Aston Consulting", Russian Federation, Moscow

Abstract

The development of medical science requires a constant increase in the effectiveness and safety of treatment. Collection of real-world data (RWD) is one way of solving these problems. Clinical registries are one of the most important parts of this process. Clinical registries allow collecting data on the use of medical technologies and monitoring the results of therapy in real clinical practice. The introduction of patient registers and the collection of RWD data into widespread medical practice can help to optimize costs in the treatment of high-cost diseases and to better plan the budget.

Keywords: medical registries; drug register; register of nosologies; real-world data; RWD; RWE

For citation: Ivanov A.V. Registers as a 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>

Received: August 09, 2021. **Accepted:** August 17, 2021. **Published:** September 01, 2021.

Введение

Медицинские регистры выделены FDA как источник данных реальной клинической практики (англ. real-world data; RWD) и получения доказательств из реальной клинической практики (англ. real-world evidence; RWE), отличный от традиционных клинических исследований [1].

Термин «регистр» (англ. register) определяет процессы записи или регистрации и хранения совокупности данных по пациентам, характеризующихся каким-либо одинаковым признаком(ами). Данный признак может представлять собой специфическое воздействие (лекарственный регистр) или заболевание (регистр пациентов по нозологическим формам) [2].

Европейское агентство лекарственных средств (англ. European Medicines Agency; EMA) характеризует регистры как «организованные системы, посредством которых осуществляется сбор единообразных данных о популяции, определяемой конкретным заболеванием, состоянием или воздействием» [3].

В настоящее время речь идёт об автоматизированных системах регистров, позволяющих проводить как эпидемиологические исследования, так и мониторинг клинического состояния пациентов на всех этапах лечебно-диагностического процесса, анализировать накопленные данные и использовать их для совершенствования диагностики и лечения заболеваний, оценивать эффективность и безопасность различных методов и средств лечения, каче-

ство жизни пациентов и качество специализированной высокотехнологичной медицинской помощи, прогнозировать объёмы её финансирования. Таким образом, регистры пациентов являются электронной доказательной базой данных для принятия врачебных решений [4].

Необходимо отличать регистр от реестра. На практике эти два понятия зачастую путаются, практические врачи, администраторы, другие участники системы здравоохранения, имеющие в распоряжении списки пациентов, пусть даже с достаточно широким перечнем данных, порой искренне считают, что обладают медицинским регистром. Реестр – это система записи и учёта. При создании реестра не выстраивается план медико-статистического анализа, а поэтому получить качественную аналитику, отвечающую на актуальные вопросы реальной клинической практики, и собрать доказательную базу для принятия клинических решений не представляется возможным.

В систему здравоохранения введено понятие реестров счетов ОМС. Оно определено Федеральным законом от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [5], общий перечень сведений – Правилами ОМС, утверждёнными приказом Минздравсоцразвития России. Форматы и исчерпывающий перечень передаваемых данных описаны в Общих принципах построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере ОМС, утверждённых приказом Федерального фонда ОМС. Реестры счетов имеют специальное предназначение, они являются инструментом отчётности ОМС и основанием для оплаты оказанной медицинской помощи. Дискутируются вопросы и предпринимаются попытки интеграции клинических регистров и реестров ОМС, с целью миграции части общих данных, в целях упрощения работы врача и экономии рабочего времени операторов медицинских информационных систем. Однако, поскольку цели и задачи реестров ОМС и медицинских регистров разные, взаимозаменяемость невозможна [6].

История вопроса в российской и мировой практике

История медицинских регистров уходит в прошлые века. Первая успешная попытка территориального учёта злокачественных новообразований была предпринята в 1844 году, когда Д.Ригони-Штерн опубликовал сведения о частоте рака кожи, молочной железы и матки среди населения г. Вероны. Первым же регистром, приближающимся по структуре к современному, можно считать регистр Гамбургского министерства общественного здоровья, образованный в 1929 году. В 1935 году в США был организован региональный раковый регистр, в 1942 году

в Дании – первый национальный раковый регистр, охватывавший всё население страны. В 1950 году был создан комитет Всемирной организации здравоохранения по учёту онкологических заболеваний, который разработал рекомендации по созданию раковых регистров. Уже к 1954 году в мире насчитывалось 18 популяционных раковых регистров. В 1966 году была организована Международная ассоциация раковых регистров. На сегодняшний день в мире насчитывается более 250 региональных раковых регистров и почти 100 регистров, фиксирующих отдельные онкологические заболевания [7].

В России Государственный онкологический регистр ведётся на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра» [8]. Целью создания регистра больных со злокачественными новообразованиями (ракового регистра) является получение достоверной информации о заболеваемости, смертности от злокачественных новообразований, состоянии специализированной онкологической помощи населению. Однако быстро развивающаяся наука, лабораторная диагностика, фармацевтическая индустрия, экспорт медицинских услуг, возможность для пациентов получать лечение в специализированных центрах, расположенных в разных странах мира, ежедневно вносят коррекцию в сложившуюся клиническую практику. Возникает потребность анализа данных реального опыта специальной направленности как адекватная реакция на проникновение новых технологий и появление на вооружении врачей новых диагностических методов и лечебных программ. В дополнение к существующему канцер-регистру, более гибким, мобильным и оперативным решением являются менее масштабные, но высоко востребованные регистры и наблюдательные программы для решения тех или иных конкретных вопросов практического здравоохранения [9].

Следует заметить, что в России первые регистры появились в 70–80-х годах прошлого века, и одним из первых был регистр острого инфаркта миокарда (ОИМ), который проводился под руководством профессора Мазура Н. А. [10].

Важной характерной чертой регистров, в отличие от клинических исследований, ограниченных чёткими временными рамками, является длительность наблюдения. Ярким примером является 50-летний опыт Швеции в организации разнообразных популяционных и медицинских регистров, которые тесно между собой связаны и полноценно дополняют друг друга [11].

С 1987 года функционирует Национальный регистр стационарных больных, основной и сопутствующий диагнозы которых кодируются в соответствии с МКБ-10, что позволяет объективно оценивать

влияние сопутствующей патологии на течение и исходы. Например, в исследовании риска развития злокачественной лимфомы в когорте больных ревматоидным артритом (РА) (4160 человек, 9715 человеко-лет наблюдения, 9 лимфом), получивших лечение антагонистами ФНО- α , сравнительно с когортой больных с ранним РА (3703 человек, 13292 человеко-лет наблюдения, 11 лимфом) и когортой стационарных больных РА (53067 человек, 297102 человеко-лет наблюдения, 319 лимфом), не были выявлены статистически значимые различия [12].

Шведский национальный регистр РА, работающий с 1993 года, а также регистры BARFOT (Better Anti-Rheumatic Farmaco Therapy), TIRA (Therapies in RA), STURE (Stockholm TNF-antagonist follow-up registry), SSATG (Southern Swedish antirheumatic therapies group) сливаются в национальном регистре ARTIS (Anti-Rheumatic Therapies In Sweden), в котором собрана информация о лечении начиная с 1999 года, то есть с момента внедрения первых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику в Швеции [13]. При выдаче лицензии на лечение этими препаратами Шведское агентство медицинской продукции выдвинуло лишь одно требование к их использованию – долговременный контроль качества всего лечебно-диагностического процесса как на региональном, так и на общенациональном уровне. С помощью указанных регистров эта проблема была решена. С тех пор лечение ГИБП административно не ограничено. Ещё одной задачей регистра ARTIS было предупреждение «расширения» показаний (т. н. *англ.* indication drift) для проведения дорогостоящей терапии при ревматических заболеваниях. Как показало 5-летнее наблюдение, расширения показаний для назначения ГИБП по активности болезни не произошло, однако их стали назначать больным с более низким уровнем HAQ.

Обязательной функцией регистров является определение риска развития любых нежелательных лекарственных явлений, но преимущественно отсроченных и потенциально опасных для жизни (опухоли, туберкулёз, СПИД и др.). Кроме того, регистры предоставили богатые возможности для углублённых научных исследований. Так, в регистре SSTAG было отмечено статистически значимое уменьшение потребности в проведении хирургического лечения среди больных РА, получивших терапию ГИБП [14].

В Российской Федерации также накоплен богатый опыт в области ревматологии. Общероссийский регистр пациентов с РА ведётся с одобрения Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по специальности «Ревматология». Регистр создавался для совершенствования учёта пациентов с РА, а также в качестве источника

достоверных сведений о существующей клинической практике, что позволяет повысить качество оказываемой пациентам медицинской помощи. Регистр создан и ведётся в электронном виде под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» при многолетнем партнёрстве с компанией – производителем регистров АО «Астон Консалтинг». Данные реальной клинической практики неоднократно публиковались в российских журналах и представлялись на EULAR [15].

Однако если говорить о самом длительном и широкомасштабном опыте регистрового наблюдения в Российской Федерации, то это Государственный регистр сахарного диабета, созданный в 1996 году приказом Министерства здравоохранения РФ № 404 от 10 декабря 1996 года в рамках реализации ФЦП «Сахарный диабет» с целью реализации клинко-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета, как важнейшей социально-значимой патологии [16]. По количеству пациентов и подключённых пользователей, это самый крупный регистр в Европе. По состоянию на 2020 год в регистре насчитывается более 4,5 млн пациентов, подключены ЛПУ из 84 субъектов РФ [17]. Техническое обеспечение и обновление, медико-статистическую обработку данных, аналитическую работу и обучение специалистов с начала создания регистра обеспечивает АО «Астон Консалтинг», по существующему законодательству в рамках государственно-частного партнёрства.

Подходы к созданию регистров

Создание регистров и их последующая оценка подчиняются определённым правилам, используются строгие подходы [18].

Регистры могут представлять собой проспективные наблюдательные когортные исследования пациентов, которые имеют конкретное заболевание и (или) получают конкретное лечение или определённого рода медицинское вмешательство. Регистр может быть ретроспективным, т. е. использовать данные,

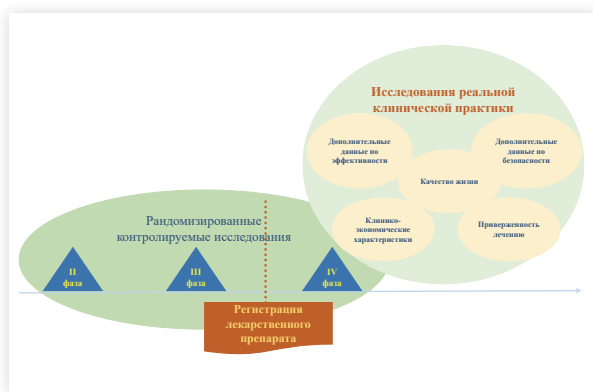


Рис. Соотношение возможностей рандомизированных контролируемых исследований и регистров [19]

ранее занесённые в медицинскую документацию. Возможно сочетание ретроспективного и проспективного видов регистра. Они могут быть использованы для понимания естественной истории течения заболевания, оценки или мониторинга безопасности и эффективности лекарственных препаратов на основе рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценки качества медицинской помощи и работы поставщика, а также оценки экономической эффективности (см. рис.) [19].

Дизайн регистра планируется в соответствии с поставленными целями, которые, в свою очередь, определяют сбор и анализ полученных данных. Регистры, как правило, включают большую и более разнообразную популяцию пациентов, по сравнению с теми группами, которые обычно изучаются в РКИ на III фазе; следовательно, они лучше отражают реально существующих пациентов, методы ведения пациентов и исходы лечения. За пациентами часто следят в течение более длительного периода времени, что позволяет оценить отдалённые результаты. Больные включаются в регистр не произвольно, а в соответствии со строгим принципом последовательности (то есть все больные, отвечающие определённому критерию, за определённый период времени). Кроме того, регистр может предусматривать весьма длительные сроки наблюдения за больными [18].

В большинстве исследований регистров требуется очень мало посещений, оценок или процедур. Набор данных для каждого пациента обязательно должен быть однотипным, кроме того включение пациентов в регистр должно быть сплошным (то есть в него должны включаться все больные, удовлетворяющие заданным принципам регистра) и ограничиваться только временными и территориальными рамками, заданными в дизайне регистра. На включение пациента в регистр не должно влиять желание или нежелание исследователя. Данные, зафиксированные в регистре, могут быть получены как в результате непосредственного контакта с пациентом, физического обследования, так и путём анализа первичной медицинской документации. Хотя бы один элемент данных должен быть ключевым, т. е. непосредственно связанным с целью регистра [20].

Некоторые авторы классифицируют регистры на лекарственные и регистры по нозологическим формам. Лекарственные регистры направлены на сбор данных на протяжении определённого времени по популяции, подвергающейся воздействию изучаемого лекарственного препарата, или группы препаратов, или схемы лечения. Целью лекарственных регистров обычно является изучение отдалённых результатов применения лекарственных препаратов в отношении их эффективности и безопасности в реальной клинической практике, приверженности лечению.

Задачами такого регистра могут быть сбор данных о нежелательных реакциях, в том числе — с применением стандартизированных опросников пациентов, изучение отдалённых исходов лечения, периодов ремиссии, ответа на проводимую терапию и др. [2].

Регистры пациентов по нозологическим формам являются необходимым инструментом для изучения характера и течения заболеваний, поскольку это важный способ получения достаточного объёма выборки, необходимой для исследований реальной клинической практики. На основе регистров пациентов по нозологическим формам можно проанализировать и сравнить отдалённые результаты эффективности и безопасности лечения разными лекарственными препаратами, схем лечения, что является более объективным, чем лекарственные регистры [2]. Поскольку больные (и лечащие их врачи) не отбираются специально, высока вероятность того, что качество лечения и его соответствие современным рекомендациям внутри регистра будет сильно различаться. Соответственно, высока вероятность того, что конкретные лекарственные препараты, даже обязательные к назначению в определённой клинической ситуации, могут назначаться далеко не всем больным. Это, в свою очередь, даёт возможность формировать внутри регистра более или менее одинаковые группы, различающиеся между собой фактом приёма или неприёма конкретного препарата [18].

Анализ регистров пациентов даёт возможность:

1. изучить эпидемиологические данные:
 - распространённость, заболеваемость, смертность, выживаемость, распределение по стадиям и тяжести, осложнениям;
 - социально-демографические особенности заболевания в регионах;
2. планировать экономические затраты на лечение:
 - потребность в диагностике и лечении на уровне ЛПУ, региона, страны;
 - оценка технологий здравоохранения;
3. исследовать различия в реальной клинической практике:
 - региональные особенности;
 - соответствие ведения пациентов стандартам лечения и клиническим рекомендациям;
4. провести анализ достижения целевых показателей здравоохранения в режиме реального времени:
 - эффективность, переносимость, приверженность применяемой терапии;
 - оценка качества жизни пациента;
5. осуществить научный анализ:
 - оценка репрезентативной популяции пациентов;
 - анализ терапевтических подходов в динамике;
 - исходы и конечные точки на протяжении длительного (неограниченного) периода.

Правовое регулирование

Правовой основой работы регистров является Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [21]. Защита персональных данных осуществляется в соответствии с Федеральным законом о персональных данных от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ [22]. Юридические лица, осуществляющие создание и функционирование регистров, являются сертифицированными операторами персональных данных, их деятельность подлежит контролю Роскомнадзором РФ. Физические лица, допущенные к обработке персональных данных в регистрах, проходят регулярное обучение работе с персональными данными и обеспечивают конфиденциальность сведений, содержащихся в регистрах. Все лица и медицинские организации, принимающие участие в сборе и анализе данных регистров, в том числе Министерство здравоохранения РФ и уполномоченные органы исполнительной власти РФ, должны обеспечивать конфиденциальность сведений, содержащихся в регистре, хранение и защиту таких сведений в соот-

ветствии с Федеральным законом «О персональных данных». Персональные данные пациента могут быть использованы только в том случае, если он подписал информированное согласие на обработку и передачу оператору персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну. Передача сведений в регистр от медицинских организаций, врачей и специалистов осуществляется по защищённому каналу связи, в соответствии с требованиями Федеральной службы по техническому и экспортному контролю и Федеральной службы безопасности РФ.

Заключение

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).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор работает в АО «Астон Консалтинг».

Одобрение комитетом по этике. Обзорная статья не требовала одобрения Комитетом по этике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Иванов Александр Викторович – начальник отдела стратегического консалтинга АО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

e-mail: a.ivanov@aston-health.com  <https://orcid.org/0000-0003-3487-928X>

Список литературы

1. Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) are playing an increasing role in health care decisions. Доступно по: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>.
2. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. Доступно по: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
3. EMA.Patient registries. Доступно по: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
4. Кобринский Б. А. Автоматизированные регистры медицинского назначения: теория и практика применения / Б. А. Кобринский. – М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2011. – 148 с.
5. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Доступно по: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/32206> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
6. Железнякова И. А., Пирова Г. И., Прохорович Е. А. Регистры пациентов и реестры счетов по ОМС: вопросы интеграции и взаимозаменяемости. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018;11(4):067–072. doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.067-072
7. Поддубная И. В., Стефанов Д. Н. Раковые регистры: вчера, сегодня, завтра. Современная онкология. 2012;14(1):7–9.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/902136492> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
9. <https://aston-health.com/therapeutic-areas/endocrinology.html> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
10. Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4–9.
11. Van Vollenhoven R. F., Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S195–200.

12. Asklin G. J. et al. Risk for lymphomas following TNF-blockade. Comparison with a nationwide comorbidity database. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(Suppl. 1):258.
13. Geborek P., Crnkic M., Petersson I. F., Saxne T., South Swedish Arthritis Treatment Group. *Etanercept*, *infiximab*, and *leflunomide* in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(9):793–8. doi: 10.1136/ard.61.9.793
14. Kobelt G., Eberhardt K., Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with *etanercept* or *infiximab* in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(1):4–10. doi: 10.1136/ard.2003.010629
15. Loginova E., Korotaeva T., Koltakova A., et al. THU0305 Minimal disease activity (MDA) attainment after starting biological (B) DMARDs and non-BDMARDs treatment in psoriatic arthritis patients (PTS) in routine care: Russian psoriatic arthritis registry (RU-PSART) data. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:370–1. Доступно по: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/77/Suppl_2/370.3.full.pdf; doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2695
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 404 от 10 декабря 1996 года (утратил силу). Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/9036715> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
17. Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Дедов И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив.* 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
18. Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист.* 2012;(3-4):4–9.
19. Исследования реальной клинической практики / А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов, В. В. Омеляновский, Д. А. Сычёв, А. Л. Хохлов, С. Л. Плавинский, Б. К. Романов, М. В. Журавлёва, Е. В. Вербицкая, Е. А. Вольская, Д. А. Рождественский, С. В. Глаголев, М. Ю. Фролов, А. В. Рудакова, А. В. Павлыш, Ю. Е. Балыкина, А. А. Курылёв, А. В. Иванов, Д. С. Козлов, С. Б. Васильченко, Т. И. Галимов, О. А. Логиновская, С. А. Мишинова, Т. А. Гольдина, В. А. Булатов, Е. В. Лаврентьева, В. В. Горин, Л. А. Худова, В. В. Секачёв, И. В. Ефименко, Л. И. Карпенко, А. А. Поликарпова. – М. : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2020. – 208 с. : ил. – ISBN 978-5-4465-2902-5. – Доступно по: <https://clck.ru/Qkeep> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
20. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Доступно по: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/registries-guide-4th-edition> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
21. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> [Internet] (дата обращения: 14.08.2021).
22. Защита персональных данных осуществляется в соответствии с Федеральным законом о персональных данных от 27.07.2006 № 152-ФЗ. Доступно по: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/24154/page/1> [Internet] (дата обращения: 06.08.2021).

Применение данных реальной клинической практики при обосновании требований к предмету закупок

Борзова М. А. 

Адвокатское бюро «Трубор», Российская Федерация, Москва

Аннотация

В статье описываются подходы правоприменительной практики в отношении пределов осуществления права лечебного учреждения на формирование требований к закупаемым препаратам на основе клинической практики и собственного опыта заказчика.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; закупки для государственных и муниципальных нужд; правоприменительная практика

Для цитирования: Борзова М. А. Применение данных реальной клинической практики при обосновании требований к предмету закупок. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):16-20 <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-4>

Поступила: 02 сентября 2021 г. **Одобрена:** 14 сентября 2021 г. **Опубликована:** 20 сентября 2021 г.

Applying real-world data to justify requirements to purchased drugs in public procurement

Borzova M. A. 

"Trubor" Law Firm, Russian Federation, Moscow

Abstract

The article describes the approaches of law enforcement practice in relation to the regulatory limits within which a medical institution may exercise its right to establish requirements for purchased drugs based on purchaser's clinical practice and its own clinical experience.

Keywords: real-world data; public procurement; regulatory practice

For citation: Borzova MA. Applying real-world data to justify requirements to purchased drugs in public procurement. *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):16-20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-4>

Received: September 02, 2021. **Accepted:** September 14, 2021. **Published:** September 20, 2021.

Введение

Согласно пункту 6 части 1 статьи 33 Федерального закона от 05 апреля 2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее – Закон № 44-ФЗ) лекарственные препараты закупаются в соответствии с международными непатентованными наименованиями (при отсутствии – в соответствии с химическими, группировочными наименованиями) [1]. Исключения составляют закупки лекарственных препаратов по медицинским показаниям (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии и закупки препаратов, которые включены в перечень лекарственных

средств, закупаемых в соответствии с их торговыми наименованиями [2].

Кроме того, Постановление Правительства РФ от 15 ноября 2017 г. № 1380 определяет особенности описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд (далее – Особенности описания ЛП) [3]. Согласно Особенности описания ЛП, при формировании технического задания заказчик указывает: лекарственную форму, дозировку препарата, остаточный срок годности. При этом запрещается включение в документацию о закупке ряда характеристик препарата, указывающих на единственного производителя и прямо не влияющих на терапевтический

эффект. В то же время заказчик вправе обосновать включение определённых характеристик закупаемого препарата в техническое задание, если нет иной возможности описать соответствующие требования.

Однако ни Закон № 44-ФЗ, ни Особенности описания ЛП не содержат указаний на возможность формирования требований к лекарственному препарату на основе опыта оказания медицинской помощи в конкретном лечебном учреждении или на основе данных реальной клинической практики (англ. Real-world data; RWD). В то же время правоприменительная практика формируется более гибко.

Материалы и методы

Анализ правоприменительной практики – это кропотливый процесс. Отслеживать её развитие необходимо на регулярной основе для возможности оценить появление и изменение определённых тенденций в толковании действующих норм. Кроме того, решения, как правило, необходимо отслеживать вручную с использованием реестра жалоб на официальном сайте Единой информационной системы в сфере закупок для наиболее полного охвата материала и сравнения текстов решений непосредственно с документацией о закупке. В то же время в настоящей статье приведены наиболее показательные с практической точки зрения решения с развёрнутыми формулировками правоприменителя, которые в наибольшей степени позволяют анализировать и обобщать регуляторный опыт. Для демонстрации преемственности подходов в настоящей статье рассмотрены примеры из практики за 2019–2021 гг. в отношении закупок лекарственных препаратов с различными международными непатентованными наименованиями (МНН).

Результаты

Данное исследование показало, что прямой и формализованной связи между формированием практики в сфере государственных (муниципальных) закупок и механизмами сбора и анализа данных реальной клинической практики нет. Тем не менее толкования правоприменителя демонстрируют, что опыт применения препарата в конкретном лечебном учреждении может оказывать влияние на формирование требований к закупаемым лекарственным средствам в целях обеспечения качественного оказания медицинской помощи определённым группам пациентов. При этом правомерность соответствующего подхода подтверждается рядом решений территориальных управлений Федеральной антимонопольной службы и судов. Однако соответствующие решения являются точечными, и какой-либо системной работы по обобщению и анализу обозначенной практики не ведётся. Тем не менее данное исследование показывает, что *de-facto* у заказчика

есть неформализованные инструменты для учёта его клинического опыта при формировании требований к предмету закупки.

Анализ подходов правоприменителя. Для того чтобы продемонстрировать, каким образом правоприменитель толкует действующее законодательство, ниже будут подробно описаны и разобраны примеры из административной и судебной практики.

Когда ссылки на опыт применения препарата помогают обосновать потребности. Решение Краснодарского УФАС от 04 августа 2021 г. по делу № 023/06/67-3767/2021 является одним из свежих примеров положительной оценки ссылки на опыт клинической практики заказчика в качестве обоснования требований к закупаемому препарату. Так, при проведении аукциона на поставку лекарственного препарата с МНН «Паклитаксел» заказчик установил ряд требований к дозировке и фасовке. В документации о закупке было указано, что у заказчика существует потребность лечения пациентов, страдающих такими злокачественными новообразованиями, как рак молочной железы. Опыт работы заказчика показал, что терапию проходило достаточное число пациентов с площадью поверхности тела 1,6–1,7 м². При этом, согласно опыту заказчика, фасовка препарата с МНН «Паклитаксел» 6–16,7 мг/мл (100,2 мл) или 17 мг/мл (102 мг), 23 мл (138 мг) или 23,3 мл (139,8 мг), 46 мл (276 мг), 50 мл (300 мг) наиболее точно соответствовала режиму химиотерапии у больных с такой площадью поверхности тела и других пациентов. Заказчик отклонил заявку одного из участников рынка, в которой были предложены характеристики препарата, не соответствующие указанным в техническом задании характеристикам. Антимонопольный орган, в свою очередь, признал отклонение заявки правомерным, а требования заказчика обоснованными.

В Решении Ленинградского УФАС от 15 декабря 2020 г. по делу № 047/06/67-3288/2020 прослеживается аналогичный подход. При проведении аукциона на поставку лекарственного препарата с МНН «Оксалиплатин» заказчик установил требование к лекарственной форме и дозировке: «лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг или концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл, 30 мл или лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 150 мг». В антимонопольный орган была подана жалоба на неправомерное отклонение заявки, в которой, по мнению заявителя жалобы, был предложен лекарственный препарат с эквивалентными характеристиками и сходным терапевтическим эффектом. Антимонопольный орган, в свою очередь, отметил, что при оценке сходного терапевтического эффекта следует руководствоваться позицией медицинских работников, непосредственно

осуществляющих взаимодействие с данным лекарственным препаратом. Кроме того, антимонопольный орган установил, что с учётом многолетней практики в проведении химиотерапевтического лечения заказчиком было выработано наиболее оптимальное соотношение дозировки и объёма наполнения лекарственного препарата с МНН «Оксалиплатин» в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» (5 мг/мл во флаконах 30 мл, что аналогично 150 мг твёрдого вещества). Применение иной дозировки и иного объёма наполнения флакона могло помешать качественному ведению лечебного процесса, значительно увеличить вредное воздействие на сотрудников и количество опасных отходов. Кроме того, заказчик закупал препарат в соответствующем количестве и дозировке с учётом статистических данных:

1. по средней потребности отделений;
2. о возможных вариантах лечения.

Таким образом, со ссылкой на опыт применения препарата и статистические данные, заказчик доказал, что преимуществами использования соответствующих дозировки и объёма наполнения препарата являлись:

1. отсутствие потерь при разведении для приготовления инфузионных растворов;
2. сокращение времени проведения манипуляций при приготовлении инфузионных растворов и затрат на сопровождающие медицинские изделия;
3. отсутствие необходимости утилизировать дополнительные остатки препарата, который обладает высокой цитостатической токсичностью и требует обеззараживания и обезвреживания;
4. минимизация возможного вредоносного влияния контакта медицинского персонала с цитотоксическим агентом при приготовлении инфузионного раствора;
5. уменьшение финансовых затрат заказчика на лечение пациентов.

Ссылка на сложившийся опыт оказания медицинской помощи специалистами лечебного учреждения была принята и в Решении Красноярского УФАС от 10 апреля 2020 г. № 024/06/105-862/2020, которое описывает следующую ситуацию. Заказчик провёл аукцион на поставку лекарственного препарата с МНН «Цефотаксим+Сульбактам». На действия заказчика была подана жалоба в связи с неправомерным, по мнению заявителя жалобы, формированием требований к закупаемому препарату. Заказчику удалось обосновать необходимость закупки соответствующего препарата, в том числе, на основании следующего. Исходя из опыта работы медицинского персонала заказчика, было уста-

новлено, что по результатам бактериологических посевов в помещениях заказчика за 2018 г. наиболее часто встречающимся возбудителем инфекций являлась кишечная палочка, которая выработала резистентность к «цефтриаксону/цефотаксиму». «Цефотаксим+Сульбактам» был включён заказчиком в заявку на приобретение на 2020 г. на основании того, что препарат содержит ингибитор бета-лактамаз – сульбактам, который расширяет его спектр действия. Кроме того, в условиях стремительного роста антибиотикорезистентности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний (в частности, кишечной палочки) назначение препарата с МНН «Цефотаксим+Сульбактам» в качестве эмпирической терапии позволяло уменьшить необходимость назначения резервных препаратов и сдерживать селекцию карбапенемрезистентных возбудителей, в том числе синегнойной палочки.

В связи с изложенным выше антимонопольный орган указал, что действия заказчика по приобретению соответствующего лекарственного препарата сами по себе не могли рассматриваться в качестве нарушения требований Закона № 44-ФЗ, поскольку:

1. действия заказчика корреспондировали целям эффективного использования источников финансирования;
2. действия заказчика были обусловлены фактической необходимостью противостояния стремительному росту антибиотикорезистентности в условиях проведения объективно требуемой антибактериальной терапии при оказании медицинской помощи больным.

Схожую логику можно увидеть в Решении Новосибирского УФАС от 13 сентября 2019 г. по делу № 054/06/69-1774/2019, которое описывает следующий подход в отношении закупки лекарственного препарата с МНН «Иммуноглобулин человека нормальный». Заявка одного из участников была признана не соответствующей требованиям документации об аукционе в связи с тем, что в показаниях к применению лекарственного препарата, предложенного к поставке, отсутствовал показатель «симптоматическая гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или лечению». В связи с этим антимонопольный орган была подана жалоба. Заказчик пояснил, что установление требования к наличию соответствующих показаний к применению было связано, прежде всего, с тем, что у заказчика как у медицинского учреждения имелся богатый опыт применения лекарственных препаратов с МНН «Иммуноглобулин человека нормальный». Из соответствующего опыта заказчик сделал однозначный вывод, что количество летальных исходов существенно ниже в случаях, когда для лечения пациентов использовался

препарат, имеющий в числе показаний к применению «симптоматическую гипогаммаглобулинемию, вторичную по отношению к основному заболеванию или лечению». Антимонопольный орган признал доводы заказчика обоснованными.

Ссылки на опыт применения препарата содержатся и в Решении Архангельского УФАС от 21 мая 2019 г. по делу № 121фз-19. Так, при проведении аукциона на поставку лекарственного препарата с МНН «Эноксапарина натрия» заказчик установил требование к форме выпуска препарата и объёму наполнения первичной упаковки. В связи с таким формированием требований документации о закупке в антимонопольный орган была подана жалоба. Заказчик пояснил, что закупаемый препарат предназначался для применения в отделениях экстренной медицинской помощи и реанимации, куда пациенты поступают и где находятся в критическом состоянии и нуждаются в немедленной медицинской помощи. Заказчик отметил, что лекарственный препарат с МНН «Эноксапарина натрия» был необходим в объёме наполнения первичной упаковки 0,400 мл в связи с многолетним опытом применения препарата в указанном объёме и взаимосвязью с массой тела пациента. Заказчик отметил, что использование большего объёма наполнения привело бы к перерасходу лекарственного препарата, так как оставшийся в шприце препарат после введения одному пациенту нельзя использовать для другого пациента. В свою очередь, меньший объём увеличил бы временные затраты на введение необходимого количества препарата пациенту, находящемуся в критическом состоянии, когда крайне важно не упустить время. На основании соответствующих пояснений антимонопольный орган признал позицию заказчика обоснованной.

Когда правоприменитель говорит о том, что заказчик не привёл ссылок на клиническую практику. Однако не всегда заказчику удаётся убедить правоприменителя в своей правоте. Так, Решение Омского УФАС от 22 ноября 2019 г. по делу № 03-10.1/17-2019 содержит следующий подход к квалификации действий заказчика.

В антимонопольный орган была подана жалоба, согласно которой заказчик неправомерно установил требование о поставке лекарственного препарата с МНН «Цефепим» в комплекте с растворителем, что соответствовало характеристикам единственного препарата, представленного на рынке. Антимонопольный орган при этом указал, что аукционная документация не содержала каких-либо документов и сведений, обосновывающих установление соответствующих характеристик. Как отметил антимонопольный орган, заказчик не привёл в документации о закупке ссылок на клиническую практику и практику применения лекарственных препаратов

специалистами лечебного учреждения. Учитывая, что заказчиком не была предусмотрена возможность поставки отдельных компонентов и при этом обоснование необходимости поставки препарата в комплекте с растворителем отсутствовало в документации о закупке, антимонопольный орган заключил, что заказчиком были нарушены требования Закона № 44-ФЗ и Особенности описания ЛП. В то же время можно предположить, что, в случае надлежащего обоснования со ссылками на клиническую практику и практику применения соответствующего препарата специалистами лечебного учреждения, вывод правоприменителя мог быть иным.

Когда правоприменитель требует представить статистическую информацию. Иногда правоприменитель сам просит заказчика представить статистическую информацию и данные его клинической практики для обоснования потребности. Например, Решение УФАС по Республике Марий Эл от 13 мая 2021 г. по делу № 012/06/106-439/2021 описывает следующий подход. Заказчиком был проведён аукцион на поставку лекарственного препарата с МНН «Далтепарин натрия». Заказчик установил требование к лекарственной форме закупаемого препарата: «раствор для внутривенного и подкожного введения». В техническом задании заказчик указал на то, что требование было установлено «для оказания в полном объёме экстренной медицинской помощи отделением реанимации и интенсивной терапии в критическом состоянии пациента и в послеродовом периоде». В антимонопольный орган была подана жалоба на положения документации о закупке.

Согласно пояснениям заказчика, требование к лекарственной форме «раствор для внутривенного и подкожного введения» было установлено ввиду необходимости введения препарата внутривенно при оказании экстренной медицинской помощи пациентам. Для подтверждения данной информации в рамках рассмотрения жалобы антимонопольный орган запросил у заказчика статистическую информацию об использовании препарата с МНН «Далтепарин натрия» внутривенно. Однако заказчик не представил требуемую статистику со ссылкой на то, что использование лекарственного препарата в соответствии с конкретным способом введения не является предметом статистического учёта и обязательным требованием. В то же время заказчиком была представлена информация, из которой следовало, что по состоянию на 01 мая 2021 г. была применена 361 упаковка препарата в форме выпуска «раствор для внутривенного и подкожного введения». При этом было представлено всего 3 выписки из истории болезней, подтверждающие использование препарата внутривенно. Таким образом антимонопольный орган установил, что препарат использовался заказчиком преимущественно

для подкожного введения. Учитывая изложенное, антимонопольный орган заключил, что заказчиком не было приведено обоснование в отношении требуемой к поставке лекарственной формы. В связи с этим жалоба была признана обоснованной. В то же время можно предположить, что при наличии развёрнутых статистических данных, сформированных на базе клинической практики лечебного учреждения, вывод правоприменителя может быть другим.

Позиция судебной системы соответствует подходам, сложившимся в административной практике. На уровне Верховного Суда РФ прослеживается преемственность подходов в отношении правомерности ссылок на специфический опыт применения препарата заказчиком. Так, Определение Верховного Суда РФ от 21 ноября 2019 г. № 309-ЭС19-18066 описывает следующую ситуацию. Региональным министерством было опубликовано извещение и документация об аукционе на поставку лекарственного препарата с МНН «Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс» в дозировке 500 ЕД. В антимонопольный орган была подана жалоба в части необъективного описания объекта закупки, которая была признана обоснованной. Однако судебные инстанции указали, что заказчик, устанавливая требования к характеристикам закупаемого товара, исходил из имеющейся потребности в лекарственном средстве, обладающем определёнными характеристиками, для назначения детям с фокальной спастичностью нижней конечности, и закупался в определённой дозировке и количестве

на основании назначений врачей. При этом список пациентов представлялся заказчиком на обозрение судов. Вопреки доводам антимонопольного органа, суды учли, что в рассматриваемом случае было установлено определённое требование к дозировке препарата, как к характеристике, которая для заказчика являлась существенной ввиду методики и опыта применения лекарственного препарата. Соответствующий подход правоприменителя можно косвенно проследить и в других судебных делах.

Заключение

Пройдёт ещё немало времени прежде, чем само понятие «данные реальной клинической практики» будет интегрировано в нормы законодательства о закупках. Тем не менее важно обращать внимание на существование взаимосвязей между практикой применения лекарственных средств в лечебных учреждениях и возможностями формирования требований к закупаемым препаратам с учётом клинической практики заказчика. Тем не менее важно также помнить, что ссылки на данные реальной клинической практики не должны быть использованы недобросовестно в целях ограничения круга участников закупок, так как обозначенный инструмент должен служить двум базовым целям:

1. для защиты интересов пациентов в получении качественного лечения;
2. для оптимального оснащения лечебных учреждений и оказания своевременной медицинской помощи в необходимом объёме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов в связи с данной работой.
Одобрение комитетом по этике. Обзорная статья не требовала одобрения Комитетом по этике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Борзова Мария Анатольевна – советник, Адвокатское бюро «Трубор», Россия, Москва
e-mail: maria.borzova@gmail.com  <https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

Список литературы

1. Федеральный закон от 05 апреля 2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (в ред. от 02.07.2021). Доступно по: <https://fssp.gov.ru/2315090/> [Internet] (дата обращения: 30.08.2021).
2. Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2013 г. № 1086 «Об утверждении Правил формирования перечня лекарственных средств, закупка
3. которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями». Доступно по: <https://clck.ru/XJFmp> [Internet] (дата обращения: 30.08.2021).
3. Постановление Правительства РФ от 15 ноября 2017 г. № 1380 «Об особенностях описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд». Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/hoNXj8exUEVL8AfDVSYeQGms0l0oEeA5.pdf> [Internet] (дата обращения: 30.08.2021).

Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра»

Колбин А. С. 

От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации

Аннотация

16 сентября 2021 года Ассоциацией специалистов в области оценки технологии здравоохранения, Ассоциацией клинических фармакологов, Санкт-Петербургским подразделением международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа (ISPOR) была организована и проведена II-я ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики сегодня и завтра». Тема конференции объединила ведущих российских и мировых специалистов в области RWD/RWE.

Ключевые слова: 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 конференции: «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра» // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):21-24 <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-5>

Поступила: 10 октября 2021 г. **Одобрена:** 15 октября 2021 г. **Опубликована:** 23 октября 2021 г.

Resolution based on the results of the conference: "RWD/RWE – Tools for real clinical practice research: today and tomorrow"

Kolbin A. S. 

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

Abstract

On September 16, 2021 Association of Health Technology Assessment Professionals, Association of Russian Clinical Pharmacologists, St. Petersburg Branch of ISPOR organized the II annual scientific-practical conference with international participation: "RWD/RWE – Tools for real clinical practice research: today and tomorrow". The topic of the conference brought together leading Russian and world experts in the field of RWD/RWE.

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 based on the results of the conference: "RWD/RWE – Tools for real clinical practice research: today and tomorrow". *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):21-24. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-5>

Received: October 10, 2021. **Accepted:** October 15, 2021. **Published:** October 23, 2021.

РЕЗОЛЮЦИЯ

По результатам работы конференции: «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики сегодня и завтра», которая состоялась 16 сентября 2021 года.

I. Были предложены переводы и термины RWD/RWE.

1. RWD (real-world data) – данные реальной клинической практики (РКП) – данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников.
2. RWE (real-world evidence) – доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики – клинические доказательства в

отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики.

II. В ходе проведения конференции были выявлены следующие ограничения для внедрения РКП.

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

1. Отсутствие определения на законодательном уровне термина «реальная клиническая практика», «данные реальной клинической практики», «исследования реальной клинической практики» и «доказательства реальной клинической практики», а также норм, регулирующих процедуры сбора и анализа данных РКП.

РЕЗОЛЮЦИЯ

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 в рамках научного обоснования при обновлении данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов.
3. Отсутствие инструментов, позволяющих сопоставлять данные о конкретном лекарственном препарате с данными пациента, поскольку данные федерального регистра и данные клинических исследований не взаимодействуют с системами мониторинга движения лекарственных препаратов.
4. Процедуры регистрации клинических исследований РКП в качестве пострегистрационного исследования эффективности (ПРИЭ) или безопасности (ПРИБ) или иного исследования не разработаны.

В использовании РКП при оценке технологий здравоохранения:

1. Отсутствие нормативно-правовых конструкций использования данных РКП не позволяет широко использовать данные при принятии решений при оценке технологий здравоохранения (ОТЗ).
2. Процесс комплексной оценки лекарственных средств при формировании перечней лекарственных препаратов не включает в себя анализ данных РКП.

В использовании РКП при разработке клинических рекомендаций:

1. Отсутствует механизм применения данных РКП при разработке/обновлении клинических рекомендаций.
2. Нет специальных норм, позволяющих использовать данные РКП, содержащиеся в предусмотренной законом информационной системе, профессиональными некоммерческими организациями при разработке/пересмотре клинических рекомендаций.
3. Нет специальных норм для обработки данной информации при создании систем поддержки принятия врачебных решений (в том числе, с применением технологий искусственного интеллекта) и обеспечения доступа к данной информации для медицинских специалистов.

В использовании РКП при внедрении инновационных моделей лекарственного обеспечения:

1. Отсутствие парадигмы РКП в отечественной си-

стеме здравоохранения не позволяет внедрять ценностно-ориентированный подход инновационных моделей лекарственного обеспечения. В то же время, для запуска пилотного проекта по внедрению инновационных моделей лекарственного обеспечения необходим, в том числе, анализ данных о клинической эффективности лекарственного препарата для осуществления государственных закупок по инновационным моделям (например, по модели «разделение рисков»).

В использовании РКП при использовании информационных систем:

1. Качество данных, собираемых лабораторными информационными системами и медицинскими информационными системами, и их несовместимый формат не позволяет системно обрабатывать и использовать данные РКП при принятии решений в системе здравоохранения.

В использовании РКП при создании регистров:

1. Федеральный регистр объединяет данные по отдельным категориям пациентов (перечневые нозологии и лица, имеющие право на получение государственной социальной помощи).
2. В Российской Федерации отсутствует единый регистр пациентов, получающих медицинскую помощь в рамках государственной системы здравоохранения, т. е. регистр, который бы объединял все регистры.

В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС:

1. Отсутствует закрепленное на уровне нормативных правовых актов определение термина «данные реальной клинической практики» и/или термина «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики».
2. Отсутствуют разработанные на уровне концепций, стратегий или методических рекомендаций подходы к использованию данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, при принятии регуляторных решений.
3. Отсутствуют регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных/приемлемости источников РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа РКП.
4. Отсутствуют специальные регуляторные подходы в отношении внедрения данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, в рамках научного обоснования или части

научного обоснования при обновлении данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов/регистрации новых лекарственных препаратов.

5. Отсутствуют специальные подходы в отношении использования данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, при проведении пострегистрационных клинических исследований эффективности (ПРИЭ) и/или пострегистрационных клинических исследований безопасности (ПРИБ) при организации фармаконадзора.

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

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

1. Внесение изменений в Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: дополнить ст. 4 определениями «реальная клиническая практика», «данные реальной клинической практики», «исследования реальной клинической практики», «доказательства реальной клинической практики».
2. Разработка Постановления Правительства РФ о порядке обработки и анализа данных РКП. Закрепление требований к методам сбора и анализа данных РКП для дальнейшей оценки их качества и прозрачности; закрепление требований к методам работы с возможными врачебными ошибками и ошибками ввода данных; закрепление требований к источникам информации, которые могут использоваться для целей проведения исследований.
3. Данные РКП и/или доказательства, полученные на основе анализа данных РКП, и их использование совместно с результатами клинических исследований позволят стать научным обоснованием для принятия регуляторных решений при внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП), листок-вкладыш в отношении безопасности и эффективности ранее зарегистрированных лекарственных препаратов или решений о приостановлении применения лекарственного препарата, о включении/исключении из ограничительных перечней, а также подтверждать валидность результатов клинического исследования для принятия регуляторных решений.
4. Внесение изменений в Постановление Правительства РФ от 28.11.2013 № 1086 «Об утверждении Правил формирования перечня

лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями»: дополнить п. 5 формулировкой следующего содержания: «результатов неинтервенционных исследований применения ЛП для медицинского применения в реальной клинической практике».

5. Необходимость создания национального стандарта, требований и этических принципов проведения исследований реальной клинической практики, сбора, хранения и обработки данных РКП.
6. Создание органа (комитета), контролирующего качество инструментов для сбора и обработки данных РКП.
7. Содействие в ускорении принятия международных требований правил надлежащей клинической практики ICH GCP E6(R2) в РФ.

В использовании РКП при оценке технологий здравоохранения:

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, утверждённых Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части учёта данных реальной клинической практики при формировании перечней лекарственных препаратов.

В использовании РКП при разработке клинических рекомендаций:

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 использовании РКП при внедрении инновационных моделей лекарственного обеспечения:

1. Внесение изменений в Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» в части введения правовых норм для регулирования инновационных моделей лекарственного обеспечения.
2. Оптимизация антимонопольного законодательства для исключения рисков необоснованного применения существующих норм к инновационным моделям лекарственного обеспечения.
3. Внедрение механизма учёта данных РКП при анализе данных о клинической эффективности лекарственного препарата для осуществления государственных закупок по инновационным моделям.
4. Внедрение механизма учёта данных РКП при оценке результативности лечения в модели соглашения о платеже по результатам терапии.

В использовании РКП при использовании информационных систем:

1. Внедрение обеспечительных мер по контролю качества данных, собираемых/вводимых в рамках медицинских информационных систем (МИС) и лабораторных информационных систем (ЛИС).
2. Интеграция МИС и ЛИС, специализирующихся на сборе структурированных медицинских данных.

В РКП при создании регистров:

1. Необходимо пересмотреть подходы к ведению регистров пациентов в целях трансформации регистров в источники достоверной научной информации о популяции больных, о назначаемой и применяемой терапии, об исходах лечения и так далее, и, соответственно, предусмотреть ведение единого регистра по всем нозологиям.

2. Разработать 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.
3. Установить обязательность использования регистров в клинической практике, а также в рамках оценки технологий здравоохранения (ОТЗ).

В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС:

1. Разработать подходы на уровне концепций, стратегий или методических рекомендаций к использованию данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, при принятии регуляторных решений.
2. Разработать регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных/приемлемости источников РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа РКП.
3. Разработать специальные регуляторные подходы в отношении внедрения данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП и их использование совместно с результатами клинических исследований для научного обоснования и принятия соответствующих регуляторных решений о внесении изменений в ОХЛП, листок-вкладыш в отношении безопасности и эффективности ранее зарегистрированных лекарственных препаратов и регистрации новых лекарственных препаратов.
4. Разработать специальные подходы в отношении использования данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП,

В организации межведомственного и экспертного взаимодействия:

1. Создать открытые рабочие группы по решению вышеуказанных вопросов с целью скорейшего внедрения подхода РКП.