

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2022 № 1 (2)





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-ok.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



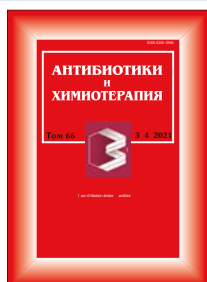
Журнал «**Фармакокинетика и Фармакодинамика**» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «**Фармакогенетика и фармакогеномика**» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинко-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



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артёмов Антон Вячеславович
г. Москва, Россия
Балыкина Юлия Ефимовна
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Борзова Мария Анатольевна
г. Москва, Россия
Вербицкая Елена Владимировна
д. м. н., доцент, г. Санкт-Петербург, Россия
Вольская Елена Алексеевна
к. и. н., г. Москва, Россия
Галимов Тимур Ильич
г. Санкт-Петербург, Россия
Глаголев Сергей Владимирович
г. Москва, Россия
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., г. Москва, Россия
Козлов Роман Сергеевич
член-корр. РАН, д. м. н., проф., г. Смоленск, Россия
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
Курылёв Алексей Александрович
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Логиновская Ольга Александровна
г. Санкт-Петербург, Россия
Омельяновский Виталий Владимирович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
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
PharmacoKinetica.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
myRWD.ru

ЖУРНАЛЫ

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

WEB-порталы

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

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
Ряженков Василий Вячеславович
к. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. 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: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка сайта
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 15.03.2022.
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.

АКТУАЛЬНЫЙ ОБЗОР

Краткий отчёт о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС)

Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. 1

РЕГУЛЯТОРНАЯ СИСТЕМА

Данные реальной клинической практики: обобщенные регуляторные подходы ЕС и Японии

Борзова М. А. 11

Китайский опыт по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в процессе разработки, исследования и оценки лекарственных препаратов

Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. 17

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Аспекты безопасного применения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья при COVID-19

Таубэ А. А. 28

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Power BI как вспомогательный инструмент биостатистика

Дмитриева Н. Ю. 36

РЫНОК

Рынок доказательств, основанных на данных реальной клинической практики: ключевые игроки и основные сегменты

Касимова А. Р., Колбин А. С. 40

Краткий отчёт о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС)

Колбин А. С.¹ , Белоусов Д. Ю.² 

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен краткий обзор основных событий по развитию парадигмы данных реальной клинической практики и доказательств (Real-world data и Real-world evidence, RWD/RWE) в США, России и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) в 2021 году. Обзор составлен в календарной последовательности. Сначала представлены события в США, источником которых является информационный ресурс The Evidence Base. Затем — данные по Российской Федерации и ЕАЭС, аккумулированные на странице Facebook «myRWD — Реальная Клиническая Практика» и в журнале «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» (Real-World Data & Evidence). Информация суммируется, и даётся полное представление о развитии реальной клинической практики и её доказательств в указанных странах.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; доказательства, основанные на данных реальной клинической практики; RWD; RWE; США; Россия; Евразийский экономический союз

Для цитирования: Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. Краткий отчёт о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):2-10. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-6>

Поступила: 19 января 2022 г. **Одобрена:** 24 января 2022 г. **Опубликована:** 30 января 2022 г.

Brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU)

Kolbin A. S.¹ , Belousov D. Yu.² 

¹ — FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

² — LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Moscow, Russia

Abstract

The article provides a brief overview of the main trends in the development of the real-world data and real-world evidence (RWD/RWE) paradigm in the United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU) in 2021. The review is compiled in calendar sequence. First, events in the United States are presented, sourced from the information resource, 'The Evidence Base'. Following this, data for the Russian Federation and the EAEU is collected and stored on the 'myRWD — Real Clinical Practice' Facebook page, and in the journal, 'Real-World Data & Evidence'. The information is summarized and a complete picture of the development of real clinical practice and its evidence in the indicated countries is given.

Keywords: real-world data; real-world evidence; RWD; RWE; USA; Russia; Eurasian Economic Union

For citation: Kolbin AS, Belousov DY. Brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):2-10. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-6>

Received: January 19, 2022. **Accepted:** January 24, 2022. **Published:** January 30, 2022.

В 2021 году в США перед FDA была поставлена цель разработать чёткие стандарты доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (Real-world data и Real-world evidence, RWD/RWE).

После первого Закона о лекарствах XXI века многие эксперты в мире задавались вопросом, как RWD/RWE раздвинет границы клинических исследований. В конце 2021 года FDA планировало опубликовать

проект руководства по RWD. В частности, в этом руководстве будут обобщены уроки прошедшего года с использованием заявок, связанных с RWE, поданных в FDA, или демонстрационных продуктов, связанных с RWE, проведенных самим FDA. К концу года FDA ясно дало понять, что RWE имеет несколько аспектов, требующих тщательного контроля, но что это возможно и полезно для будущего регулирования в медицине.

Демонстрационное испытание FDA RCT DUPLICATE было направлено на имитацию рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с использованием RWE. Первоначальные выводы FDA были опубликованы в январе 2021 г. после десяти исследований RWE в области кардиологии [1]. Результаты показали, что шесть исследований соответствовали нормативным выводам, ожидаемым от РКИ. Полученные результаты представляют собой положительное начало года для репутации RWE со стороны FDA.

В январе 2021 г. в США также произошли изменения в том, как следует обращаться с RWE и сообщать о нём. Был введен шаблон STaRT-RWE как для отчетности, так и для реализации RWE при принятии решений о лечении [2]. В руководстве были устранены распространенные ловушки, возникающие при работе с RWE, в том числе отсутствие прозрачности при сообщении о RWE, расплывчатость, которая может ввести читателей в замешательство, и введена методология, обеспечивающая соблюдение научной строгости, включая воспроизводимость, достоверность и сопоставление доказательств. Шаблон может улучшить важные аспекты RWE, необходимые FDA: такие аспекты, как однозначная передача предполагаемых научных решений и ясность до уровня воспроизводимости для эффективной оценки достоверности.

В ЕАЭС на площадке отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии был проведен опрос стран — участниц ЕАЭС, состоящий из 11 вопросов:

1. Существует ли в данной стране — участнице ЕАЭС закреплённое на уровне нормативных правовых актов определение термина «данные реальной клинической практики» и/или термина «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» (аналогичные термины)?
2. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС разработанные на уровне концепций, стратегий или методических рекомендаций подходы к использованию данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической

практики, при принятии решений организаторами здравоохранения (по аналогии с Framework of FDA's Real-World Evidence Program FDA)?

3. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специальные регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных / приемлемости источников данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, полученных в рамках других стран мира или других стран — участниц ЕАЭС?
4. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специальные регуляторные подходы в отношении внедрения данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, в рамках научного обоснования или части научного обоснования при обновлении данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов / регистрации новых лекарственных препаратов?
5. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специальные подходы в отношении использования данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, при проведении пострегистрационных клинических исследований и/или при организации фармаконадзора (по аналогии с Framework for FDA's Real-World Evidence Program)?
6. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специализированные регистры пациентов? Каким образом осуществляется использование данных, содержащихся в таких регистрах (для целей планирования объёмов медицинской помощи и/или потребности в лекарственных препаратах, медицинских изделиях; для целей отслеживания особенностей применяемой терапии и использования при формировании клинических рекомендаций и др.)?
7. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специальные регуляторные подходы к сбору и использованию данных о состоянии здоровья человека, сгенерированных медицинскими изделиями и/или мобильными приложениями?
8. Существуют ли отдельные подходы на уровне национального регулирования в отношении отнесения программного обеспечения к медицинским изделиям?
9. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специальные регуляторные подходы в отношении возможности учёта данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной

клинической практики, при формировании клинических рекомендаций?

10. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специальные регуляторные подходы в отношении возможности учёта данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, при формировании перечней лекарственных средств и/или медицинских изделий для обеспечения граждан бесплатно за счёт бюджета и/или для целей осуществления государственных закупок?
11. Существуют ли в данной стране — участнице ЕАЭС специальные регуляторные подходы в отношении медицинских информационных систем (включая лабораторные, радиологические и др.), используемых в здравоохранении, а также принципов и методов сбора, хранения и передачи данных, содержащихся в таких системах?

В феврале 2021 г. во всём мире началась «гонка вакцин». RWE, имеющее решающее значение для глобальной программы вакцинации, было первоначально предварительно напечатано в феврале 2021 г., а затем опубликовано в августовском выпуске журнала *Med.* Исследование реальной клинической практики показало, что эффективность двух брендов вакцин была усилена RWE после их одобрения FDA. Было показано, что вакцины Pfizer/BioNTech и Moderna, ставшие общеизвестными, сокращают количество госпитализаций после заражения COVID-19 [3]. Важнейшее значение для этого исследования имели реальные базы данных, которые использовали для понимания того, как предварительно одобренные вакцины повлияли на ретроспективную когорту из 136 532 человек. Более широкое влияние исследований RWE не поддаётся количественной оценке, учитывая, что эти первоначальные исследования породили уверенность, необходимую для успешных программ вакцинации.

Между тем ценность RWE была изучена в ходе дополнительных исследований под руководством FDA. Одно из них, проект Post COVIDity, было запущено для определения того, как пандемия повлияла на различные аспекты лечения онкологических заболеваний, включая активное лечение, результаты после лечения, выбор схемы лечения и многое другое [4]. В рамках проекта использовали RWD для предоставления врачам и пациентам полезных знаний о влиянии пандемии на повседневный уход и лечение. Чтобы сопоставить соответствующие RWE для исследования, FDA совместно с Фондом Рейгана — Удалла (в рамках FDA) и организацией Friends of Cancer Research (США) разработало ускоритель доказательств COVID-19. С момента своего запуска в апреле 2020 года этот проект вызвал интерес

у многих заинтересованных сторон из-за того, что он нацелен на сопоставление высококачественных RWE от имени FDA [5].

По результатам опроса стран — участниц ЕАЭС, а также анализа российского законодательства адвокатским бюро «Трубор» были опубликованы следующие ключевые регуляторные пробелы и задачи в РФ:

- Избыточность действующего регулирования для наблюдательных исследований без вмешательства в лечебный процесс. Отсутствие чётких нормативных связей между результатами таких исследований и последующей возможностью учёта результатов при принятии решений о лекарственном обеспечении.
- Регистры пациентов, предусмотренные законом, фокусируются на планировании потребности и являются закрытыми системами. Нет фокуса на сбор и анализ данных реальной клинической практики.
- Система фармаконадзора в форме сообщений (порядок/форма отрегулированы) получает данные реальной клинической практики (перечень определён). Информация проходит экспертизу, результаты которой влияют на обращение лекарственных препаратов. Система является закрытой → ограниченный сегмент RWD/RWE.
- Действующее правовое поле не исключает возможности использования данных реальной клинической практики при разработке и пересмотре клинических рекомендаций. Существуют шкалы оценки достоверности доказательств → необходимы обсуждения, что требуется дополнительно; есть рамочная основа для сбора данных о здоровье пациентов, которые генерируются медицинскими изделиями в рамках медицинских наблюдений. Нет специальной процедуры последующей обработки и использования соответствующих данных. Дополнительно необходима связь с клиническими рекомендациями.

В марте 2021 г. FDA сделало дополнительные заявления о RWE и RWD для представления регулирующим органам медицинских изделий [6]. Такое руководство казалось необходимым, учитывая растущее количество RWD, генерируемое немедицинскими носимыми изделиями, в том числе различными умными часами, существующими в настоящее время, или приложениями для измерения. При создании RWE с помощью этих средств, как предлагает FDA, безопасность и эффективность существующих устройств должны изучаться, прежде чем они возьмут на себя новые функции. FDA высоко оценило новые и будущие медицинские изделия за их способность генерировать оригинальные RWD. Впоследствии регистры информации, собранные как по ранее существовавшим, так и по новым технологиям, были сочтены прекрасной возможностью как для создания высококачественных RWE, так и для постоянного мониторинга обязанностей FDA. Был выпущен сводный документ с подробным описанием примеров

представленных изделий, поддерживающих RWE, которые впоследствии были одобрены FDA [7].

В марте 2021 г. в России на базе Центра стратегических разработок (ЦСР) в рамках конференции «Уроки пандемии COVID-19. Возможности повышения эффективности и устойчивости системы здравоохранения» был проведён круглый стол на тему «Сбор и анализ данных клинической практики в условиях пандемии COVID-19: место в системе здравоохранения и проблемы внедрения».

В Европе в апреле 2021 г. был образован новый институт для изучения использования RWE в здравоохранении, получивший название GetReal Institute (Нидерланды) [8]. Цель этой новой некоммерческой организации многогранна: она направлена на создание сплочённости в отношении понимания и важности RWE; преодоление общих проблем, возникающих при использовании RWE; то, чтобы быть надёжным источником знаний и обучения RWE, а также обеспечивать общую основу для всех инициатив RWE в Европе. Одновременно с запуском мероприятия NICE (Великобритания) присоединился к организации в качестве члена-основателя вместе с девятью другими европейскими организациями [9]. Интерес к таким учреждениям, как GetReal Institute, высветил цель европейских регулирующих органов использовать RWE для принятия регулирующих решений, как FDA в США.

В апреле 2021 г. в России в рамках VIII Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий» был проведён симпозиум «RWD/RWE: от глоссария до возможности применения». Позднее, в рамках 8-го Межрегионального научно-практического симпозиума с международным участием «Фармакоэкономика вирусных инфекций» были обсуждены исходы лечения COVID-19: доказательная медицина vs реальная клиническая практика.

В начале мая 2021 г. известные лидеры отрасли в США, включая Aetion (Нью-Йорк, США), Flatiron Health (Нью-Йорк, США), IQVIA (Северная Каролина, США), Syapse (Калифорния, США) и Tempus (Иллинойс, США), сформировали новую коалицию (Альянс) Alliance RWE (Мэриленд, США) [10]. Группа стремится поддержать использование RWE для регулирующих решений FDA. Для этого Альянс предложил сотрудничать с несколькими заинтересованными сторонами, инвестировавшими в RWE, включая группы пациентов, биофармацевтические компании и другие. Ожидается, что сотрудничество в этих областях представит всесторонние доказательства, которые можно будет использовать для принятия регулирующих решений. Что наиболее важно, Альянс RWE намеревался предоставить отзывы о важном ру-

ководстве RWE, разработанном FDA, которое должно было быть выпущено в декабре 2021 года.

В июне 2021 г. Альянс RWE погрузился в обсуждение Cures 2.0. Включение широкого спектра политики в области здравоохранения получило высокую оценку, поскольку предполагается, что принятие более широкого подхода к медицинскому обслуживанию улучшит результаты лечения пациентов. Центральным в комментариях Альянса RWE к руководству было то, что «RWD и RWE играют решающую роль в информировании о решениях о регистрации и использовании медицинских изделий». Идея о том, что RWD может информировать о решениях, особенно касается COVID-19, когда RWE использовалось для лечения инфицированных людей и лучшего понимания распространения болезни. Таким образом, включение различных политик здравоохранения может обеспечить максимальное использование RWE в ситуациях, когда это целесообразно, для достижения наилучших результатов для пациентов. Что касается будущих рекомендаций, Альянс RWE считает, что следующие шаги, предпринятые FDA, должны включать определение и внедрение RWE Framework FDA.

В России активно обсуждается роль RWD/RWE в аспекте цифровизации здравоохранения. Так, в Общественной палате в рамках конференции «Цифровизация здравоохранения. Взгляд со стороны пациентского сообщества» был проведён семинар «Сбор RWD/RWE» [21]. Активное внимание роли RWD уделяют клинические фармакологи. В мае 2021 года в рамках XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» было проведено обсуждение на тему «RWD/RWE. Современное состояние проблемы в аспекте COVID-19».

В июле 2021 г. FDA одобрило первое лекарство на основе RWE, поскольку такролимус получил новое назначение благодаря исследованиям RWE. Начав с лечения отторжения после трансплантации печени, такролимус (торговая марка Prograf®) позже стал использоваться для трансплантации почек и сердца. В этом году, однако, потенциал лекарственного препарата расширился ещё больше, включая трансплантацию лёгких, с помощью исследования RWE, одобренного FDA. Регулирующий орган признал, что, когда неинтервенционные исследования тщательно разработаны и включают соответствующие RWD, сделанный вклад очень полезен [11]. Хотя данные клинических испытаний использовались совместно с RWE, чтобы склонить FDA к одобрению такролимуса, результат, безусловно, был долгожданным. Было отмечено, что наличие надёжных и ценных реестров RWE полезно для этого утверждения, что важно при определении того, как лучше всего обращаться с RWD в будущем. Как мы все знаем, важность RWE заключает-

ся в оценке эффективности лечения в клинической практике, поскольку РКИ не могут учитывать все обстоятельства. При этом новость о том, что RWD результаты клинических испытаний пертузумаба и трастузумаба эмтанзина при метастатическом раке молочной железы, потрясла всех. Серьёзные последствия возникли в рамках RWE, поскольку показатели выживаемости были ниже, чем в клинических исследованиях. Тем не менее понимание того, как предстоящее лечение может повлиять на реальные результаты, является важным результатом, который может быть перенесён на широкий спектр областей медицины. Дальнейшие обсуждения касались того, как улучшить процесс проверки лекарств, включая использование RWE. Часть гораздо более широкого и регулярного процесса проверки FDA, Закон о потребителях рецептурных лекарств — PDUFA VIII — был оценён в соответствии с текущим использованием и повторно утверждён на новых и улучшенных условиях. Рекомендации, сделанные в ходе обсуждения, были направлены на улучшение процесса разработки лекарств от редких заболеваний и обновление процедур валидационных исследований. Наряду с этим было предложено провести пилотное исследование того, как FDA может практически использовать RWE [12]. Это означало, что такая непрерывная работа FDA, направленная на обеспечение того, чтобы RWE могло быть реализовано в нормативных решениях, приобретала большое значение.

В июне 2021 года в России в рамках VI конференции «Цифровая индустрия промышленной России» состоялась сессия «Цифровое здравоохранение в эпоху постковида», был проведён симпозиум «RWD/RWE в аспекте цифровизации здравоохранения» [22]. Позднее, на Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы: освежающий семинар клинических фармакологов» обсуждали фармаконадзор и RWD.

Безусловно, цифровизация — важнейший инструмент для получения RWD. Так, в США выпущен проект руководства по использованию источников RWD, включая электронные медицинские карты (ЭМК) и медицинские претензии [13]. Эти источники RWD будут использоваться в исследовании RWE, чтобы подчеркнуть эффективность и безопасность конкретного лечения. Представленный проект руководства открыт для комментариев со стороны биофармацевтических компаний, чтобы лучше понять, как эти типы RWD могут помочь в принятии нормативных решений.

В августе 2021 г. на площадке отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии были предложены изменения правового поля ЕАЭС. В Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского

применения, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (далее — Правила регистрации), были внесены изменения. Во-первых, в разделе II «Определения» Правил регистрации даны термины «данные реальной клинической практики» и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики». Под термином «данные реальной клинической практики» можно определить как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников». Термин «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» можно определить как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики». Пункт 148 Правил регистрации изложен в следующей редакции: «Держатель регистрационного удостоверения обязан сообщать уполномоченному органу государства-члена обо всех новых сведениях, которые могут потребовать изменения документов и данных, содержащихся в регистрационном досье лекарственного препарата. Держатель регистрационного удостоверения должен незамедлительно уведомить уполномоченный орган государства-члена о любом запрете или ограничении медицинского применения лекарственного препарата, наложенных уполномоченными органами какого-либо государства, на рынке которого находится лекарственный препарат, и обо всех прочих сведениях, которые могут повлиять на оценку соотношения «польза-риск» рассматриваемого лекарственного препарата. Сведения должны включать в себя как положительные, так и отрицательные результаты клинических исследований или иных исследований (в том числе содержащих доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики) по всем показаниям и во всех группах пациентов независимо от включения их в регистрационное досье, а также данные о применении лекарственного препарата, если такое применение не соответствует условиям регистрации».

Также в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 (далее — Правила фармаконадзора), внесены изменения в терминологический аппарат Правил фармаконадзора с тем, чтобы уточнить, что: «пострегистрационное исследование безопасности, ПРИБ (post-authorisation safety study (PASS)) — исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведённое с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного

препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками. ПРИБ может быть интервенционным клиническим исследованием или может проводиться как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна, *в том числе с использованием данных реальной клинической практики*».

Необходимо также отметить, что было предложено разработать концепцию (стратегию) развития нормативно-правового поля ЕАЭС в части регулирования порядка сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики и доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, по аналогии с «Основами для RWE программы FDA» (Framework for FDA's Real-World Evidence Program).

В России 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 ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «RWD/RWE — Инструменты исследования реальной клинической практики сегодня и завтра» [23]. В рамках пленарного заседания, панельной дискуссии и сессии обсуждения практического опыта состоялись выступления российских и международных экспертов в области RWD/RWE, практические вопросы работы с RWD/RWE обсудили ведущие клиницисты России, была представлена позиция бизнеса, держателей регистрационных удостоверений. Участники конференции обсудили инструменты исследования реальной клинической практики, растущее значение RWE в современной медицине, законодательство, а также глобальные перспективы в мире и России. И, конечно, отдельно обсудили технологические изменения в период COVID. Всего в конференции было заслушано 30 докладов, разработана и утверждена резолюция [19]. Позднее, RWD/RWE обсуждали на II Форуме пациент-ориентированных инноваций, организованном Всероссийским союзом пациентов.

Октябрь 2021 г. продемонстрировал активные усилия по повышению достоверности исследований RWE. В рамках сотрудничества между ISPOR, Международным обществом фармакоэпидемиологии, Центром политики здравоохранения Дьюка — Марголиса (США) и Национальным фармацевтическим советом (Лондон, Великобритания) был запущен Реестр реальных доказательств [14]. Реестр дополнил работу Инициативы прозрачности реального мира, состоящей из этих сотрудничающих обществ. Преимущества RWE, представленного в Реестре, включают в себя экономическую эффективность быстрого получения RWD и отсутствие возможности представительства пациентов в РКИ. Поскольку Реестр размещается в

открытом доступе, исследователи смогут повысить прозрачность своих исследований, одновременно получая необходимые RWD.

В США в октябре 2021 г. наблюдалось максимальное использование RWE, чтобы помочь большему количеству пациентов, поскольку исследователи использовали RWD для перепрофилирования одобренного FDA препарата буметанида для лечения болезни Альцгеймера. В статье Nature Aging, опубликованной в Интернете в октябре 2021 г., подчёркиваются преимущества использования различных источников RWD [15]. Эти источники включали базы данных, содержащие генетическую информацию о мозге, первоначально использовавшуюся для понимания генетических транскриптомных признаков болезни Альцгеймера. После этого другой ценный источник RWD, содержащий одобренные FDA методы лечения, помог создать RWE о том, как лечение влияет на людей в реальном мире, включая такие переменные, как возраст и другую генетическую информацию. ЭМК продемонстрировали, что у лиц с генетическим риском болезни Альцгеймера назначение буметанида снижает прогрессирование заболевания.

В октябре в России в рамках Международного конгресса «Информационные технологии в медицине» был проведен симпозиум «RWD/RWE: синтез реальных данных для принятия решений». Позднее, на III Международной конференции «Жизненный путь лекарственных средств: простые и сложные задачи» обсуждали тему «RWE. Что далее? Примеры инструментов для принятия решения».

В ноябре Американским обществом клинической фармакологии и терапии был выпущен документ, в котором подчёркивается намерение Европейской сети регулирования лекарственных средств (EMRN; Амстердам, Нидерланды) включить RWE в свои процессы регулирования. Перспектива, опубликованная в ноябре 2021 года, подчёркивает предыдущую работу, уже проделанную Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) по привлечению RWE к принятию решений регулирующих органов [16]. Это включает в себя утверждённый план по развитию сети RWD, доступной для членов ЕС, называемой Сеть анализа данных и опроса в реальном мире (DARWIN EU). Хотя проект запланирован на 2022 год, за год были установлены источники финансирования и заинтересованные стороны. В любом случае этот документ, безусловно, прокладывает путь для RWE в будущих решениях европейского регулирующего органа. FDA создало дополнительные элементы RWE Framework. На этот раз руководство основано на октябрьской версии и включает реестры [17]. Включены конкретные сведения о том, когда FDA сочтёт реестр RWE подходящим, а также о том, как связать источники данных RWD, включая ЭМК и другие, с регистрами. Расширение определения

источников RWE, которые могут быть представлены в FDA, имеет решающее значение для его реализации в регулирующих решениях, учитывая множество источников RWD, из которых можно собирать. Точно так же данные, которые могут быть собраны через каждый соответствующий источник RWD, подвержены вариациям, что потенциально означает, что FDA может требовать от RWE возможности принять обоснованное регулирующее решение на его основе.

На площадке Общественной палаты России в рамках конференции «Персонализированная медицина: фокус на пациента» обсуждали перспективы внедрения данных RWD/RWE в РФ. Затем тема RWD обсуждалась на форуме «Клинические Исследования в России 2021», тема симпозиума — «RWD/RWE в мире и ЕАЭС. Предпосылки, текущий статус, проблемы и перспективы». Позднее, на XXV Российском онкологическом конгрессе был проведён симпозиум «Фармакоэкономика в онкологии», по результатам которого была разработана и одобрена резолюция [20].

В 2021 году в России стал издаваться билингвальный рецензируемый журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» (**Real-World Data & Evidence**), который нацелен на публикацию оригинальных исследований и обзоров, касающихся использования данных, полученных в рутинной медицинской практике, для оценки исходов лечения и принятия решений в области здравоохранения. Опубликованные в журнале статьи охватывают, но не ограничиваются такими ключевыми областями научных исследований, как использование регистров больных и нозологий, медицинских баз данных, электронных медицинских карт, потребление лекарственных препаратов, изучение исходов лечения в реальной клинической практике, анализ назначений в стационарных и амбулаторных условиях, безопасность применения лекарств, приверженность лечению, исследования сравнительной эффективности, клинко-экономический анализ, включая анализ стоимости болезни и бремя заболеваний, прагматические клинические исследования и большие упрощённые рандомизированные исследования, изучение мето-

дологии исследований на основе данных реальной клинической практики, включая сбор, отслеживание, поиск, совместное использование, анализ и интерпретацию «больших данных». Также на сайте журнала <http://MyRWD.ru/> публикуются новости, посвящённые проведённым исследованиям реальной клинической практики, конференциям, конгрессам и другим мероприятиям. В журнале «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» работает система online-публикаций: после завершения работы над рукописью она в кратчайшие сроки публикуется на сайте журнала с присвоением ей DOI. После опубликования online внесение изменений в рукопись невозможно. Один раз в полгода все рукописи, опубликованные за этот период на сайте, объединяются в выпуск. До формирования выпуска авторы могут распечатывать опубликованные на сайте статьи, при этом формируемые файлы содержат необходимые выходные данные.

В декабре 2021 г. в США было выпущено руководство уровня 1 RWE FDA Framework [18]. Само руководство охватывает четыре широкие области, требующие внимания при использовании RWE: прозрачность методологии; доступ к данным и конфиденциальность; мониторинг исследования; ответственная отчётность по безопасности и руководство для спонсоров. Есть надежда, что с помощью этого руководства качество исследований RWE будет максимальным для представления в FDA и, следовательно, может оказать влияние на рассматриваемую область медицины. Поскольку цель FDA состоит в том, чтобы обеспечить улучшение жизненного цикла разработки для пациентов, нуждающихся в лечении, это руководство является одним большим шагом в правильном направлении.

3 декабря 2021 г. в России в рамках семинара «Кокрейновские систематические обзоры: надёжные доказательства для мудрых решений в медицинском образовании, науке и практике» [24] была продемонстрирована уникальная роль Кокрейновских систематических обзоров в трансляции надёжных доказательств, в том числе в RWD/RWE. [MyRWD](http://MyRWD.ru/)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

e-mail: alex.kolbin@mail.ru  <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Белоусов Дмитрий Юрьевич – Генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

e-mail: clininvest@mail.ru  <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Список литературы

- Franklin JM, Paterno E, Desai RJ et al. Emulating randomized clinical trials with nonrandomized real-world evidence studies: first results from the RCT DUPLICATE initiative. *Circulation*. 2020;143(10):1002–13.
- Wang SV, Pinheiro S, Hua W et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *BMJ*. 2021;372:m4856. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4856>
- Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A et al. FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *Med (N Y)*. 2021;2(8):979–92.e8.
- Pink Sheet. US FDA ‘Project Post COVIDity’ will track infection impact on cancer patients using real-world data. Режим доступа: www.pink.pharmaintelligence.informa.com/PS143790/US-FDA-Project-Post-COVIDity-Will-Track-Infection-Impact-On-Cancer-Patients-Using-Real-World-Data (Accessed 16 December 2021).
- Regan-Udall Foundation and Friends of Cancer Research. COVID-19 Evidence Accelerator. Режим доступа: www.evidenceaccelerator.org/ (Accessed 16 December 2021).
- USFDA. Leveraging real world evidence in regulatory submissions of medical devices. Режим доступа: www.fda.gov/news-events/fda-voices/leveraging-real-world-evidence-regulatory-submissions-medical-devices (Accessed 16 December 2021).
- Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions. US FDA. MD, USA, 2021.
- GetReal Institute. Successful launch of the GetReal Institute. Режим доступа: www.getreal-institute.org/launch/ (Accessed 16 December 2021).
- NICE. NICE signs up to join the GetReal Institute. Режим доступа: www.nice.org.uk/news/article/nice-signs-up-to-join-the-getreal-institute (Accessed 16 December 2021).
- RWE Alliance. Leading real-world data and analytics organizations form industry coalition to advance policies to support regulatory use of real-world evidence. Режим доступа: www.rwealliance.org/2021/05/19/leading-real-world-data-and-analytics-organizations-form-industry-coalition-to-advance-policies-to-support-regulatory-use-of-real-world-evidence/ (Accessed 17 December 2021).
- US FDA. FDA approves new use of transplant drug based on real-world evidence. Режим доступа: www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence (Accessed 17 December 2021).
- US FDA. Reauthorization of the Prescription Drug User Fee Act; public meeting; request for comments. Режим доступа: www.federalregister.gov/documents/2021/08/24/2021-18094/reauthorization-of-the-prescription-drug-user-fee-act-public-meeting-request-for-comments (Accessed 20 December 2021).
- Real-world data: assessing electronic health records and medical claims data to support regulatory decision-making for drug and biological products. US FDA. MD, USA, 2021.
- ISPOR—The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research. RWE registry developed from the Real-World Evidence Transparency initiative. Режим доступа: www.ispor.org/heor-resources/news/view/2021/10/26/new-real-world-evidence-registry-launches (Accessed 20 December 2021).
- Taubes A, Nova P, Zalocusky KA et al. Experimental and real-world evidence supporting the computational repurposing of bumetanide for APOE4-related Alzheimer’s disease. *Nat. Aging*. 2021;1:932–47.
- Arlett P, Kjaer J, Broich K et al. Real-world evidence in EU medicines regulation: enabling use and establishing value. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;111(1):21–3.

17. Real-world data: assessing registries to support regulatory decision-making for drug and biological products guidance for industry. US FDA. MD, USA, 2021.
18. Considerations for the use of real-world data and real-world evidence to support regulatory decision-making for drug and biological products. US FDA. MD, USA, 2021.
19. Kolbin AS. Resolution based on the results of the conference: «RWD/ RWE — Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow». *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-5>.
20. Итоговая резолюция по результатам работы симпозиума «Фармакоэкономика в онкологии». Режим доступа: <https://forum-onco.ru/media/itogovaya-rezolyutsiya-po-rezultatam-raboty-simpoziuma-farmakoeconomika-v-onkologii/#news>.
21. В Общественной палате РФ состоялось экспертное обсуждение проблем цифровизации здравоохранения. Режим доступа: https://bm24.ru/obshchestvo/v_obshchestvennoy_palate_rf_sostoyalos_ekspertnoe_obsuzhdenie_problem_tsifrovizatsii_zdravookhraneni/.
22. VI конференция «Цифровая индустрия промышленной России». Режим доступа: <https://clinical-pharmacy.ru/allnews/8717-vi-konferenciya-cifrovaya-industriya-promyshlennoy-rossii.html>.
23. 16 сентября состоялась II Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «RWD/RWE — инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». Режим доступа: <https://aston-health.com/about-us/press-center/news/16-sentyabrya-sostoyalas-ii-ezhegodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferenciya-s-mezhdunarodnyim-uchastiem-%C2%ABrwd/rwe-instrumentyi-issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki-segodnya-i-zavtra%C2%BB/>.
24. Международный онлайн-семинар «Кокрейновские систематические обзоры: надёжные доказательства для мудрых решений в медицинском образовании, науке и практике», 3 декабря 2021 года, Москва. Режим доступа: <https://cochrane-russia.cddexpert.com/>.

Данные реальной клинической практики: обобщенные регуляторные подходы ЕС и Японии

Борзова М. А. 

Адвокатское бюро «Трубор», Российская Федерация, Москва

Аннотация:

В статье описываются регуляторные подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, которые применяются в Европейском союзе и Японии.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; регуляторные подходы; международный опыт

Для цитирования: Борзова М.А. Данные реальной клинической практики: обобщенные регуляторные подходы ЕС и Японии // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):11-16. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-7>.

Поступила: 15 февраля 2022 г. **Одобрена:** 18 февраля 2022 г. **Опубликована:** 23 февраля 2022 г.

Real-world data: general regulatory approaches in the EU and Japan

Borzova M. A. 

"Trubor" Law Firm, Russian Federation, Moscow

Abstract

The article describes the regulatory approaches to the collection, analysis and usage of real-world data applied in the European Union and Japan.

Keywords: real-world data; regulatory approaches; international experience

For citation: Borzova MA. Real-world data: general regulatory approaches in the EU and Japan. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):11-16. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-7>.

Received: February 15, 2022. **Accepted:** February 18, 2022. **Published:** February 23, 2022.

Введение

Данные реальной клинической практики – это правовая институт, который начал своё формирование в развитых правовых системах. В США, Европейском союзе (ЕС) и Японии запускаются пилотные проекты, создаются рабочие группы для обсуждения наиболее актуальных вопросов в данной сфере, прорабатывается изменение нормативной базы. Изучение соответствующего опыта необходимо, в том числе, для оценки возможностей заимствования и адаптации существующих в международной практике подходов в право Евразийского экономического союза (ЕАЭС) для повышения качества и доступности медицинской помощи для пациентов.

Материалы и методы

Анализ международного регуляторного опыта – это комплексная задача. С одной стороны, существует принципиальная разница между правовыми

традициями, существующими в англо-американской и романо-германской системе права. С другой стороны, глобализация привела к сближению подходов указанных двух систем, а создание наднациональных государственных образований и появление союзного права (в частности, в Европейском союзе) привело к существенному смешению различных правовых и регуляторных принципов. В связи с этим анализ международного опыта невозможен без прослеживания истории формирования в праве тех или иных инструментов. Кроме того, при анализе иностранного регуляторного опыта фундаментальную роль играет доктрина и толкования экспертов, которые были в том числе использованы для подготовки настоящей статьи.

Результаты

Данное исследование показало, что базовые подходы к регулированию вопросов сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики

содержатся не только в практических руководствах, но в первую очередь, заложены на уровне концептуальных стратегических документов в развитых правовых порядках, которые задают вектор развития правового поля на среднесрочную и долгосрочную перспективу.

Анализ регуляторных подходов в ЕС

В августе 2016 года Европейское агентство по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency; ЕМА) опубликовало Руководство для компаний, рассматривающих «адаптивные пути» вывода препаратов на фармацевтический рынок (далее – Руководство в отношении выбора адаптивных путей) (англ. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach) [1]. В Руководстве в отношении выбора адаптивных путей приведён ряд примеров использования данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в ЕС, среди которых:

- i. использование существующих реестров заболеваний для определения естественной истории заболевания, текущего уровня медицинской помощи, привлечённых ресурсов, приверженности лечению;
- ii. неконтролируемые исследования по редким заболеваниям в сравнении с результатами, полученными из реестров заболеваний;
- iii. исследования без сравнения с плацебо на пациентах, у которых не осталось альтернативных терапевтических опций, с целью расширения показаний к применению препарата;
- iv. (iv) сбор данных об эффективности и безопасности из программ раннего доступа в дополнение к рандомизированным клиническим исследованиям на небольших группах пациентов;
- v. использование реестров лекарственных средств после регистрации препарата для оценки эффективности, долгосрочных результатов, времени до констатации неэффективности лечения, подтверждение диагноза и др.;
- vi. увязка реестров лекарственных средств со схемами лекарственного возмещения на основе применения системы разделения рисков (оплата за результат, ежегодные выплаты и др.);
- vii. расширение показаний к применению на основе сочетания данных реестров заболеваний и данных программ раннего доступа (для редких, тяжёлых заболеваний, когда данные рандомизированных клинических исследований доступны только для менее тяжёлых форм заболевания);

viii. масштабные пострегистрационные исследования для изучения биомаркера (или другого критерия отбора субпопуляции);

ix. исследования несерологических результатов вакцинации.

В то же время, вопросы использования данных реальной клинической практики нашли закрепление и на уровне стратегических документов Европейского союза. Так, ЕМА опубликовало 31 марта 2020 года Стратегию развития регуляторного ландшафта в сфере науки и технологий здравоохранения до 2025 года (далее – Стратегия) (англ. EMA Regulatory Science Strategy to 2025) [2]. Пункт 3.3.4 данного документа в качестве одной из целей, стоящих перед уполномоченными органами ЕС, указывает «содействие использованию данных реальной клинической практики с высокой достоверностью для принятия регуляторных решений».

Согласно Стратегии, данные реальной клинической практики используются в ЕС преимущественно на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарственного препарата. Однако ЕМА признаёт, что существует более широкий потенциал для использования данных реальной клинической практики, в том числе для нивелирования возможных ограничений, с которыми компании сталкиваются при проведении клинических исследований и для получения дополнительной информации о соотношении риск-польза в отношении лекарственных препаратов. При этом в Стратегии также указано о необходимости создания методик работы с источниками информации, аналитических и эпидемиологических методов получения достоверных доказательств, и обеспечения безопасности информации и данных.

Для выполнения указанных задач ЕМА предлагает:

- i. создать устойчивую платформу для получения доступа к достоверным медицинским данным и проведения анализа медицинских данных на территории всего Европейского союза;
- ii. реализовать пилотный проект для оценки возможности оперативного анализа данных реальной клинической практики (включая электронные медицинские карты) для поддержки принятия решений на уровне Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора и Комитета по лекарственным средствам для медицинского применения;
- iii. провести оценку полезности использования электронных медицинских карт для выявления проблем в отношении безопасности лекарственных препаратов (в том числе, в части взаимодействия препаратов между собой);

- iv. фиксировать положительные примеры использования данных реальной клинической практики на различных этапах жизненного цикла лекарственных препаратов для последующей разработки руководства по использованию данных реальной клинической практики.

В 2019 году был выпущен совместный Отчёт Специальной рабочей группы НМА (англ. Heads of Medicines Agencies) и ЕМА по большим данным (далее – Отчёт) (англ. EMA-NMA Big Data Task Force Report) [3]. В рамках направления «обеспечение своевременного доступа к общеевропейским данным в области здравоохранения» Отчёт рекомендует поддерживать создание распределённых сетей данных для улучшения своевременного доступа к информации в целях ускорения генерации данных реальной клинической практики при использовании различных баз данных. По направлению «обеспечение связи между данными» в Отчёте рекомендуется инвестировать в развитие методов, позволяющих связать источники данных фармаконадзора с источниками данных реальной клинической практики и неклиническими источниками данных. Также в качестве рекомендаций в данном Отчёте содержится указание на то, что в рамках направления «сбор данных по фармаконадзору и минимизация рисков» необходимо продолжать разрабатывать приложения для непосредственного сбора данных от пациентов о нежелательных явлениях и стимулировать более широкое использование таких приложений в условиях реальной практики и при проведении исследований.

В 2021 году был проведён девятый пересмотр Руководства Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора по методологическим стандартам в фармакоэпидемиологии (далее – Руководство) (англ. ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology) [4]. В Руководстве даётся ряд ссылок на методологические стандарты использования данных реальной клинической практики при проведении исследований (в том числе международных).

Кроме того, для изучения возможностей использования данных реальной клинической практики в ЕС был реализован ряд проектов [5], таких как:

- i. IMI ADAPT SMART Project, в котором оценивалось использование данных реальной клинической практики для дополнения данных рандомизированных клинических исследований и для предоставления достаточных доказательств в целях расширения возможностей применения препарата на новых группах пациентов, либо для добавления нового показания к применению;
- ii. IMI GetReal and GetReal Initiative Projects (2013–2021 годы). IMI – это государственно-частное

партнёрство между ЕС и европейской фармацевтической промышленностью (в лице Ассоциации EFPIA) для реализации ряда инициатив, направленных на расширение и ускорение доступа пациентов к препаратам по тем нозологиям, по которым существует неудовлетворенная медицинская потребность. В проектах GetReal обсуждались, предлагались и создавались инструменты для поддержки новых надёжных методов получения доказательств, основанных на данных реальной клинической практики для использования на протяжении всего жизненного цикла лекарственных препаратов.

Таким образом, в Европейском Союзе фактически данные реальной клинической практики используются для поддержки принятия решений уполномоченных органов в течение длительного времени. Регулирование по данному вопросу не детализировано на том уровне, какой существует в Соединённых Штатах Америки [6]. Тем не менее, положения о возможности использования данных реальной клинической практики содержатся как на уровне стратегических документов, так и на уровне более практических руководств. С этой точки зрения возможно заимствование такого подхода и в право Евразийского экономического союза

Анализ регуляторных подходов в Японии

В 2014 году Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии опубликовало руководство по проведению фармакоэпидемиологических исследований безопасности лекарственных препаратов на основании информации, содержащейся в медицинских базах данных (таких как база данных административных претензий, база данных аптечных организаций, электронные медицинские записи и информация по уходу) [7]. Данный документ рассматривается в научной литературе как первый акт, в котором описывается использование данных реальной клинической практики для оказания помощи не только сотрудникам фармацевтических компаний в вопросах, касающихся планирования, проведения и оценки фармакоэпидемиологических исследований, но и академическим исследователям [8].

В 2017 году Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии опубликовало документ «Основные принципы использования медицинской информационной базы данных по фармаконадзору в пострегистрационный период» [9]. Кроме того, с 2017 года Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии предоставляет консультационные услуги по использованию данных реальной клинической практики при разработке и планировании пострегистрационных исследований [10]. В 2018 году Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии опубликовало документ «Фак-

торы, которые следует учитывать для обеспечения надёжности пострегистрационного исследования баз данных для лекарственных препаратов» [11]. В 2019 году в Закон об обеспечении качества, эффективности и безопасности продуктов, включая лекарственные препараты и медицинские изделия, были внесены изменения, согласно которым научные организации, университеты и другие подобные учреждения должны прилагать усилия для налаживания сотрудничества в сфере надлежащего использования лекарственных препаратов и медицинских изделий, и собирать для этих целей информацию (включая данные реальной клинической практики) [12].

Более того, обновлённая Стратегия возрождения Японии, принятая в 2015 году, стала стимулом для внедрения новых методов исследований, в частности, путём создания специализированной инфраструктуры на основе информации, содержащейся в реестрах заболеваний [13]. Ссылаясь на необходимость использования реестров, включая реестры заболеваний и реестры продуктов, при разработке лекарственных препаратов в случаях, когда традиционные рандомизированные клинические исследования невозможны (например, для орфанных препаратов), Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии в марте 2021 года разработало: «Основные принципы использования реестров для подачи заявлений» и «Вопросы, которые следует учитывать для обеспечения надёжности при использовании данных реестров при подаче заявлений» [14]. Эти два руководства применяются к случаям, когда данные реестров включаются в документы по клиническим исследованиям, представленным в уполномоченный орган в соответствии с Законом о лекарственных препаратах и медицинских изделиях.

Использование данных реальной клинической практики в целях оценки безопасности или эффективности препарата со стороны уполномоченного органа также допускается в рамках процедуры условной регистрации препарата, введённой в 2017 году, что получило официальное закрепление в Законе об обеспечении качества, эффективности и безопасности продукции, включая лекарственные препараты и медицинские изделия, в 2020 году [15].

В 2019 и 2020 годах Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии также инициировало консультации, посвящённые использованию данных реестров и проведению исследований на основе баз данных, не только для целей фармаконадзора, но и для оценки возможности нового применения зарегистрированных препаратов. В марте 2020 года был подготовлен документ «Факторы, которые следует учитывать для обеспечения надёжности пострегистрационного исследования базы данных для регенеративных медицинских изделий». В марте 2019 года был опубликован документ «Процедуры

разработки Плана пострегистрационного исследования» [16].

В апреле 2021 года Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии учредило рабочую группу по данным реальной клинической практики, в которую входят многопрофильные эксперты управления из различных департаментов, таких как департамент по оценке новых лекарственных препаратов, департамент по фармаконадзору, департамент по соблюдению требований к доклиническим и клиническим исследованиям, департамент по медицинской информатике и департамент по эпидемиологии. Рабочая группа по данным реальной клинической практики обсуждает актуальные нормативные вопросы, такие как стандарты достоверности данных и методологические подходы к сбору и анализу данных, и способствует расширению нормативно-правового регулирования использования данных реальной клинической практики в японской нормативно-правовой базе. Эта группа также играет активную роль в обмене знаниями и опытом не только в рамках работы Управления лекарственных средств и медицинских изделий и Министерства здравоохранения, труда и благосостояния Японии, но и с заинтересованными сторонами, научными кругами и зарубежными регулирующими органами [17].

Несмотря на то, что международные эксперты указывают на отсутствие в правовом поле закреплённого формального определения термина «данные реальной клинической практики», в Японии проработаны подходы к возможности использования таких данных для поддержки принятия регуляторных решений. Анализ соответствующих подходов также целесообразен для оценки возможного заимствования в право ЕАЭС.

Заключение

На основании изложенного можно заключить, что в международном опыте подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики активно развиваются. Тем не менее даже развитые правовые порядки сталкиваются с системными проблемами, требующими решения. Так, «Аналитическое исследование по использованию данных реальной клинической практики для целей проведения клинических исследований, оказания медицинской помощи, принятия регуляторных решений, оценки технологий здравоохранения и разработки нормативных актов» (англ. Study on the use of real-world data (RWD) for research, clinical care, regulatory decision-making, health technology assessment, and policymaking), подготовленное под эгидой Европейской комиссии в июле 2021 года [18], указывает на следующие основные направления действий, необходимых для совершенствования подходов к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики в ЕС, среди которых:

- i. разработка общих методологических принципов сбора и анализа данных реальной клинической практики;
 - ii. поддержка доступности и функциональной совместимости ресурсов, содержащих данные реальной клинической практики;
 - iii. обеспечение единообразного толкования и применения регулирования о защите персональных данных для целей сбора и анализа данных реальной клинической практики;
 - iv. повышение доверия к использованию данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений и понимания научной целостности, качества и точности соответствующих данных;
 - v. разработка и утверждение комплексной стратегии использования данных реальной клинической практики в здравоохранении;
 - vi. демонстрация практической значимости данных реальной клинической практики на примере реализации пилотных проектов;
 - vii. содействие созданию синергии между существующими инициативами в области использования данных реальной клинической практики и результатами завершённых проектов.
- Обозначенные выше рекомендации актуальны не только в рамках ЕС, но и для ЕАЭС, а соответствующий план действий может стать основой для развития подходов к регулированию порядка использования данных реальной клинической практики на территории ЕАЭС в будущем.

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 АВТОРАХ

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

Список литературы

- Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach_en.pdf.
- EMA Regulatory Science Strategy to 2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy#regulatory-science-strategy-to-2025-section>.
- HMA-EMA Joint Big Data Taskforce. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma-ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf.
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 9). Available from: https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/1.ENCePPMethodsGuideRev.9.pdf.
- EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real-World Evidence by International Markets. Available from: https://www.efpia.eu/media/602956/efpia-rwe-position-paper_aug2021.pdf.
- Борзова М.А., Колбин А.С. Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):64-69. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-64-69> [Borzova M.A., Kolbin A.S. Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(1):64-69. (In Russ.)].
- Pharmacoepidemiology in Japan: medical databases and research achievements. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729130/>.
- Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.
- Regulatory Utilization of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2021/regulatory-utilization-of-real-world-data-and-real-world-evidence-in-japan/>.
- Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.

11. Regulatory Utilization of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2021/regulatory-utilization-of-real-world-data-and-real-world-evidence-in-japan/>.
12. EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real-World Evidence by International Markets. Available from: https://www.efpia.eu/media/602956/efpia-rwe-position-paper_aug2021.pdf.
13. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.
14. Current Status, Challenges, and Future Perspectives of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40801-021-00266-3>.
15. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.
16. EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real-World Evidence by International Markets. Available from: https://www.efpia.eu/media/602956/efpia-rwe-position-paper_aug2021.pdf.
17. Regulatory Utilization of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2021/regulatory-utilization-of-real-world-data-and-real-world-evidence-in-japan/>.
18. Study on the use of real-world data (RWD) for research, clinical care, regulatory decision-making, health technology assessment, and policymaking. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6f758166-2198-11ec-bd8e-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-241531453>.

Китайский опыт по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в процессе разработки, исследования и оценки лекарственных препаратов

Колбин А. С.¹ , Белоусов Д. Ю.² 

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Аннотация

В статье описываются регуляторные подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, которые применяются в Китае.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; регуляторные подходы; китайский опыт

Для цитирования:

Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. Китайский опыт по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в процессе разработки, исследования и оценки лекарственных препаратов // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):17-27. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-8>.

Поступила: 22 февраля 2022 г. Одобрена: 11 марта 2022 г. Опубликовано: 15 марта 2022 г.

Chinese experience on using RWE to support drug research, development and evaluation

Kolbin A. S.¹ , Belousov D. Yu.² 

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SpbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

² — LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Moscow, Russia

Abstract

The article describes the regulatory approaches to the collection, analysis and usage of real-world data applied in China.

Keywords: real-world data; regulatory approaches; Chinese experience

For citation:

Kolbin AS, Belousov DYU. Chinese experience on using RWE to support drug research, development and evaluation. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):17-27. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-8>.

Received: February 22, 2022. Accepted: March 11, 2022. Published: March 15, 2022.

Введение

Системный подход к использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики (англ. real-world evidence; RWE), для обоснования решений о регистрации лекарственных средств в Китае с 2020 года начал получать широкое распространение (Guideline on Using Real-World Evidence to Support Drug Research & Development and Evaluation, январь 2020; Guideline on Using Real-World Study to Support Research & Development and Evaluation of Pediatric Drugs, август 2020).

Было дано следующее определение данным реальной клинической практики (англ. real-world data; RWD; РКП) — это все виды данных о состоянии здоровья пациентов и/или поставленном

им диагнозе, проведенном им лечении и оказанной медицинской помощи, получаемые на регулярной основе в плановом порядке. Не все данные РКП после анализа могут быть преобразованы в доказательства РКП. Доказательства РКП можно получить только из тех данных РКП, которые удовлетворяют соответствующим критериям пригодности.

Доказательства, основанные на данных реальной клинической практики (англ. real-world evidence; RWE), — это клинические данные о применении лекарственных препаратов и связанных с ними потенциальной пользе и рисках, полученные в ходе анализа пригодных данных РКП, включая доказательства, полученные в ходе интервенционных исследований, в том числе ретроспективных и про-

спективных наблюдательных и прагматических клинических исследований.

Соответствующие регуляторные органы Китая стали принимать RWE к рассмотрению в рамках регистрационного процесса. Далее будут описаны несколько примеров использования доказательств, основанных на данных РКП, для обоснования решений о регистрации лекарственных препаратов, однако не исключены и другие примеры обоснованного применения таких доказательств.

Например, использование RWE для обоснования регистрации дополнительных показаний к применению. После вывода лекарственного препарата (ЛП) на рынок Китая спонсор инициировал исследование по оценке его эффективности и безопасности с точки зрения уменьшения числа случаев переломов, вызванных остеопорозом, на основании данных РКП. Протокол исследования был опубликован заранее. Источником данных РКП служила популяция, в достаточной степени репрезентативная для исследуемой популяции. Размер выборки составлял более 40 000 участниц. Первичная конечная точка была верифицирована по результатам анализа медицинской документации. В качестве основного метода анализа был использован метод отбора подобного по коэффициенту склонности¹. Также использовали несколько других методов, включая взвешивание по обратной вероятности лечения и поправку на высокоразмерный коэффициент склонности для анализа чувствительности и количественную оценку влияния неизмеренных вмешивающихся факторов. Результаты данного исследования совпадали с данными международного РКИ и данными РКП, представленными в других источниках и полученными другими исследовательскими организациями.

В другом примере было использовано RWE для обоснования расширения показаний к применению комбинированного бевацизумаба (гуманизованного моноклонального антитела к фактору роста

эндотелия сосудов (VEGF)), зарегистрированного в 2015 году в Китае для применения в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в качестве 1-й линии терапии неоперабельного распространённого, метастатического или рецидивирующего плоскоклеточного немелкоклеточного рака лёгкого на поздней стадии. В условиях РКП бевацизумаб применяют также с другими вариантами химиотерапии, включая пеметрексед в комбинации с ЛП платины, гемцитабин и цисплатин в дополнение к карбоплатину и паклитакселу. В октябре 2018 года бевацизумаб был зарегистрирован в Китае для применения с комбинированной химиотерапией на основе ЛП платины. Решение было принято на основании убедительных доказательств, полученных в трёх исследованиях РКП. В указанных исследованиях китайские учёные выполняли ретроспективный анализ данных по пациентам, полученных в трёх медицинских учреждениях. Результаты анализа показали, что применение бевацизумаба в комбинации с химиотерапией на основе ЛП платины способствовало значимому увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с химиотерапией, при этом новых проблем безопасности выявлено не было. Эти данные согласовывались с данными по другим регионам. Кроме того, в ходе соответствующих исследований РКП также были получены данные по разным подгруппам пациентов, в частности по пациентам с мутациями гена рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и метастазами в головной мозг. Указанные данные подтвердили эффективность и безопасность комбинированного применения бевацизумаба по разным показаниям.

Таким образом, RWE могут быть использованы в Китае для обоснования решений о разработке и регистрации лекарственных средств, а также для решения других научных задач (например, для принятия клинических решений, не связанных с регистрацией, и т. п.).

¹ **Коэффициент склонности** определяют как вероятность того, что наблюдаемый пациент получит определённое лечение (или воздействие) в наблюдаемом условии (используемом в качестве ковариаты), что позволяет выполнить сводный сбалансированный анализ всех наблюдаемых ковариат между группами. Коррекция коэффициентов склонности на основании указанных ковариат позволяет эффективно контролировать влияние вмешивающихся факторов и подходит для их коррекции при использовании большого числа ковариат. Обычно используют метод сопоставления по коэффициентам склонности, стратификацию / классификацию с разбиением на подклассы, взвешивание по обратной вероятности лечения (IPTW) и метод с использованием коэффициента склонности в качестве единственной ковариаты в статистической модели для корректирующего анализа. При оценке причинно-следственных связей с помощью коэффициента склонности необходимо оценить, насколько сбалансировано распределение ковариат между группами лечения у пациентов со сходными коэффициентами склонности и насколько совпадает распределение коэффициентов склонности в разных группах. Для исправления ситуации в случае недостаточно высокой согласованности указанных параметров можно рассмотреть такие меры, как ограничение круга участников исследования до совпадения областей распределения коэффициентов склонности в разных группах. Однако следует отметить, что обеспечиваемые таким образом изменения в целевой популяции могут привести к тому, что итоговый вывод о причинно-следственных связях будет неприменим к исходной целевой популяции. Следует отметить, что метод сопоставления коэффициентов склонности позволяет скорректировать только известные и наблюдаемые ковариаты, тогда как неизвестные и ненаблюдаемые ковариаты необходимо оценивать с помощью анализа чувствительности. У стандартного метода регрессионной коррекции и метода сопоставления коэффициентов склонности есть свои преимущества и недостатки. Первый метод не гарантирует сбалансированности ковариат исследования, а последний может привести к уменьшению размера выборки. По этой причине следует в обязательном порядке выполнять анализ чувствительности.

В 2021 году в Китае было выпущено руководство по RWE, которое применимо в первую очередь к тем исследованиям РКИ, результаты которых используются для обоснования решений о регистрации лекарственных средств и в которых в качестве исследуемой популяции используется клиническая популяция (*Guidelines for Real-World Data Used to Generate Real-World Evidence*, апрель 2021). В отдельных случаях в исследование могут быть включены более широкие естественные популяции, например при изучении профилактического применения лекарственных средств (например, вакцин) у здорового населения.

Источники данных реальной клинической практики

В Китае широко используются следующие источники данных РКИ (но этот список не исчерпывающий):

1. Больничная информационная система — система по типу электронной медицинской документации, которая включает в себя структурированную и неструктурированную документацию пациентов, содержащую демографические характеристики пациентов, клинические сведения, данные о диагнозе, лечении, лабораторных исследованиях, безопасности и клинических исходах.
2. Система регистрации данных о заболеваниях — база данных о пациентах с определёнными (обычно хроническими) заболеваниями, во многих случаях получаемых из больничного реестра когорт пациентов с заболеваниями.
3. Китайский альянс по эпидемиологическому надзору за нежелательными лекарственными реакциями (CASSA) — система активного мониторинга и оценки безопасности ЛП и медицинских изделий, в рамках которой осуществляется сбор электронных данных из различных медицинских учреждений.
4. Когортная база данных по естественной популяции и когортная база данных по популяциям пациентов с определёнными заболеваниями — базы данных, получающие распространение в Китае.
5. Базы данных, связанных с омиксными технологиями, — базы данных, в которых собирают информацию о физиологических и биологических особенностях, состоянии здоровья, поведении пациентов и их возможных внешних взаимодействиях, в частности данных фармакогеномики, метаболомики и протеомики.
6. База данных о зарегистрированных случаях смерти — база данных, формируемая на основании реестров случаев смерти, подтверждённых медицинскими учреждениями, центра-

ми по контролю и профилактике заболеваний и органами регистрации по месту постоянного проживания.

7. Данные об исходах, сообщаемых пациентами, — данные о результатах самостоятельного обследования или измерения показателей, самостоятельно представленные пациентами в рамках спонтанных сообщений.
8. Данные с мобильных медицинских изделий — данные, полученные с помощью мобильных устройств и предназначенные для медицинского обследования пациентов (например, носимые медицинские изделия).
9. Прочие источники специализированных данных — данные, полученные при применении небольшого числа ЛП, зарегистрированных за пределами Китая и импортируемых с целью удовлетворения экстренных клинических потребностей медицинских учреждений в регионах в соответствии с действующими правилами и регламентами, а также базы данных, создаваемые для решения конкретных задач, например базы данных о подлежащих регистрации инфекционных заболеваниях, базы данных о национальных программах иммунизации и т. п.

Стандарты данных

Введение в Китае единого стандарта обеспечивает предсказуемость и стабильность процесса сбора данных и позволяет выполнять обмен данными с другими базами. Чтобы установить единые стандарты данных, необходимо определить критерии разработки стандартов оказания медицинской помощи, сбора, кодирования и хранения данных, формата анализа данных, принципов верификации и обеспечения прослеживаемости данных, электронный формат представления данных и др.

Пригодность данных

Пригодность данных РКИ в Китае оценивают в основном по степени их значимости и надёжности.

1. Значимость. Важными факторами оценки значимости данных РКИ для решения представляющих интерес клинических проблем является, помимо прочего, следующее:

1. учитываются ли важные переменные и сведения, связанные с клиническими исходами, например экспозиция ЛП, демографические и клинические характеристики пациентов, ковариаты, продолжительность последующего наблюдения, переменные исходов и т. п.;
2. являются ли критерии оценки клинического исхода точными и клинически значимыми;

3. являются ли характеристики пациентов, описанные данными РКП, репрезентативными для целевых популяций исследований;
4. являются ли размер выборки и продолжительность последующего наблюдения достаточными для подтверждения эффективности и получения информации о потенциальных нежелательных реакциях.

2. Надёжность. Надёжность данных РКП оценивают в основном по целостности, корректности, прозрачности и качеству данных.

1. **Целостность:** при сборе данных в условиях РКП невозможно исключить пропуск данных, в том числе наличие недостающих переменных и их значений. Если доля недостающих данных в конкретном исследовании превышает установленный предел, особенно если речь идёт о ключевых переменных исследования, например при отсутствии значимых прогностических переменных или их значений, что может повлиять на результат исследования, при повышении неопределённости выводов, сделанных по результатам исследования, то необходимо тщательно оценить данные на предмет возможности их использования для получения доказательств РКП.
2. **Корректность:** корректность данных крайне важна, поэтому подлежит оценке и подтверждению путём сопоставления данных с данными из авторитетных источников. Корректность данных зависит от элементов данных и алгоритмов, применяемых для преобразования данных. Кроме того, корректность данных определяется такими параметрами, как последовательность и рациональность данных. Что касается последовательности данных, то этот параметр характеризует единообразие используемых стандартов, форматов и методов расчёта данных. Рациональность данных определяется уникальностью значений переменных, обоснованностью интервалов и распределения.
3. **Прозрачность:** источники данных и все этапы процессов сбора и курирования данных должны быть прозрачными, ясными и прослеживаемыми. Особенно важно иметь возможность для определения первичных данных для параметров воздействия, ковариат и оцениваемых исходов. Прозрачность данных предполагает также их доступность, возможность обмена информацией между разными базами данных, а также прозрачность методов защиты конфиденциальности пациентов.
4. **Обеспечение качества:** надёжность данных РКП в значительной степени зависит от их ка-

чества. Меры обеспечения качества включают, помимо прочего, следующее:

- а) наличие чётких процедур и квалифицированных специалистов для сбора данных;
- б) наличие единой терминологии для описания данных;
- в) соблюдение сроков сбора основных элементов данных;
- г) наличие пунктов о сборе данных РКП в планах исследований, протоколах и графиках анализа;
- д) достаточную техническую оснащённость при использовании определённых методов сбора элементов данных, включая объединение данных из разных источников, данных о применении ЛП и результатов лабораторных исследований, протоколов последующего наблюдения, наличие привязки к данным страховых организаций, безопасность данных и т. п.

Доказательства, основанные на данных реальной клинической практики, используемые для обоснования решений о регистрации лекарственных средств

Доказательства, основанные на данных реальной клинической практики (RWE), могут использоваться для обоснования решений о регистрации ЛП на разных этапах процесса, в том числе на этапе клинической разработки лекарственного средства до регистрации и при выполнении пострегистрационной оценки, например для получения доказательных данных об эффективности или безопасности новых ЛП с целью одобрения их реализации; при получении доказательных данных для пересмотра инструкции по медицинскому применению зарегистрированных ЛП, включая добавление или пересмотр показаний, изменение дозы, схемы или способа применения, добавление новых групп пациентов, добавление данных о сравнительной эффективности ЛП в условиях РКП, добавление данных по безопасности и т. п.; при включении в доказательную базу регуляторных решений после регистрации ЛП.

1. Получение доказательных данных об эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов для их регистрации.

В зависимости от характеристик заболеваний, доступности лечения, особенностей целевой популяции, терапевтических эффектов и других факторов, связанных с клиническими исследованиями, в рамках исследований РКП можно получить информацию об эффективности и безопасности ЛП, которую можно использовать для сбора доказательной базы для регистрации новых ЛП.

При регистрации новых ЛП используют данные по эффективности и безопасности, полученные в рамках следующих видов исследований РКП:

- рандомизированных контролируемых исследований, основанных на результатах или данных по безопасности, полученных в условиях реальной клинической практики, включая прагматические клинические исследования (ПКИ);
- несравнительных клинических исследований, в которых доказательства РКП используются в качестве внешнего контроля, например при изучении некоторых редких и угрожающих жизни заболеваний, для которых не существует эффективного лечения.

2. Представление доказательных данных для изменения инструкций по применению зарегистрированных ЛП.

Данные РКП часто используются для обоснования расширения показаний к применению уже зарегистрированных ЛП. Если провести РКП невозможно или если получены доказательные данные недостаточно высокого качества, для обоснования нового показания к применению ЛП целесообразно использовать доказательства РКП, полученные в рамках ПКИ или наблюдательных исследований.

Один из сценариев использования доказательств РКП при принятии решений относительно регистрации ЛП — это обоснование расширения целевой популяции ЛП, предназначенного для применения у детей.

В целом с использованием доказательств реальной клинической практики могут вноситься следующие изменения в инструкции по медицинскому применению зарегистрированных препаратов:

- а) добавление или пересмотр показаний к применению;
- б) изменение дозировки, схемы или способа применения;
- в) добавление новых групп пациентов, у которых можно применять препарат;
- г) включение результатов сравнительных исследований в условиях РКП;
- д) включение информации по безопасности;
- е) внесение других изменений в инструкции по медицинскому применению ЛП.

3. Представление доказательных данных в рамках соблюдения пострегистрационных требований или для повторной оценки ЛП.

Такие факторы, как ограниченный размер выборки, короткая продолжительность исследования, строгие критерии включения и стандартизация вмешательства, ограничивают возможности для получения информации по безопасности ЛП, зарегистрированных на основании данных РКП, не позволяют обобщить выводы об их эффективности, затрудняют разработку оптимальных схем применения ЛП и определение экономической выгоды

от назначения ЛП. Этим обусловлено возникновение потребности в использовании данных реальной клинической практики для более комплексной оценки эффективности, безопасности, применения и оценки экономической выгоды зарегистрированных ЛП в условиях реальной клинической практики, а также в уточнении алгоритмов принятия решений с учётом возможностей для постоянного использования доказательств реальной клинической практики.

4. Краткий обзор опыта клинической разработки и медицинского применения эмпирических назначений известных и авторитетных врачей традиционной китайской медицины или в составе ЛП, используемых учреждениями традиционной китайской медицины.

В отношении ЛП, уже применявшихся у человека, в том числе на основании эмпирических назначений известных и авторитетных врачей или в составе ЛП, используемых учреждениями традиционной китайской медицины, с учётом фиксированного состава и устоявшегося производственного процесса могут быть предприняты попытки комбинированного использования данных исследований РКП и рандомизированных клинических исследований с целью поиска новых направлений для клинической разработки.

Существует целый ряд стратегий использования доказательств РКП для обоснования клинической разработки средств традиционной китайской медицины, уже применявшихся по медицинским показаниям. Выбор конкретной стратегии зависит от характеристик ЛП, специфики его клинического применения и пригодности данных. Например, можно рассмотреть возможности для проведения наблюдательных исследований (как ретроспективных, так и проспективных) вместо клинических исследований I и/или II фазы в качестве стандарта клинической разработки с целью предварительной оценки клинической эффективности и безопасности. На основании результатов наблюдательных исследований можно провести РКП или ПКИ с целью дополнительного подтверждения эффективности средств традиционной китайской медицины, уже применявшихся по медицинским показаниям, и получения доказательных данных для их регистрации. Если по результатам оценки сделан вывод о высоком качестве и пригодности данных РКП для формирования доказательств РКП и соответствующий процесс в рамках наблюдательных исследований с надлежащим дизайном отвечает принципам научности и обоснованности, полученные доказательства можно использовать напрямую для обоснования заявки на регистрацию ЛП в рамках взаимодействия с регуляторным органом.

Существует целый ряд алгоритмов для реализации стратегии разработки с комбинированным использованием данных наблюдательных исследований и РКИ или ПКИ.

Алгоритм комбинированного использования данных наблюдательных исследований и РКИ.

В частности, на I этапе предполагается проведение ретроспективных наблюдательных исследований. На этом этапе следует собрать как можно больше существующих данных РКИ, касающихся применения ЛП, включая все возможные ковариаты, разработать принципы очистки данных, определить возможные меры контроля, оценить качество данных и провести их комплексный и подробный анализ с применением соответствующих статистических методов. Если результаты ретроспективных наблюдательных исследований указывают на потенциальную пользу ЛП для пациентов при клиническом применении, можно перейти к следующему этапу разработки. В ином случае процесс следует прекратить. На II этапе можно провести проспективные наблюдательные исследования. Получение данных в рамках исследований I этапа позволяет более тщательно спланировать II этап разработки с точки зрения различных аспектов, включая получение и систематизацию данных, контроль их качества, определение принципов их очистки и уточнение критериев контроля. По достижении определённого этапа в рамках проспективного наблюдательного исследования или при согласованности полученных данных и результатов ретроспективных наблюдательных исследований с точки зрения подтверждения клинически значимой пользы можно параллельно начинать III этап разработки, а именно РКИ. При необходимости, перед подтверждающим РКИ можно провести поисковое РКИ. Но если доказательные данные ранее проведённых наблюдательных исследований признаны достаточными, можно сразу перейти к планированию и проведению подтверждающего РКИ. Что касается сроков, проспективные наблюдательные исследования могут охватывать период проведения РКИ, могут быть завершены до его начала, одновременно с ним или немного позднее, чтобы накопить больше доказательств РКИ или получить доказательные данные для других целей, например для обоснования расширения показаний или целевой популяции.

Алгоритм комбинированного использования данных наблюдательных исследований и ПКИ.

На I этапе проводят сначала ретроспективные наблюдательные исследования. Если на основании их результатов сделан вывод о потенциальной пользе применения ЛП в клинической практике, можно перейти к проведению II этапа. В ином случае процесс следует прекратить. На II этапе пред-

полагается проведение ПКИ с целью получения доказательных данных, которые можно использовать для обоснования результатов оценки клинической эффективности и безопасности ЛП.

Стратегию клинической разработки средств традиционной китайской медицины, уже применявшихся по медицинским показаниям, следует выбирать исходя из характеристик ЛП, данных базовых исследований (например, исследований токсичности), данных о клиническом применении и достоверных данных, накопленных в ходе предшествующего применения в клинической практике. Выбор стратегий не ограничивается двумя приведёнными выше примерами.

5. Прочие варианты использования доказательств реальной клинической практики при принятии решений о регистрации лекарственных средств.

Выбор дизайна клинических исследований. Доказательства РКИ целесообразно использовать для выбора дизайна клинического исследования. Например, два алгоритма клинической разработки средств традиционной китайской медицины, описанные в предыдущем разделе, предусматривали использование доказательств РКИ, полученных в рамках ретроспективных наблюдательных исследований, включая, например, данные о естественном течении заболеваний, их распространённости в целевых популяциях, эффективности и принятых стандартах лечения, а также распределении и изменчивости ключевых ковариат, связанных с эффективностью и действием лечения, для обоснования дизайна исследования, которое будет проведено на следующем этапе разработки. В более широком смысле доказательства РКИ можно использовать в качестве достоверного ориентира для определения критериев включения и исключения, параметров расчёта размера выборки, пределов не меньшей эффективности и т. п. Доказательства РКИ целесообразно использовать для оценки обоснованности дизайна.

Точное определение целевой популяции. Прецизионная медицина предполагает более точное прогнозирование пользы и рисков, связанных с применением ЛП в определённых популяциях (подгруппах) пациентов, и доказательства РКИ, основанные на данных РКИ, позволяют оценить возможности для разработки средств прецизионной медицины. Например, ввиду ограниченного размера выборки при планировании стандартных клинических исследований зачастую не учитывается их статистическая мощность, либо она оказывается недостаточной для оценки эффектов терапии в подгруппах, предусмотренных протоколом исследования.

По этой причине из-за недостаточно точного определения целевой популяции не удаётся получить важную информацию о пациентах, у которых мог наблюдаться ответ на терапию, или серьёзных нежелательных реакциях (СНР) в группах высокого риска. Поскольку данные РКИ обычно представляют собой различные виды больших данных, с помощью тщательного анализа данных РКИ можно лучше оценить пользу и риски, связанные с применением ЛП в разных подгруппах, и таким образом получить доказательства РКИ для более точного определения целевой популяции.

Для доклинических и клинических исследований ЛП таргетной терапии на первых этапах разработки крайне важно определить биомаркёр. С помощью данных РКИ, например данных, связанных с омиксными технологиями, данных открытых банков генов и соответствующих клинических данных, полученных в различных когортах популяции, можно сформировать доказательства РКИ. Для этого необходимо использовать разнообразные современные технологии сбора данных, например машинное обучение, которые впоследствии можно использовать для точного определения целевой популяции для таргетной терапии.

Принципы разработки дизайна исследований реальной клинической практики

1. Прагматические клинические исследования.

Прагматические клинические исследования (англ. pragmatic clinical study; ПКИ), или клинические исследования эффективности в условиях реальной клинической практики, — это клинические исследования, которые проводятся в условиях, максимально приближенных к условиям реальной клинической практики. Данный вид исследования представляет собой нечто среднее между РКИ и наблюдательными исследованиями. В отличие от РКИ, в ПКИ вмешательство может быть как стандартизировано, так и не стандартизировано. Участников ПКИ можно рандомизировать или распределять по группам естественным образом. Часто применяются широкие критерии включения, благодаря чему исследуемая популяция становится более репрезентативной для целевой популяции, и оценка вмешательства не ограничивается только такими характеристиками, как клиническая эффективность и безопасность. В ПКИ обычно оценивают клинические конечные точки, в стандартных РКИ необходимо избегать использования «суррогатных» конечных точек. Формирование нескольких контрольных групп можно расценивать как отражение ситуации применения разных стандартизированных вариантов вмешательства в условиях клинической практики. Плацебо, как правило, в качестве контроля не при-

меняется. В большинстве случаев не применяется слепой метод, однако следует внимательно просчитывать и устранять связанные с этим систематические ошибки в результатах измерения. Сбор данных осуществляется обычно с использованием сведений о диагнозах и лечении в стандартной документации пациентов. В отличие от наблюдательных исследований, ПКИ представляют собой интервенционные исследования, хотя дизайн вмешательства может быть достаточно гибким.

Например, при проведении пациентоориентированного исследования с целью оценки пользы и долгосрочной эффективности применения аспирина в разных дозах используют дизайн ПКИ: пациентов с атеросклерозом сердечно-сосудистой системы и ишемическими эпизодами высокого риска включают в исследование и рандомизируют в одну из двух групп применения аспирина в разных дозах (в комбинации с плановым медицинским обслуживанием). В качестве первичных конечных точек оцениваются случаи смерти от любых причин на основании данных электронной медицинской документации и базы заявлений о выплате страхового возмещения, а также случаи госпитализации по поводу инфаркта миокарда без смертельного исхода и комбинированная конечная точка, включающая случаи госпитализации по поводу инсульта.

При разработке дизайна ПКИ следует учитывать следующие факторы:

1. подходят ли собранные данные для формирования доказательств РКИ;
2. соответствуют ли терапевтические направления и вмешательства различным формам стандартной клинической практики;
3. имеется ли достаточное количество случаев, которые можно использовать при оценке (особенно при редких клинических исходах);
4. согласуются ли методы оценки и представления отчётности, используемые в разных исследовательских центрах и даже при формировании разных баз данных о ПКИ, по конечным точкам;
5. применяется ли рандомизация для устранения систематических ошибок;
6. отсутствие возможности для применения слепого метода может повлиять на оцениваемые показатели (особенно исходы, сообщаемые пациентами (англ. patient-oriented outcomes; PRO)) — чтобы уменьшить влияние возможной систематической ошибки, вызванной неприменением слепого метода, можно использовать конечные точки, на которые не влияет распределение пациентов по группам (например, развитие инсульта, размер опухоли и т. п.).

Поскольку в ПКИ следует учитывать влияние всех потенциальных факторов, особенно различных систематических ошибок и вмешивающихся факторов, дизайн таких исследований и статистический анализ, как правило, достаточно сложны и выборка должна быть существенно больше, чем в обычных РКИ. Проведение рандомизации позволяет уменьшить влияние систематических ошибок и вмешивающихся факторов на результаты ПКИ и, как следствие, сделать достоверный вывод о наличии причинно-следственной связи. Поскольку ПКИ проводят в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, доказательства, полученные в ПКИ, в большинстве случаев считаются приемлемыми.

2. Несравнительное исследование с использованием данных РКП в качестве внешнего контроля.

Несравнительные клинические исследования также представляют собой метод валидации и изучения эффективности и безопасности ЛП. Например, в клинических исследованиях по изучению некоторых редких заболеваний число участников обычно крайне мало из-за сложностей с набором пациентов. В случае некоторых тяжёлых угрожающих жизни заболеваний, для которых не существует эффективного лечения, проведение рандомизированных контролируемых исследований зачастую неприемлемо по причинам этического характера. С учётом двух указанных выше обстоятельств данные РКП, полученные в когортах естественной популяции пациентов с определённым заболеванием, можно рассматривать в качестве основы для формирования внешнего контроля.

Внешний контроль используют в основном в несравнительных исследованиях. Для этих целей могут использоваться архивные данные или параллельные контрольные группы. В первом случае в качестве контроля используются ранее полученные данные РКП, при этом следует учитывать влияние различных исторических периодов на сопоставимость критериев определения заболевания, его диагностики, классификации, естественного течения и применяемых методов лечения. В случае использования параллельного внешнего контроля используют данные реестров пациентов, которые получают одновременно с проведением несравнительных исследований. При использовании внешнего контроля следует учитывать такой фактор, как сопоставимость целевых популяций, которая необходима для формирования доказательств РКП. Если данные получены у пациентов, перенёсших другие вмешательства, следует принять во внимание наличие достаточного количества ковариат для корректного выполнения статистического анализа.

У метода внешнего контроля есть ряд ограничений, в основном связанных с различиями в контекстах оказания медицинской помощи, изменением медицинских технологий с течением времени, применением разных диагностических критериев, разных оцениваемых показателей и разных классификаций, а также различиями в исходном состоянии пациентов, многообразием вмешательств, качеством данных и т. п. Указанные ограничения дополнительно затрудняют сопоставление данных участников исследования, снижают точность его результатов, а также надёжность и экстраполируемость выводов, сделанных по результатам исследования.

Чтобы уменьшить влияние этих ограничений, необходимо, во-первых, обеспечить соответствие собранных данных установленным требованиям к качеству данных РКП. Во-вторых, с точки зрения дизайна лучше использовать данные параллельного внешнего контроля, а не архивные данные. Проспективный параллельный внешний контроль позволяет использовать различные модели регистрации данных о заболеваниях с тем, чтобы документация с данными была максимально полной и точной. В-третьих, следует использовать подходящие методы статистического анализа, например метод с определением коэффициентов склонности. В-четвёртых, следует в полном объёме использовать такие инструменты, как анализ чувствительности и количественный анализ, чтобы оценить влияние известных и измеренных вмешивающихся факторов или неизвестных или ненаблюдаемых вмешивающихся факторов и моделируемых гипотез на результаты анализа.

3. Наблюдательные исследования.

Данные, полученные в ходе наблюдательных исследований, без сомнения, максимально приближены к реальной клинической практике, однако следует учитывать такие значимые ограничения данного вида исследований, как наличие различных систематических ошибок, сложности с обеспечением достаточного качества данных, сложности с выявлением известных или измеренных и неизвестных или ненаблюдаемых вмешивающихся факторов. Эти факторы придают выводам, сделанным по результатам таких исследований, значительную долю неопределённости.

Пригодность данных, полученных в ходе наблюдательных исследований, для формирования доказательств РКП с целью их последующего использования при принятии решений о регистрации ЛП зависит, как минимум, от нескольких аспектов:

1. характеристик данных: например, источники и качество данных, исследуемые популяции, сбор данных о воздействии и связанных с ним

конечных точках, согласованность документации, *курирование данных*², *описание недостающих данных и др.*;

2. дизайна исследования и анализа его результатов: например, формирование соответствующей группы положительного контроля, учёт влияния потенциальных неизмеренных или неизмеряемых вмешивающихся факторов и потенциальных результатов измерения, строгость и прозрачность методов анализа и их соответствие регуляторным требованиям;
3. устойчивости результатов: использование каких видов анализа чувствительности, качественного анализа систематических ошибок и методов статистической диагностики было запланировано заранее для обеспечения устойчивости результатов.

Ключевая методика анализа данных РКП, полученных в ходе наблюдательных исследований, заключается в установлении причинно-следственных связей.

Оценка доказательств, основанных на данных реальной клинической практики

Доказательства РКП следует оценивать с помощью двух основных критериев:

1. можно ли использовать доказательства РКП для обоснования ответов на исследуемые клинические вопросы;
2. можно ли получить необходимые доказательства РКП на основании имеющихся данных РКП с помощью надлежащего планирования дизайна научного исследования, его тщательной организации и проведения и обоснованного статистического анализа его результатов.

1. Доказательства РКП и связанные с ними клинические аспекты.

Перед принятием решения об использовании каких-либо доказательных данных, включая доказательства РКП, следует в первую очередь определиться со спектром клинических вопросов, на которые необходимо чётко ответить. Например, безопасность применения ЛП в комбинации с другими ЛП после регистрации, расширение показаний к применению уже зарегистрированных ЛП, формирование устойчивого и надёжного контроля с использованием архивных данных для несравнительного клинического исследования по оценке метода лечения редкого заболевания. Во-вторых, необхо-

димо оценить возможность для решения соответствующих клинических вопросов с помощью доказательств РКП. Для этого необходимо рассмотреть четыре аспекта, а именно научную эффективность (например, возможность научной интерпретации данных, обоснованность гипотез, контроль ошибок I типа и др.), требования регуляторных органов (отсутствие противоречий с другими требованиями регуляторных органов, наличие специфических требований для определённых терапевтических направлений и др.), этический аспект (исключение риска возникновения этических проблем в случае отказа от использования доказательств РКП) и возможность реализации (например, наличие независимых биостатистиков и принятие мер по обеспечению неосведомлённости биостатистиков об оцениваемых показателях, чтобы избежать возникновения систематических ошибок при сопоставлении данных, наличие других трудностей операционного характера и пр.). Крайне важно тщательно проанализировать указанные выше аспекты при принятии решения об использовании доказательств РКП.

2. Порядок преобразования данных РКП в доказательства РКП.

В целом необходимо учитывать следующие аспекты:

1. обеспечение максимальной приближенности условий проведения исследования и получения данных к условиям реальной клинической практики, например выбор более репрезентативной целевой популяции, разнообразие вмешательств, совместимых с клинической практикой, или естественный отбор вмешательств;
2. применение подходящих мер контроля;
3. проведение более комплексной оценки эффективности ЛП;
4. эффективный контроль систематических ошибок, например проведение рандомизации, гармонизация методов измерения и оценки и др.;
5. выбор подходящих методов статистического анализа, например надлежащее использование методов установления причинно-следственных связей, обоснованная обработка недостающих данных, проведение достаточного анализа чувствительности и др.;
6. прозрачность и воспроизводимость доказательных данных;
7. обоснованность интерпретации результатов;
8. достижение консенсуса ключевыми сторонами процесса.

² **Курирование данных** — обработка необработанных данных для адаптации к задачам статистического анализа с целью решения конкретных вопросов, рассматриваемых в клинических исследованиях, включая как минимум получение данных (возможно включение данных из нескольких источников), защиту данных, очистку данных (логический анализ и обработка аномальных данных, оценка целостности данных и др.), импорт и структурирование данных (общая модель данных, нормализация, обработка информации на естественном языке, кодирование с помощью принятых в медицине систем, определение участков деривации и т. п.), передачу данных и др.

Следует подчеркнуть, что дизайн исследования, все возможные допущения и конкретные определения и методы, необходимые для формирования доказательств РКП, следует четко определить заранее в протоколе исследования. Данные, полученные в условиях, когда порядок их цитирования, критерии определения, анализа и интерпретации был установлен после начала исследования, как правило, не подходят для использования при принятии решений о регистрации ЛП.

Взаимодействие с организациями, выполняющими экспертизу

Чтобы использовать доказательства РКП для обоснования решений о регистрации ЛП, заявитель обязан активно взаимодействовать с органом, выполняющим экспертизу ЛП, обмениваясь с ним заключениями до тех пор, пока обе стороны не достигнут консенсуса относительно использования доказательств РКП и проведения исследований РКП.

Для использования доказательств РКП с целью обоснования каких-либо аспектов, связанных с регистрацией, заявитель должен до проведения исследования добровольно подать соответствующую заявку в порядке, установленном органом, выполняющим экспертизу, в письменной форме или очно представив в ней сведения о целях исследования, возможности использования доказательств РКП, дизайне исследования, порядке сбора данных и методах анализа.

После завершения исследования РКП и до представления досье для обоснования заявки заявитель также должен связаться с органом, выполняющим экспертизу, для подтверждения факта проведения исследования, представления его результатов и сделанных на их основании выводов, уточнения требований к досье и т. п.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Колбин А. С., Белоусов Д. Ю. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

e-mail: alex.kolbin@mail.ru  <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; про-

фессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Белоусов Дмитрий Юрьевич

e-mail: clinvest@mail.ru  <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Генеральный директор ООО «Центр фармако-экономических исследований», Москва, Россия

Литература

1. Sun YX, Wei FF, Yang Y. Opportunities and Challenges in Using Real-World Evidence to Support Regulatory Decision Making for Drug and Medical Devices. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*. 2017;(06):353–8.
2. Wu YL, Chen XY, Yang ZM, et al (Wu Jieping Medical Foundation, Chinese Thoracic Oncology Group). Guidance on Real World Research. 2018.
3. General Office of the CPC Central Committee, General Office of the State Council. Opinions on Deepening the Evaluation, Review and Approval System Reform and Encouraging Innovation of Drugs and Medical Devices. 2017.
4. ADAPTABLE Investigators. Aspirin Dosing: a Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-Term Effectiveness (ADAPTABLE) study protocol. http://pcornet.org/wp-content/uploads/2015/06/ADAPTABLE-Protocol-Final-Draft-6-4-15_for-post_06-26-.pdf. Published June, 2015, 5.
5. Berger M, Daniel G, Frank K, et al. A frame work for regulatory use of real-world evidence. White paper prepared by the Duke Margolis Center for Health Policy. 2017, 6.
6. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;106(1):36.
7. Dreyer NA. Advancing a framework for regulatory use of real-world evidence: when real is reliable. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2018;52(3):362–8.
8. Egger M, Moons KGM, Fletcher C, et al. GetReal: from efficacy in clinical trials to relative effectiveness in the real world. *Research synthesis methods*. 2016;7(3):278–81.
9. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2016;375(5):454–63.
10. Institute of Medicine 2009. Initial national priorities for comparative effectiveness research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12648>.
11. James S. Importance of post-approval real-world evidence. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018;4(1):10–11.

12. Kohl S. Joint HMA/EMA task force on big data established. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(3): 180–90.
13. Lash TL, Fox MP, Fink AK. Applying quantitative bias analysis to epidemiologic data[M]. Springer Science & Business Media, 2011.
14. Makady A, de Boer A, Hillege H, et al. What is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value in health.* 2017;20(7):858–65.
15. Olariu E, Papageorgakopoulou C, Bovens SM, et al. Real world evidence in Europe: a snapshot of its current status. *Value in Health.* 2016;19(7):A498.
16. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials? *BMJ.* 1998;316(7127):285.
17. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence — what is it and what can it tell us. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293–7.
18. Sugarman J, Califf RM. Ethics and regulatory complexities for pragmatic clinical trials. *JAMA.* 2014;311(23):2381–2.
19. US Food and Drug Administration. Framework for FDA’s real-world evidence program. December 2018. 2019.
20. Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM, eds. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User’s Guide. AHRQ Publication No. 12(13) — EHC099. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ Methods-OCER.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm).
21. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine.* 2007;147(8):573–7. 

Аспекты безопасного применения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья при COVID-19

Таубэ А.А. 

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Аннотация

Согласно данным ряда исследований, лекарственные растения и лекарственные препараты (ЛП) на их основе могут быть использованы в качестве ингибиторов различных вирусных инфекций, включая вирус SARS-CoV-2, на разных стадиях их проявления и развития. В ряде стран разработаны официальные рекомендации по самостоятельной и вспомогательной терапии COVID-19 лекарственными растениями и ЛП на их основе. Однако в сочетании с ЛП, разработанными для лечения COVID-19, могут возникать различные взаимодействия, в том числе неблагоприятные.

Цель: проведение систематизации и анализа данных по возможным взаимодействиям лекарственных растений и природных биологически активных веществ, являющихся мажорными действующими веществами в растительном сырье, с ЛП, рекомендованными для лечения COVID-19.

Материалы и методы. В исследовании были отобраны ЛП, рекомендованные к лечению COVID-19 на различных стадиях и различной степени тяжести, с различным механизмом действия. Использовалась открытая информация о подтвержденных межлекарственных взаимодействиях на сайте международной базы данных <https://go.drugbank.com/>.

Результаты и обсуждение. Выявлены результаты возможных взаимодействий со следующими лекарственными растениями: Зверобой, Наперстянка, Барвинок, Безвременник, Хинное дерево, Строфант, Спорынья, Перец, Лимон, Кофе, Чай, дерево Йохимбе, Чеснок, Примула вечерняя, Мак опийный, Раувольфия змеиная.

Заключение. Рассмотрены ЛП, применяемые для лечения COVID-19, разных анатомо-терапевтических групп, выявлены возможные изменения их терапевтической эффективности при одновременном приеме с лекарственными растениями или биологически активными веществами растительного происхождения, содержащимися в продуктах питания и пищевых добавках. Показано, что не все взаимодействия могут быть нежелательными. Влияние лекарственных растений на фармакокинетику ЛП изучено недостаточно и представляется важным и перспективным аспектом деятельности по фармаконадзору. Выявлены интересные взаимодействия: зверобой продырявленный и ЛП на его основе способны вызвать индукцию CYP3A и снижение терапевтического эффекта при совместном применении с ЛП: лопинавиром, ремдесивиром, умифеновиром, нирматрелвиром; кардиотоксический эффект интерферона может быть снижен за счет применения лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды; сочетание приема феруловой кислоты с пегинтерфероном альфа-2а повышает риск и тяжесть кровотечений. Обнаружено, что база данных Drugbank не содержит сведений о межлекарственных взаимодействиях лекарственных растений с молнупиравиром.

Ключевые слова: лекарственное растение; лекарственное растительное сырьё; COVID-19; лекарственные взаимодействия; фармаконадзор; безопасность лекарств; фавипиравир; молнупиравир; умифеновир; лопинавир; ремдесивир; нирматрелвир; тоцилизумаб

Для цитирования: Таубэ А. А. Аспекты безопасного применения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья при COVID-19 // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2): 28-35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-9>.

Поступила: 01 марта 2022 г. Одобрена: 03 марта 2022 г. Опубликована: 15 марта 2022 г.

Aspects of the safe use of medicinal products based on medicinal plant materials in COVID-19

Taube A.A. 

FGBU "Scientific Center for Expertise of Medicinal Products" of the Ministry of Health of Russia, Moscow
FGBOU VO "St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Abstract

According to a number of studies, medicinal plants and drugs based on them can be used as inhibitors of various viral infections, including the SARS-CoV-2 virus at different stages of their manifestation and development. In a number of countries, official recommendations have been developed for independent and auxiliary therapy of COVID-19 with medicinal plants and drugs based on them. However, in combination with drugs developed for the treatment of COVID-19, various interactions, including adverse ones, may occur.

Purpose: to systematize and analyze data on possible interactions of medicinal plants and natural biologically active substances, which are major active substances in plant raw materials, with medicinal products recommended for the treatment of COVID-19.

Materials and methods. The study selected drugs recommended for the treatment of COVID-19 at various stages and severity with different mechanisms of action. We used open information on confirmed drug interactions on the website of the international database <https://go.drugbank.com/>.

Results and discussion. The results of possible interactions with the following medicinal plants were revealed: St. John's wort, Digitalis, Periwinkle, Colchicum, Cinchona, Strophanth, Ergot, Pepper, Lemon, Coffee, Tea, Yohimbe tree, Garlic, Evening primrose, Poppy opium, Rauwolfia serpentina.

Conclusion. The drugs used for the treatment of COVID-19 of different anatomical and therapeutic groups are considered, possible changes in their therapeutic efficacy are identified when taken simultaneously with medicinal plants or biologically active substances of plant origin contained in food and nutritional supplements. It is shown that not all interactions may be undesirable. The effect of medicinal plants on the pharmacokinetics of drugs has not been studied enough and seems to be an important and promising aspect of pharmacovigilance activities. Interesting interactions have been identified: St. John's wort and drugs based on it can cause the induction of CYP3A and reduce the therapeutic effect when used together with drugs: lopinavir, remdesivir, umifenovir, nirmatrelvir; the cardiotoxic effect of interferon can be reduced through the use of medicinal plant materials containing cardiac glycosides; the combination of ferulic acid with peginterferon alfa-2a increases the risk and severity of bleeding. It was found that the Drugbank database does not contain information on drug-drug interactions of medicinal plants with molnupiravir.

Keywords: medicinal plant; medicinal plant materials; COVID-19; drug interactions; pharmacovigilance; drug safety; favipiravir; molnupiravir; umifenovir; lopinavir; remdesivir; nirmatrelvir; tocilizumab

For citation: Taube AA. Aspects of the safe use of medicinal products based on medicinal plant materials in COVID-19. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):28-35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-9>.

Received: March 01, 2022. **Accepted:** March 03, 2022. **Published:** March 15, 2022.

Введение

За время пандемии COVID-19 были изучены и одобрены лекарственные препараты (ЛП), а также разработаны клинические рекомендации для терапии COVID-19. Имеющиеся на сегодняшний день данные по эффективности и безопасности ЛП, применяемых для профилактики и лечения COVID-19, остаются противоречивыми. Кроме того, способность вируса SARS-CoV-2 к мутациям может привести к снижению эффективности уже существующих ЛП.

Согласно данным ряда исследований, лекарственные растения и ЛП на их основе могут быть использованы в качестве ингибиторов различных вирусных инфекций, включая вирус SARS-CoV-2, на разных стадиях их проявления и развития [1–3]. В Китае в апреле 2020 г. [4] было официально одобрено применение лекарственных растительных препаратов традиционной китайской медицины при COVID-19 в комбинированной терапии с другими ЛП. Shi et al. в 2020 г. было показано, что несколько составных формул китайской медицины (такие как отвар Qingfei Paidu, гранулы Jingyin и капсулы Lianhua Qingwen) способны облегчать умеренные и лёгкие симптомы у некоторых пациентов с COVID-19 [4]. В большинстве случаев ЛП

китайской традиционной медицины часто назначают пациентам с COVID-19 одновременно с другими противовирусными лекарственными средствами (такими как ремдесивир и лопинавир) [4].

Противовирусные препараты прямого действия против SARS-CoV-2 можно разделить на два класса: моноклональные антитела (мАт), направленные против белка Spike, и малые молекулы, препятствующие репликации вируса [5].

Фавипиравир — РНК-зависимый ингибитор РНК-полимеразы широкого спектра действия — подавляет репликацию SARS-CoV-2 при значительно более низких концентрациях, чем минимальные уровни в плазме, достигаемые при применении в дозах, утверждённых для лечения гриппа. Фавипиравир значительно сокращал время выздоровления у пациентов с лёгкой формой пневмонии COVID-19 [6]. Однако данные об эффективности фавипиравира при COVID-19 противоречивы [7].

Молнупиравир (МК-4482 или EIDD-2801) — пероральный противовирусный препарат, пролекарство нуклеозидного аналога EIDD-1931 (β-D-N4-гидроксицитидин) — является ингибитором вирусного RdRp и первоначально был разработан против различных РНК-вирусов, таких как грипп [5]. Было показано, что применение мол-

нупиравира у пациентов с COVID-19 приводит к ускоренному клиренсу РНК SARS-CoV-2 [8]. В декабре 2021 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) выдало разрешение на экстренное применение препарата у взрослых пациентов, которые подвержены высокому риску прогрессирования заболевания в тяжёлую форму и для которых альтернативные варианты лечения COVID-19 недоступны или клинически неприемлемы [5]. В Великобритании молнупиравир одобрен для использования у людей с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 и у которых есть по крайней мере один фактор риска развития тяжёлого заболевания (сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, возраст старше 60 лет) для предотвращения тяжёлых исходов. Исследования показали, что препарат эффективен и безопасен только при раннем назначении, а именно при использовании в течение первых 5 дней с момента появления клинических проявлений [9] и при лёгкой форме COVID-19. Молнупиравир был не эффективен при средней и тяжёлой формах COVID-19 и в случаях, когда лечение начинали на более поздних стадиях развития болезни [10]. Результаты доклинических исследований эффективности комбинированной терапии молнупиравира с фавипиравиром при лечении животных с COVID-19 показали, что при сочетании субоптимальных доз молнупиравира и фавипиравира наблюдается синергия. Обнаружено снижение титров SARS-CoV-2 на 5 log₁₀ в лёгочной ткани у >60% животных после лечения комбинацией препаратов. При задержке начала лечения на один день титры SARS-CoV-2 в лёгочной ткани животных снижались на 2,4 log₁₀. Более того, было установлено, что применение комбинированной терапии предотвращает передачу SARS-CoV-2 контрольным животным при совместном содержании с инфицированными [11].

Другим примером перепрофилирования препарата для терапии COVID-19 является ремдесивир, изначально разработанный для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. Ремдесивир — монофосфорамидатное пролекарство нуклеозида GS-441524, ингибитор RdRp SARS-CoV-2. В течение первого года пандемии, в связи с неопределённостью в назначении этиотропной терапии и при отсутствии других низкомолекулярных противовирусных препаратов, стали широко в массовых количествах применять ремдесивир. Изначально ремдесивир применяли в рамках клинических испытаний и *off-label* в экстренных случаях, но затем препарат получил одобрение для лечения COVID-19 [12]. Это был первый противовирусный препарат, одобренный или разрешённый для экстренного использования при лечении COVID-19 сразу в нескольких

странах. При терапии ремдесивиром наблюдалось улучшение клинических исходов у пациентов, госпитализированных с заболеванием средней и тяжёлой степени. Кроме того, при назначении пациентам, находящимся на амбулаторном лечении, наблюдалось отсутствие прогрессирования заболевания [5, 13].

Умифеновир — ингибитор слияния мембран, широкого спектра действия. Был одобрен в Китае и России для лечения инфекций, вызванных вирусом гриппа [14], атипичной пневмонии и Ласса [15]. Препарат был предложен и протестирован в нескольких исследованиях в качестве терапевтического средства против COVID-19. Предположительно [16], умифеновир эффективен на начальных этапах заболевания, за счёт предотвращения прикрепления вируса и ингибирования высвобождения вирусных частиц из внутриклеточного пространства. На сегодняшний день умифеновир одобрен в России для лечения COVID-19. В то же время более ранние клинические испытания показали противоречивые результаты в отношении его эффективности [16]. Результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности умифеновира против COVID-19 показали эффективность при лёгких формах течения заболевания [16] и неэффективность при тяжёлых формах: умифеновир не влиял на время до клинического улучшения и смертность. Также подтверждено, что умифеновир не сокращает продолжительность госпитализации и потребность в инвазивной искусственной вентиляции лёгких [17].

Лопинавир и ритонавир представляют собой комбинацию ингибиторов протеазы, обычно используемых при лечении ВИЧ-инфекции. Проведённые клинические исследования эффективности комбинации лопинавир/ритонавир при терапии COVID-19 не доказали их эффективность [18, 19], однако препараты продолжают применять, так как нет достоверных данных о полной неэффективности комбинации [20].

Нирматрелвир (PF-07321332) — необратимый ингибитор вирусной протеазы Mpro SARS-CoV-2, в состав которого входит ритонавир, допускающий пероральный путь введения. Исследования показали, что лечение нирматрелвиром, начатое в первые дни после появления симптомов, обеспечивает 90%-ную защиту от тяжёлого течения COVID-19 и госпитализации [5]. Несмотря на непрерывные эволюционные мутации коронавирусов, предполагается, что противовирусная активность нирматрелвира снижаться не будет [5]. Исследования противовирусной активности *in vitro* ремдесивира и его исходного нуклеозида GS-441524, молнупиравира и его исходного нуклеозида EIDD-1931, а так-

же нирматрелвира в отношении предкового штамма SARS-CoV-2 и пяти последующих мутаций, включая Омикрон, показали, что молекулы обладают одинаково мощной противовирусной активностью против родового вируса и новых штаммов Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон [5]. Разрешён FDA в комбинированной терапии с лопинавиром и ритонавиром для лечения COVID-19 средней и лёгкой степени тяжести. ЕМА выдало условное разрешение на продажу.

Интерферон-альфа (IFN- α) — комбинированная терапия рибавирина/IFN- α не улучшала клинические исходы у пациентов с COVID-19, что свидетельствует о том, что при лечении COVID-19 следует избегать терапии рибавирина/IFN- α [21]. В то же время пегилированный интерферон- $\alpha 2b$ показал эффективность и безопасность — у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [22].

Тоцилизумаб — моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6. Тоцилизумаб снижает воспалительную реакцию при цитокиновом шторме, который является одним из механизмов развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19. Тоцилизумаб оказался эффективен при развитии пневмонии, вызванной COVID-19, существенно снижая потребность пациентов в искусственной вентиляции лёгких [23, 24].

Широкое распространение COVID-19 и вызванная его негативными последствиями озабоченность населения способствуют учащению случаев самолечения и применения методов народной медицины для профилактики и лечения COVID-19. Кроме того, лекарственные травы также применяются при лечении других заболеваний или поступают в организм в составе биологически активных добавок к пище и травяных чаёв. Одновременное использование растительных лекарственных средств с терапевтическими средствами может вызвать клинически значимые взаимодействия или нежелательные реакции, поэтому необходимо оценить потенциальные риски при лечении COVID-19.

Цель: проведение систематизации и анализа данных по возможным взаимодействиям лекарственных растений и природных биологически активных веществ, являющихся мажорными действующими веществами в растительном сырье, с лекарственными препаратами, рекомендованными для лечения COVID-19.

Материалы и методы

Использовалась открытая информация о подтверждённых межлекарственных взаимодействиях на сайте международной базы данных <https://go.drugbank.com/>

Проведён анализ публикаций ресурса PubMed, отечественных временных методических рекомен-

даций по лечению COVID-19: «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19)», версия 14 (27/12/2021). Исходя из российских рекомендаций, а также международной практики лечения были выбраны следующие объекты: фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, умифеновир, интерферон-альфа (пэгинтерферон), лопинавир, нирматрелвир, тоцилизумаб.

Результаты и обсуждение

Международная база данных Drugbank аккумулирует информацию о зарегистрированных и исследуемых ЛП, в том числе выявленные взаимодействия и их характер с другими ЛП, биологически активными веществами, растениями, продуктами питания. Были изучены в разделе «Взаимодействия» вкладки: «Одобрённые» (approved), «Пищевые продукты» (nutraceutical). Выявленные результаты возможных взаимодействий представлены в таблице.

Таблица. Взаимодействия лекарственных препаратов против COVID-19 с лекарственными растениями

Растение	Лекарственный препарат
Зверобой	Тоцилизумаб
	Ремдесивир
	Нирматрелвир
	Умифеновир
Наперстянка	Лопинавир
	Тоцилизумаб
	Интерферон
Барвинок	Лопинавир
	Фавипиравир
	Тоцилизумаб
Безвременник	Интерферон
	Фавипиравир
Хинное дерево	Лопинавир
	Фавипиравир
Строфант	Интерферон
Спорынья	Интерферон
	Тоцилизумаб
Перец	Лопинавир
	Интерферон
Лимон	Интерферон
	Тоцилизумаб
Кофе, чай	Интерферон
	Тоцилизумаб
Дерево Йохимбе	Лопинавир
	Тоцилизумаб
Чеснок	Лопинавир
Примула вечерняя	Лопинавир
Мак опийный	Лопинавир
	Тоцилизумаб
Раувольфия змеиная	Лопинавир
	Тоцилизумаб

Исследование показало, что в базе данных содержится мало информации о взаимодействиях непосредственно с лекарственными растениями. Так, **Зверобой продырявленный** (*St. John's wort*, *Hypericum perforatum*) ускоряет метаболизм и выведение четырёх ЛП: ремдесивира, умифеновира, лопинавира, нирматрелвира — за счёт индукции изофермента цитохрома P450 CYP3A. Одновременное применение с ЛП или пищевыми продуктами, содержащими зверобой, может привести к снижению концентрации препарата в плазме крови и, следовательно, снижению терапевтической эффективности ЛП. Необходимо это учитывать при совместном назначении и либо исключать приём данного лекарственного растения, либо, при невозможности отмены, корректировать терапевтические дозы. Рекомендации по применению лекарственного растительного сырья на основе зверобоя в соответствии с данными Drugbank: беспокойство, ожоги первой степени, депрессия, дерматит, дерматоз, жар, бессонница, миалгия, обсессивно-компульсивное расстройство, сезонное аффективное расстройство, соматизированное расстройство. Интересно, что данные ЛП относятся к разным анатомо-терапевтическим группам (АТХ), но механизм и результат взаимодействия со зверобоем аналогичен. Тоцилизумаб, напротив, ускоряет метаболизм и выведение зверобоя.

Наперстянка (*Digitális*), содержащая сердечные гликозиды, применяется в качестве кардиотонического средства как в виде самого сырья (листья) наперстянки, так и кардиологических препаратов: дигоксина и ланатозидов Ц [25]. Фавипиравир и лопинавир могут снизить скорость выведения дигоксина и дигоксина, что может привести к повышению уровня сердечных гликозидов в сыворотке крови.

Совместное применение пэгинтерферона альфа-2а и ланатозидов Ц показывает пример положительного взаимодействия — сердечный гликозид способен снижать кардиотоксическую активность интерферонов.

Тоцилизумаб, напротив, ускоряет выведение дигоксина и ланатозидов Ц при совместном применении.

Барвинок (*Vinca rosea* L., *Catharanthus roseus*). Мажорными биологическими активными веществами барвинка являются винкрестин и винбластин, фармакокинетика которых меняется при совместном применении с фавипиравиром. Концентрация в сыворотке крови винкрестина и винбластина может повышаться при сочетании с фавипиравиром за счёт уменьшения экскреции. Метаболизм винбластина, винкрестина, наоборот, может усиливаться при сочетании с тоцилизумабом, и их концентрация будет меньше ожидаемой. Следует обратить внимание на совместный приём интерферона с ЛП, содержащими винбластин и винкрестин, так как

при совместном приёме с интерферонами интерферон будет увеличивать частоту и тяжесть связанных с их приёмом нежелательных реакций.

Клубнелуковицы безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum* Stev.) — средство, влияющее на обмен мочевой кислоты, — содержат алкалоид колхицин, проявляющий противоопухолевую активность [25]. При совместном применении как с фавипиравиром, так и с лопинавиром замечена повышенная концентрация в сыворотке крови уровня колхицина.

Кора хинного дерева, основные алкалоиды которой хинин — антиаритмическое средство и хинин — противомалярийное средство. Их концентрация в сыворотке крови в сочетании с фавипиравиром может повышаться.

Различные виды рода строфанта, например **семена строфанта комбе** (*Semen Strophanthi*), являются источником сердечных гликозидов, первичным гликозидом является К-строфантосид. Лекарственное растительное сырьё строфанта применяется для производства ЛП списка А при тяжёлых формах хронической недостаточности, в качестве кардиотонического средства [25]. В базе данных Drugbank обнаружена информация о том, что цимарин, содержащийся в растениях рода строфанта, так же как ланатозид Ц, способен снижать кардиотоксическую активность интерферона.

Йохимбин — основной алкалоид **дерева Йохимбе** (*Pausinystalia yohimbe*), содержится также в **раувольфии змеиной**. Тоцилизумаб способен усиливать фармакокинетику йохимбина.

Раувольфия змеиная (*Rauvolfia serpentina*) содержит алкалоид резерпин. На основе лекарственного растительного сырья изготавливаются ЛП, седатизирующие ЦНС, гипотензивные и снотворные препараты [25]. Лопинавир может снизить скорость выведения резерпина, что может привести к повышению его уровня в сыворотке крови.

Спорынья (*Secale cornutum*) применяется для усиления сокращения матки и остановки маточных кровотечений [25]. Выявлено, что уровень концентрации алкалоидов спорыньи и их производных — дигидроэргокристина, дигидроэрготамина, эрготамина — в сыворотке крови ниже при сочетании с тоцилизумабом, напротив, лопинавир способен повышать концентрацию алкалоидов спорыньи в сыворотке крови.

Перец (красный) стручковый, настойку которого (*Capsici annui tinctura*) используют для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения [25], содержит алкалоид капсаицин. Отмечено, что интерфероны способны снижать фармакокинетические параметры капсаицина.

Семена кофе (*Semina coffeae*) используются как стимулирующее средство при умственной усталости.

сти, от головной боли и как средство первой помощи при отравлениях [25], содержат алкалоид пуринового ряда кофеин. Кроме того, кофеин содержится в чае (*Folia Theae*), энергетических и прохладительных напитках. Следует обратить внимание на то, что при сочетании с интерферонами кофеин выводится из организма медленнее и уровень кофеина в сыворотке крови повышается. Тоцилизумаб, напротив, ускоряет выведение кофеина из организма.

В народной медицине принято для профилактики и при первых симптомах простуды применять растения народной медицины, например чеснок, лимон. Лимон — в качестве лекарственного растительного сырья: применяется **кожура плодов лимона** (*Exocarpium citri*), содержит комплекс веществ, обладающих Р-витаминной активностью, в том числе флавоноид гесперидин, оказывающий венопротекторное и антиоксидантное действие [25]. Гесперидин также содержат **плоды аронии черноплодной свежие** (*Aroniae melanocarpaecens fructus*), которые применяются для профилактики Р-витаминной недостаточности, лечения артериальной гипертензии 1-й и 2-й стадии и других заболеваний, сопровождающихся повышением артериального давления [25]. Обнаружено, что интерфероны замедляют метаболизм гесперидина.

Зафиксировано взаимодействие лопинавира с чесноком. **Чеснок** (*Allium sativum*) может вызвать снижение всасывания лопинавира, что приводит к снижению концентрации в сыворотке крови и, возможно, к снижению эффективности.

Мак снотворный, или опийный (*Papaver somniferum*), используется в качестве успокаивающего, снотворного и противодиарейного средства [25]. Лопинавир снижает время выведения ЛП на основе опийного мака, а тоцилизумаб усиливает выведение кодеина, входящего в состав алкалоидов мака.

Дурман (*Folia Stramonii* и *Semina Dature innoxiae*) содержит алкалоид скополамин [25]. Скорость выведения скополамина из организма может быть снижена при совместном назначении с лопинавиром.

В Drugbank содержится информация о возможных межлекарственных взаимодействиях пэгинтерферона альфа-2а с феруловой кислотой. Феруловая кислота относится к оксикоричным кислотам, содержится во фруктах, например апельсинах, яблоках, ананасах, и крупах — коричневом рисе, обладает широким фармакологическим спектром действия и входит в большое количество различных пищевых добавок, а также косметических средств. В растениях синтезируется из кофейной кислоты. Сочетание приёма феруловой кислоты с пэгинтерфероном альфа-2а повышает риск и тяжесть кровотечений.

Следует упомянуть **куркуму**, которая используется в индийской аюрведической и китайской традиционной медицине, при её совместном применении с нирматрелвиром замедляет фармакокинетику нирматрелвира в организме.

Масло **примулы вечерней** разрешено к применению в составе БАД в качестве источника омега-6 жирных кислот. Лопинавир может снизить скорость выведения масла примулы вечерней, что может привести к повышению уровня в сыворотке крови её компонентов.

Гвоздичное масло применяется в стоматологии при пародонтите, пульпитах и кариесе. Лопинавир может снизить скорость экскреции гвоздичного масла, что может привести к повышению его уровня в сыворотке крови.

Заключение

Рассмотрены ЛП, применяемые для лечения COVID-19, разных АТХ, выявлены возможные изменения их терапевтической эффективности при одновременном приёме с лекарственными растениями или биологически активными веществами растительного происхождения, содержащимися в продуктах питания и пищевых добавках. Показано, что не все взаимодействия могут быть нежелательными. Однако следует учитывать взаимное влияние ЛП против COVID-19 с ЛП растительного происхождения и продуктами питания. Влияние лекарственных растений на фармакокинетику ЛП изучено недостаточно и представляется важным и перспективным аспектом деятельности по фармаконадзору. Выявлены интересные взаимодействия: зверобой продырявленный и ЛП на его основе способны вызвать индукцию CYP3A и снижение терапевтического эффекта при совместном применении с ЛП: лопинавиром, ремдесивиром, умифеновиром, нирматрелвиром; кардиотоксический эффект интерферона может быть снижен за счёт применения лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды; сочетание приёма феруловой кислоты с пэгинтерфероном альфа-2а повышает риск и тяжесть кровотечений. Представляются интересными выявленные межлекарственные взаимодействия с кофеином, который содержат напитки, широко употребляемые в пищу.

Обнаружено, что база данных Drugbank не содержит сведений о межлекарственных взаимодействиях лекарственных растений с молнупиравиром.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 121021800098-4).

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 АВТОРАХ

Таубэ Александра Альбертовна — к. фарм. н., ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

email: aleksandra.taube@pharminnotech.com 
<https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>

Литература

- Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese–Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med*. 2020;48:737–63. doi: [10.1142/S0192415X20500378](https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378)
- Vellingiri B, Rajagopalan K. COVID-19: a promising cure for the global panic. *Science of The Total Environment*. 2020;725:138277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>.
- Bhuiyan FR, Howlader S, Topu Raihan T, Hasan M. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:444. doi: [10.3389/fmed.2020.00444](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00444)
- Yang Y. Use of herbal drugs to treat COVID-19 should be with caution. *The Lancet*. 2020;395 (10238):1689–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31143-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31143-0).
- Vangeela L, Chiu W, Jonghe SD, Maes P, Slechten B, Raymenants J, André E, Leyssen P, Neytsa J, Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Research* 2022;(198):105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>.
- Kimiyasu Shiraki K, Noriaki Sato N, Sakai K, Shirou Matsumoto Sh, Kaszynski RH, Takemoto M. Antiviral therapy for COVID-19: Derivation of optimal strategy based on past antiviral and favipiravir experiences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;235:108121. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108121>.
- Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, Alturkistani H, Alhagan Kh, Alshahrani S, Tolbah A, Musattat A, Alanazi M, Jaha R, Sultana Kh, Alqahtani H, Al Aamer K, Jaser S, Alsaedy A, Alaskar A. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.12.026>.
- Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Current Opinion in Virology*. 2021;50:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.06.003>.
- Kumar A, Singh Akriti S, Singh R, Misracde A. An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022;16(2):102396. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102396>.
- Kumar A, Singh Akriti S, Singh R, Misracde A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(6):102329. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329>.
- Abdelnabi R, Foo Caroline S, Kaptein Suzanne JF. The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *eBioMedicine* 2021;72:103595. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103595>.
- Focosi D, Maggi F, McConnell S, Casadevall. A Very low levels of remdesivir resistance in SARS-COV-2 genomes after 18 months of massive usage during the COVID19 pandemic: A GISAID exploratory analysis. *Antiviral Research*. 2022; 198:105247. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105247>.
- Falcone Marco, Suardi Lorenzo Roberto, Tiseo Giusy. Early Use of Remdesivir and Risk of Disease Progression in Hospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Clinical Therapeutics*. Available online 17 January 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.007>.
- Choudhary S, Silakari O. Scaffold morphing of arbidol (umifenovir) in search of multi-targeting therapy halting the interaction of SARS-CoV-2 with ACE2 and other proteases involved in COVID-19. *Virus Research*. 2020;289:198146. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198146>.
- Kiselev YuYu, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, Krykov AV, Sychev IN, Matveev AS, Mirzaev KB, Otdelenov VA, Tsvetov VM, Dmitriev AV, Porokov VV, Sychev DA. Current and future use of umifenovir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(4S):75–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-75-80>.

16. Ramachandran Ravishankar, Bhosale Vivek, Reddy Himanshu. Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Efficacy, Safety and Tolerability of Antiviral drug Umifenovir vs Standard care of therapy in non-severe COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;115:62–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.025>.
17. Alavi Darazam I, Shokouhi Sh, Mardani M, Pourhoseingholi MA, Rabiei MM, Hatami F, Shabani M, Moradi O, Gharehbagh FJ, Irvani SSN, Amirdosara M, Hajiesmaeili M, Rezaei O, Khoshkar A, Lotfollahi L, Gachkar L, Dehbsneh HSh, Khalili N, Soleymannia A, Kusha AH, Shoushtari MT, Torabinaid P. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *International Immunopharmacology*. 2021;99:107969. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107969>.
18. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J. An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN- β -1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(12):1826–37. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.020>.
19. Patel Tejas K, Patel Parvati B, Barvaliya M. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(6): 740–8. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.03.015>.
20. Owa Adewale Bayode, Owa Olufunke Toluope. Lopinavir/ritonavir use in Covid-19 infection: is it completely non-beneficial? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;53(5):674–5.
21. Li Hui, Xiong Nian, Li Changjun. Efficacy of ribavirin and interferon- α therapy for hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;104:641–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.055>.
22. Bhushan BLS, Wanve S, Koradia P. Efficacy and safety of pegylated interferon- α 2b in moderate COVID-19: a phase 3, randomized, comparator-controlled, open-label study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;111:281–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.044>.
23. Mushtaq Muhammad Z, Mahmood Saad BZ, Almas A. Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients: An observational study. *International Immunopharmacology*. 2022;102:108384. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108384>.
24. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;99:491–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.024>.
25. Murav'eva DA, Samylina IA, Yakovlev GP. Farmakognoziya. M.: Medicina, 2002:656. 

Power BI как вспомогательный инструмент биостатистика

Дмитриева Н. Ю. 

ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Россия

Аннотация

Визуализация результатов исследований на основе данных реальной клинической практики (RWD) является обязательной при проведении презентаций и публикации отчётов. Одним из дополнительных инструментов, позволяющих настраивать сложные отчёты, является сервис бизнес-аналитики от Microsoft Power BI. В статье рассмотрены различные способы загрузки, обработки и визуализации данных клинических регистров с помощью указанного программного обеспечения.

Ключевые слова: Power BI; Python; R; клинические регистры; наблюдательные программы; данные реальной клинической практики; RWD; RWE

Для цитирования: Дмитриева Н. Ю. Power BI как вспомогательный инструмент биостатистика // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):36-39. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-10>.

Поступила: 01 марта 2022 г. **Одобрена:** 04 марта 2022 г. **Опубликована:** 15 марта 2022 г.

Power BI as an auxiliary tool for biostatistics

Dmitrieva N. Yu. 

ZAO Aston Consulting, Moscow, Russia

Abstract

Visualization of research results based on data from real clinical practice (RWD) is mandatory when conducting presentations and publishing reports. One of the additional tools that allow you to customize complex reports is the business intelligence service from Microsoft Power BI. The article discusses various ways of loading, processing and visualizing data from clinical registers using the specified software.

Keywords: Power BI; Python; R; clinical registries; observation programs; real-world data; RWD; RWE

For citation: Dmitrieva NYu. Power BI as an auxiliary tool for biostatistics. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):36-39. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-10>.

Received: March 01, 2022. **Accepted:** March 04, 2022. **Published:** March 15, 2022.

Введение

Понятная и точная визуализация данных, полученных на основе реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD), является одним из важных моментов при их анализе и в дальнейшем при презентации результатов исследования.

На наш взгляд, применение инструментов, используемых в бизнес-аналитике, может дать дополнительные возможности для построения интерактивных отчётов по данным регистров больных и нозологий, медицинских баз данных, электронных медицинских карт и т. д. [1].

В данной статье речь пойдёт об использовании такого инструмента от компании Microsoft, как Power BI, для анализа медицинских данных, в том числе клинических регистров [2]. Power BI представляет собой комплексное программное обеспечение для бизнес-аналитики, состоящее из нескольких самостоятельных продуктов, позволяющих создавать единую информационно-

аналитическую систему обеспечения принятия решений на основе интегрированного анализа данных из различных источников для обеспечения максимальной глубины анализа и детализации данных [3].

Загрузка и обработка данных

Power BI позволяет подключиться к большому количеству различных источников данных. Осуществляется подключение с помощью редактора запросов (Power Query), выполняющего загрузку и очистку данных.

К основным возможностям Power Query относятся объединение и добавление данных, позволяющие комбинировать данные из нескольких источников данных, их фильтрация, сведение и развёртывание столбцов, а также добавление пользовательских вычисляемых столбцов. Для выражения всех подобных комбинаций данных используется язык формул Power Query M [4].

В нашем случае для ведения наблюдательных программ или программ лабораторной диагностики мы используем два решения — это универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределёнными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удалённого доступа Quinta, созданный на базе Microsoft Dynamics CRM 2011 [5], и самостоятельно разрабатываемые web-приложения.

Поддерживаемый Power BI открытый веб-протокол для запроса и обновления данных позволяет быстро взаимодействовать с CRM, используя в качестве запросов HTTP-команды, и получать необходимые данные в формате XML.

Также сбор данных и обработка могут быть осуществлены с помощью скриптов, написанных на Python или R.

Таким образом, мы можем при создании отчёта объединять различные источники данных, создавая необходимую схему данных.

Визуализация данных

После сбора необходимых данных мы переходим к процессу создания отчёта. Здесь проявляются все те преимущества, которые дают отчёты, построенные с помощью инструментов бизнес-аналитики:

- возможность расширенной аналитики;
- наглядность и визуализация;
- интерактивность;
- поиск инсайтов;
- доступ с любого устройства.

Таким образом, мы можем выстраивать гибкую систему фильтров и находить неявные взаимодействия между данными.

Также настраивать более гибкую визуализацию данных позволяют меры, с помощью которых можно производить дополнительные вычисления. При создании мер используется язык формул Data Analysis Expressions (DAX), включающий более чем 200 функций, операторов и конструкций. Например, возможна настройка динамических мер, которые будут вычисляться в зависимости от выбранного значения в фильтре (см. рис. 1).

Таблица 1. Вспомогательная таблица «Фильтр»

Параметр	N
Абсолютное число	1
На 100 тысяч населения	2

Для визуализации, представленной на рисунке 3, была создана дополнительная таблица «Фильтр» со значениями для фильтра «Единицы вывода». Далее была создана мера «Что отображать в столбцах», которая в зависимости от выбранного значения выводит на график одну из двух мер: «Абсолютная заболеваемость» либо «На 100 тыс. эпид.».

Формула меры «Что отображать в столбцах»:

```
Что отображать в столбцах = SWITCH(
true(),
VALUES('Фильтр'[N])=1,'Заболеваемость'[Абсолютная заболеваемость],
VALUES('Фильтр'[N])=2,'Заболеваемость'[-
На 100 тыс. эпид.],
BLANK()
)
```

Формула меры «Абсолютная заболеваемость»:

Абсолютная заболеваемость = SUM('Заболеваемость'[Заболеваемость])

Аналогичные меры были созданы для эпидемиологических показателей: заболеваемость и распространённость.



Рис. 1. Динамические меры

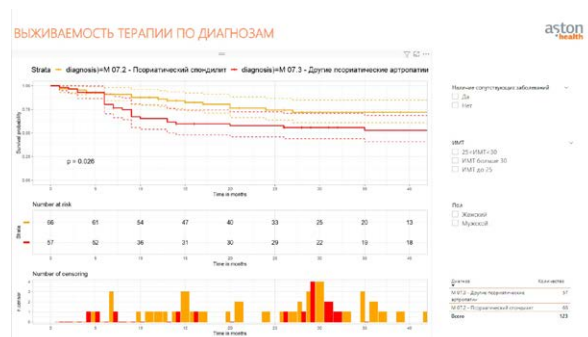


Рис. 2. Анализ выживаемости [6]. Сравнение выживаемости терапий в зависимости от диагноза. Визуализация на R

В Power BI предусмотрена возможность выбирать дополнительные визуализации из коллекции «Визуальные элементы Power BI». Помимо этого при настройке визуализаций есть возможность создавать визуальные элементы Python и R, что позволяет использовать различные библиотеки для статистической обработки данных и работы с графикой. А система взаимодействия между элементами отчёта предоставляет возможность быстро проверять большое количество статистических гипотез (рис. 2).

Для визуализации, представленной на рисунке 4, используется следующий скрипт, на основе [7].

```
library(survminer)
library(survival)
fit <- survfit(Surv(dataset$time, dataset$status) ~
as.factor(dataset$diagnosis), dataset)
ggsurvplot(
fit, # survfit object with calculated statistics.
fun = NULL,
dataset, # данные, используемые для
кривых выживаемости
risk.table = TRUE, # показать таблицу рисков
pval = TRUE, # показывать p-value на ос-
нове log-rank теста.
conf.int = TRUE, # показывать доверительные
интервалы для кривых выживаемости
font.legend = 16,
xlim = c(0,40), # ограничения для оси X,
не влияющие на оценки выживаемости
palette = c("orange", "red", "green"),
xlab = "Time in months", # подпись для оси X.
break.time.by = 5, # интервалы для оси X.
ggtheme = theme_light(), # настройка графика и та-
блицы рисков с помощью темы
risk.table.y.text.col = T, # цветные текстовые анно-
тации таблицы рисков
risk.table.height = 0.25, # высота таблицы рисков
risk.table.y.text = FALSE, # показывать столбцы вме-
сто имён в текстовых аннотациях
# в легенде таблицы рисков
ncensor.plot = TRUE, # график цензурированных
объектов в момент времени t
ncensor.plot.height = 0.25,
conf.int.style = "step", # настройка стиля довери-
тельных интервалов
surv.median.line = "hv", # горизонтальная и верти-
кальная линия для медианы
# выживаемости)
```

Scikit-survival

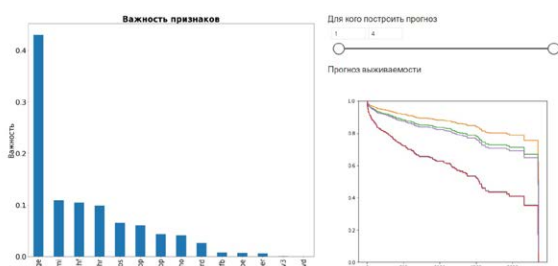


Рис. 3. Прогнозы выживаемости на основе входных параметров

Аналогично можно использовать библиотеки Python, в том числе для машинного прогнози-

рования. Например, метод «Случайный лес» для оценки выживаемости (Random survival forests), метод «Градиентный бустинг деревьев решений» (Gradient boosting trees) [8], которые представлены в библиотеке scikit-survival, автором которой является Sebastian Pölsterl [9, 10].

На примере открытых данных load_whas500 Вустерского исследования сердечного приступа, основной целью которого было описание факторов, связанных с тенденциями с течением времени в заболеваемости и выживаемости после госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда [11], видно, что на основе созданной модели можно строить прогнозы выживаемости по входным параметрам (рис. 3).

Код для визуализации в Power BI важности признаков с помощью библиотеки scikit-survival:

```
import matplotlib.pyplot as plt
from sksurv.datasets import load_whas500
from sksurv.ensemble import GradientBoostingSurvivalAnalysis
from sksurv.ensemble import RandomSurvivalForest
import pandas as pd
X, y = load_whas500()
X = X.astype(float)
estimator = GradientBoostingSurvivalAnalysis(loss="
coxph").fit(X, y)
plt.figure(figsize=(35, 15), dpi= 100, facecolor='w',
edgecolor='k')
feature_imp = pd.Series(estimator.feature_
importances_,
X.columns).sort_values(ascending=False)
fig, ax = plt.subplots(figsize=(16,14))
feature_imp.plot.bar(ax=ax)
ax.set_title("Важность признаков", fontsize=30,
weight = 'bold')
ax.set_ylabel('Важность', fontsize=25)
plt.tick_params(axis='both', labelsize=25)
fig.tight_layout()
plt.show()
```

CatBoostRegressor

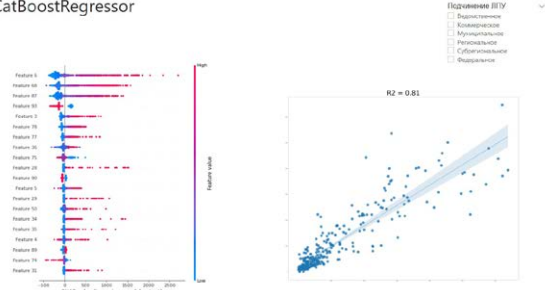


Рис. 4. Обработка данных с использованием библиотек Python: Shap и CatBoost

Так как для обработки скриптов используются установленные приложения на рабочем месте ис-

следователя, то можно использовать все библиотеки, установленные в них (рис. 4).

Обновление данных

Power BI позволяет настроить ежедневное обновление, обеспечивая доступ к локальным данным без необходимости ручного обновления. Пример отчёта, настроенного описанным выше способом, представлен на сайте: регистры эндокринопатий под эгидой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ [12] (рис. 5).



Рис. 5. Отчёт Power BI «Динамический отчет по регистрам эндокринопатий» на сайте <http://www.diaregistry.ru/>

Заключение

Накопленный опыт в области применения средств бизнес-аналитики, в том числе Power BI, для обработки медицинских данных, полученных из различных источников, и их дальнейшей визуализации позволяет предложить его использование как дополнительного средства для обработки данных реальной клинической практики (RWD) и доказательств из реальной клинической практики (RWE).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дмитриева Наталья Юрьевна — к.б.н., начальник отдела информационных систем ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Россия

e-mail: n.dmitrieva@aston-health.com  <https://orcid.org/0000-0003-1072-243X>

Литература

1. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчет о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):2–10. Доступно: <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-6>.
2. Иванов А.В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):10–15. Доступно: <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-3>.
3. <https://powerbi.microsoft.com/> [Internet] (дата обращения: 23.02.2022).
4. <https://docs.microsoft.com/ru-ru/powerquery-m/> [Internet] (дата обращения: 23.02.2022).
5. Черников М.В., Новикова А.Н., Мазуров Н.Я. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129, правообладатель АО «Астон Консалтинг» Доступно: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_ser_vlet?DB=EVM&DocNumber=2016615129&TypeFile=html.
6. Гланс С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
7. <https://rpkg.s.datanovia.com/survminer/>.
8. Птушкин В.В., Мюллер М. Анализ эффективности лечения множественной миеломы на базе клинического опыта европейских стран. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):404–414. doi: 10.26442/00403660.2021.04.200682
9. <https://k-d-w.org/> [Internet] (дата обращения: 23.02.2022).
10. Pölsterl S. Scikit-survival: A Library for Time-to-Event Analysis Built on Top of scikit-learn. *Journal of Machine Learning Research*. 2020;21(21):1–6.
11. Worcester Heart Attack Study data from Dr. Robert J. Goldberg of the Department of Cardiology at the University of Massachusetts Medical School.
12. Регистры эндокринопатий под эгидой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Доступно: <http://www.diaregistry.ru/> [Internet] (дата обращения: 23.02.2022). 

Рынок доказательств, основанных на данных реальной клинической практики: ключевые игроки и основные сегменты

Касимова А. Р.¹ , Колбин А. С.² 

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Данные реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD) и доказательства, основанные на данных реальной клинической практики (*англ.* real-world evidence; RWE), являются ценным ресурсом в системе здравоохранения. Они могут быть необходимы администраторам (для создания и усовершенствования алгоритмов лечения пациентов с различными нозологиями), врачам (для принятия лучшего клинического решения в пользу пациента) и непосредственно пациентам и их родственникам (для лучшего понимания процесса лечения). Создателями этих данных являются также сами врачи, пациенты и организаторы здравоохранения. Для обработки такого объема данных необходимы профильные специалисты — математики, специалисты по данным, биостатистики, что в свою очередь порождает сферу услуг в области RWD/RWE. В зависимости от компонента рынок сегментируется наборы данных и услуги. В 2020 году сегмент услуг занимал большую долю — 58,8% мирового рынка решений RWE. Рынок этих услуг и самих данных растёт с каждым годом и, по прогнозам, достигнет 2,3 миллиарда долларов США к 2026 году.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; RWD; RWE; рынок услуг; рынок доказательств

Для цитирования: Касимова А. Р., Колбин А. С. Рынок доказательств, основанных на данных реальной клинической практики: ключевые игроки и основные сегменты. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):40-43. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-11>.

Поступила: 28 февраля 2022 г. Одобрена: 02 марта 2022 г. Опубликовано: 15 марта 2022 г.

Real-world evidence market: key players and key segments

Kasimova A. R.¹ , Kolbin A. S.² 

¹ — R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics disabled, Saint Petersburg, Russia

² — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract

Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) are a valuable resource in the healthcare system. They may be necessary for administrators (to create and improve algorithms for treating patients with various nosologies), physicians (to make a better clinical decision in favor of the patient) and directly to patients and their relatives (to better understand the treatment process). The creators of this data are also the physicians, patients and health care organizations. To process such a volume of data, specialized specialists are needed — mathematicians, data specialists, biostatistics, which in turn generates a service sector in the field of RWD/RWE. Depending on the component, the market is segmented into datasets and services. In 2020, the services segment held a large share — 58.8% of the global RWE solutions market. The market for these services and the data itself is growing every year and is projected to reach 2.3 billion US dollars by 2026.

Keywords: real-world data; real-world evidence; RWD; RWE; market of services; market of evidence

For citation: Kasimova AR, Kolbin AS. Real-world evidence market: key players and key segments. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):40-43. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-11>.

Received: February 28, 2022. Accepted: March 02, 2022. Published: March 15, 2022.

Введение

Фармацевтические производители вкладывают значительные ресурсы и деньги на этапах разработки лекарственных средств до регистрации, особенно при проведении клинических испытаний III фазы, чтобы представить регулирующим органам надёжные данные о безопасности и эффективности своей продукции. Такие исследования планируются как рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), которые считаются «золотым стандартом» для исследований, направленных на подтверждение безопасности и эффективности продукта с высокой достоверностью, но строго регламентированы границами клинических испытаний. Результаты РКИ, основной целью которых обычно является вывод лекарственного средства на фармацевтический рынок, не всегда могут быть использованы для конкретного пациента, наблюдаемого в реальных условиях [1].

Плательщики медицинских услуг, регулирующие органы и агентства по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ) сталкиваются с проблемой принятия решений об относительной эффективности новых продуктов на основе данных, полученных в результате РКИ [2]. Регулирующим органам необходимы доказательства клинической эффективности и безопасности продукта в реальной практике. Пациенты стремятся к лучшему конечному результату своего лечения, а поставщики услуг — к доказательствам приемлемой эффективности назначенного лекарственного средства, ориентированного на данные, для оптимизации лечения пациентов, повышения экономической эффективности и увеличения прибыли. При всём этом давлении производители фармацевтических препаратов вынуждены думать о «доказательствах». РКИ необходимо дополнить принципиально новым стандартом, называемым доказательствами реального мира.

Данные реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD) и доказательства, основанные на данных реальной клинической практики (*англ.* real-world evidence; RWE), используются для мониторинга эффективности, безопасности и развития нежелательных эффектов лекарственных препаратов после выхода на рынок. Мониторинг этих данных помогает в принятии нормативных решений. Практическое здравоохранение использует RWE и RWD для разработки руководящих принципов и инструментов поддержки принятия решений для использования в клинической практике (например, написания рекомендаций по лечению нозологий).

Данные реальной клинической практики могут собираться проспективно или ретроспективно в зависимости от целей конкретного исследования (испытания фазы IV, практические испытания, реестры, исследования безопасности и/или эффективности после получения разрешения на медицин-

ское применение, наблюдательные исследования, фармакоэкономические исследования и т. д.).

Примеры источников реальных данных включают дополнительную информацию, собранную во время РКИ, проспективные наблюдательные исследования, административные данные, реестры, обзор электронных медицинских записей и медицинских карт.

Дополнения к рандомизированным контрольным исследованиям

Наряду со стандартными клинически ориентированными РКИ исследователи часто собирают информацию о таких переменных, как результаты, о которых сообщают пациенты (плюсы), использование ресурсов здравоохранения в процессе лечения и затраты. Эта информация может обеспечить ценные данные реальной клинической практики. Такие усилия могут предоставить значительные фактические данные о схемах лечения распространённых заболеваний (например, дозы лекарств, фактически используемых при различных нозологиях) [3].

Большие прагматические исследования

Являются проспективными рандомизированными исследованиями, но нацелены на более широкие и разнообразные задачи. Этот тип испытаний может сыграть определённую роль в оценке эффективности (т. е. степени, в которой лекарственное средство делает то, для чего оно предназначено при использовании в обычных обстоятельствах), поскольку в результате РКИ изучается в основном действенность, а не эффективность и в реальной практике врач может испытывать сомнения в необходимости назначения нового лекарственного препарата [4].

Административные данные

Административные базы данных (такие как базы оказания медицинской помощи, базы регистрации нежелательных лекарственных реакций) обычно носят ретроспективный характер. Данные собираются в основном для возмещения расходов, но содержат некоторые клинические заключения. Административные базы данных позволяют проводить ретроспективный продольный и поперечный анализ экономических и клинических результатов на уровне пациента, группы или популяции. Этот тип анализа может быть выполнен с общими низкими затратами и в короткие сроки. С помощью административных баз данных исследователи могут получить представление о взаимосвязи между вмешательством, пациентом и экономическими результатами [4]. Административные базы данных (например, Medicare, Medicaid) преобладают в США и других частях мира, где существует платная система здравоохранения.

Реестры

Реестры представляют собой наблюдательный сбор данных о пациентах, страдающих определённым заболеванием и/или получающих вмешательство. Анализ реестров может помочь в понимании реальной клинической практики, а также для оценки безопасности, эффективности, качества медицинской помощи и эффективности работы различных участников процесса оказания медицинской помощи. Наиболее эффективными реестрами являются те, которые основаны на заболеваниях. Такие реестры поддерживают хорошее качество данных и вовлекают врачей и пациентов в их непрерывное заполнение. Примером реестра является Глобальный реестр острых коронарных событий, который отслеживает исходы пациентов с острыми коронарными синдромами, инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в больницах США, Южной Америки, Азии, Европы и Австралии [5].

Электронные истории болезни и медицинские регистрационные карты

Развитие электронного сбора данных эффективно снижает затраты на просмотр бумажных медицинских карт. Электронные истории болезни позволяют в режиме реального времени отслеживать процесс и эффективность лечения пациентов с различными нозологиями.

Заключение

Как видно из представленных источников, на рынке RWD/RWE очень трудно разделить участников и потребителей. Ключевая роль в создании данных реальной клинической практики принадлежит медицинским работникам, однако участвовать могут также и пациенты, и административные органы. Основными потребителями также являются врачи, пациенты и плательщики медицинских услуг.

С другой стороны, для обработки такого объёма данных нужны смежные специалисты — математики, биостатистики, биоинформатики и др. Поэтому обработка и систематизация данных реальной клинической практики сегодня становится бизнесом.

Глобальный рынок доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, по прогнозам, достигнет 2,3 миллиарда долларов США к 2026 году с 1,2 миллиарда долларов США в 2021 году, при среднем росте на 14,4% в течение прогнозируемого периода [6].

Увеличение общей продолжительности жизни, растущая доля гериатрического населения и последующее увеличение распространённости хронических заболеваний являются ключевыми факторами, стимулирующими рост этого рынка. Переход от стандартизированной медицинской помощи к основанной на стоимости, задержки в разработ-

ке лекарств (и последующее увеличение затрат на их разработку), рост расходов и поддержка регулирующих органов в использовании решений, основанных на доказательствах, полученных в реальной практике, — вот некоторые из других основных факторов, которые стимулируют рост этого рынка. Однако нежелание полагаться на исследования реальной клинической практики и отсутствие общепринятых методологических стандартов сбора данных сдерживают рост этого рынка.

В зависимости от компонента рынок сегментируется на наборы данных и услуги. В 2020 году сегмент услуг занимал большую долю — 58,8% мирового рынка решений RWE [6]. Этот сегмент также, по оценкам, вырастет с самым высоким средним показателем в 16,0% в течение прогнозируемого периода [6]. Растущая потребность в преобразовании данных в действенные доказательства, растущая потребность в сокращении задержек в разработке лекарств и доступность большого объёма медицинских данных являются основными факторами, стимулирующими рост этого сегмента рынка.

Также рынок разделяется в зависимости от терапевтической области. Выделяют такие блоки, как онкология, неврология, иммунология, сердечно-сосудистые заболевания и другие терапевтические области. Сегмент онкологии занимает наибольшую долю — 24,8% рынка решений RWE в 2020 году [6]. По прогнозам, этот сегмент достигнет 560,5 млн долларов США к 2026 году с 285,5 млн долларов США в 2021 году, при среднем росте на 14,4% в течение прогнозируемого периода [6]. Ведущая доля этого сегмента может быть объяснена большим количеством клинических испытаний, проведённых в области онкологии, и ростом распространённости рака во всём мире.

Глобальный рынок решений RWE разделён на пять основных регионов, а именно: США, Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион, Латинская Америка, Ближний Восток и Африка. В 2020 году на США приходилась наибольшая доля — 60,8% мирового рынка [6]. Такие факторы, как благоприятная нормативно-правовая среда, растущее число плательщиков, использующих RWD, растущее число поставщиков услуг RWE и растущее число фармацевтических компаний, внедряющих RWE для процессов утверждения лекарственных препаратов, стимулируют рост рынка решений RWE.

Однако рынок Азиатско-Тихоокеанского региона, по оценкам, будет расти самыми высокими средними темпами в течение прогнозируемого периода [6]. Растущие правительственные инициативы по внедрению исследований RWE, растущее бремя хронических заболеваний, растущий спрос на более качественные медицинские услуги и увеличение числа пожилых людей стимулируют рост решений RWE.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Касимова А.Р., Колбин А.С. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Касимова Алина Рашидовна

e-mail: kasi-alina@yandex.ru  <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

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

Колбин Алексей Сергеевич

e-mail: alex.kolbin@mail.ru  <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Литература

1. Dang A, Kaur K. Comparative effectiveness research and its utility in In-clinic practice. *Perspect. Clin. Res.* 2016;7(1):9–14. doi: 10.4103/2229–3485.173780
2. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A et al. Bridging the efficacy — effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:495–506. <https://doi.org/10.1038/nrd3501>.
3. O'Sullivan AK, Thompson D, Drummond MF. Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2005;8(1):67–79. doi: 10.1111/j.1524–4733.2005.03065.x
4. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2007;10(5):326–35. doi: 10.1111/j.1524–4733.2007.00186.x
5. ICPE Annual Conference-pharmacoepi.org — International Society for Pharmacoepidemiology. <https://www.pharmacoepi.org/meetings/annual-conference/> (просмотрено 28 февраля 2022 г.).
6. Market Research report: Real World Evidence/ RWE Solutions Market by Component Impact — Global Forecast to 2026. <https://www.market-sandmarkets.com/> (просмотрено 28 февраля 2022 г.). 