

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2022 № 3 (2)



РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Дмитрий Юрьевич
г. Москва, Россия

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
д. м. н., проф., член-корр. РАН, г. Смоленск, Россия
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
Курылёв Алексей Александрович
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Логиновская Ольга Александровна
г. Санкт-Петербург, Россия
Омельяновский Виталий Владимирович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-OKi.ru
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка сайта
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 21.11.2022.
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 рекламных материалах.

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-OKi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Анализ рекомендаций и руководств по RWD/RWE за 2021 год.

Международный опыт на примере США

Курылев А.А. 1

Использование данных реальной клинической практики при принятии решений
в Канаде и Великобритании

Мухоморова П.А., Горкавенко Ф.В., Струнина Ю.В., Омеляновский В.В., Калиниченко В.В. 7

МЕТОДОЛОГИЯ

STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчётности
о проведении исследований в условиях реальной клинической практики

Плавинский С.Л., Барина А.Н. 20

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция по результатам работы III ежегодной научно-практической конференции
с международным участием «Реальная клиническая практика в меняющемся мире.

Вызовы и решения»

Колбин А.С. 35

CONTENTS

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Analysis of RWD/RWE recommendations and guidelines for 2021.

International experience on the example of USA

Kurylev A.A. 1

Use of real-world data for decision making in Canada and United Kingdom

Mukhortova P.A., Gorkavenko F.V., Strunina Y.V., Omelyanovskiy V.V., Kalinichenko V.V. 7

METHODOLOGY

STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation
of real-world evidence studies

Plavinskij S.L., Barinova A.N. 20

RESOLUTION

Resolution based on the results of the III annual scientific and practical conference with
international participation «Real clinical practice in a changing world. Challenges and Solutions»

Kolbin A.S. 35

Анализ рекомендаций и руководств по RWD/RWE за 2021 год. Международный опыт на примере США

Курылев А. А. 

- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- Федерация образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Регулирование проведения исследований реальной клинической практики, которые представляются регуляторам разных стран, для обоснования принятия регуляторных решений в отношении лекарственных препаратов в последние годы приобретает особую актуальность. Во втором полугодии 2021 года FDA выпустило проекты 3 документов, регулирующих особенности проведения исследований реальной клинической практики. В статье приводятся основные положения и подходы, изложенные в документах FDA. Рассмотренные документы представляют собой международный опыт, которые может быть использован в разработке локальных рекомендаций.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики; FDA; руководство; электронные медицинские карты

Для цитирования:

Курылев А. А. Анализ рекомендаций и руководств по RWD/RWE за 2021 год. Международный опыт на примере США. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;3(2):1 — 6. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-17>.

Поступила: 23 августа 2022 г. **Одобрена:** 01 сентября 2022 г. **Опубликована:** 17 ноября 2022 г.

Analysis of RWD/RWE recommendations and guidelines for 2021. International experience on the example of USA

Kurylev A. A. 

- First Saint-Petersburg State Medical University Named After Academician Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation
- National Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

The regulatory aspects of the conduction of the real-world clinical data studies became a trend in the past few years. In 2021 FDA issued three projects of such documents. The article resumes the main objectives of these FDA documents. Analysed projects of FDA recommendations represents the international expertise in this field and may be used in the process of building local regulations.

Keywords: real-world clinical practice; FDA; recommendation; electronic medical records

For citation:

Kurylev A.A. Analysis of RWD/RWE recommendations and guidelines for 2021. International experience on the example of USA. *Real-World Data & Evidence*. 2022;3(2):1 — 6. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-17>.

Received: August 23, 2022. **Accepted:** September 01, 2022. **Published:** November 17, 2022.

Во второй половине 2021 года в США были предложены три варианта руководств, касаемых различных аспектов работы с данными реальной клинической практики (*англ.* Real-World Data; RWD) и их анализа (*англ.* Real-World Evidence; RWE) [1-3]. В настоящей публикации представлен краткий анализ двух из этих документов [1, 3]. Не-

обходимо отметить, что указанные руководства являются проектами и окончательно не утверждены. Документы были разработаны целым рядом организаций:

- Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* Food and Drug Administration; FDA);

- Центром по оценке и исследованию лекарственных средств (*англ.* Center for Drug Evaluation and Research; CDER);
- Центром по оценке и исследованию биологических препаратов (*англ.* Center for Biologics Evaluation and Research; CBER).

Прежде всего, необходимо выделить проект руководства «Данные реальной клинической практики: оценка данных электронных медицинских карт и данных медицинских отчётов для обеспечения принятия регулятивных решений в отношении лекарственных и биологических препаратов» [1]. В разработке проекта дополнительно участвовал Онкологический центр передового опыта (*англ.* Oncology Center of Excellence; OCE). Документы представляют собой текущую позицию прежде всего FDA по данному вопросу, не являются обязательными к исполнению.

Руководство создано с целью предоставить спонсорам, исследователям и другим заинтересованным сторонам обоснования для использования электронных медицинских карт (ЭМК) или данных медицинских отчётов клинических исследований для обеспечения принятия регулятивного решения по вопросам эффективности или безопасности лекарственных средств. В нём рассматриваются три основных темы, связанные с потенциальным использованием ЭМК и медицинских отчётов клинических исследований для обеспечения принятия регулятивных решений:

- 1) выбор источников данных, которые должным образом отвечают на вопрос исследования и достаточным образом характеризуют популяции, воздействие (я), интересующий (е) исход (ы) и ключевые ковариаты исследования;
- 2) разработка и валидация определений элементов плана исследования (например, воздействия, исходов, ковариат);
- 3) происхождение и качество данных в процессе их накопления, курирования данных и включения в окончательный набор данных для конкретного исследования.

Особо подчёркивается важность обеспечения надёжности и актуальности данных, используемых для обеспечения принятия регулятивного решения. В контексте настоящего руководства термин «надёжность» включает в себя точность, полноту, происхождение и прослеживаемость данных. Под «актуальностью» понимаются ключевые элементы данных (воздействие, исходы, ковариаты) и достаточное количество репрезентативных пациентов для исследования [1]. Эти требования продиктованы прежде всего различия в медицинской практике во всём мире и между системами здравоохранения,

которые могут повлиять на актуальность источника данных для ответа на вопрос исследования. FDA так же рекомендует обосновать причину выбора конкретных источников данных для решения конкретных гипотез.

Следующий раздел посвящён описанию принципов фиксации данных и источников их получения. FDA рекомендует обращать внимание на полноту источников данных в отношении аспектов лечения и исходов, релевантных вопросу исследования.

Далее следует раздел об объединении данных и синтезе, которые проводят для увеличения объёма информации об отдельных пациентах в динамике по времени и получения дополнительных данных для валидации. Для исследований, требующих объединения данных из нескольких источников или исследовательских центров, FDA рекомендует готовить описание того, каким образом были получены и интегрированы данные из разных источников с сохранением приемлемого качества, учитывая возможность неоднородности характеристик популяции, клинической практики и кодирования в разных источниках данных.

Важную роль FDA в данном документе уделяет сети распределённых данных с использованием унифицированной модели передачи данных (*англ.* Common Data Models; CDM). Обсуждаются три основных подхода CDM, приводятся примеры, в том числе и система Sentinel FDA. Перед использованием сети на основе CDM следует рассмотреть элементы данных, включая наличие в модели необходимых элементов данных и, если они имеются, являются ли они обязательными или необязательными элементами, чтобы определить пригодность для исследования и можно ли устранить выявленные недостатки путём добавления индивидуальных элементов данных под конкретное исследование, сбора дополнительных данных или использования других элементов данных, присутствующих в наборе данных, которые являются приемлемой заменой недостающей информации.

Стандартизированные вычисляемые фенотипы могут облегчить идентификацию сходных популяций пациентов и обеспечить эффективный отбор популяций для крупномасштабных клинических исследований в различных системах здравоохранения. Определение вычисляемого фенотипа должно включать метаданные и вспомогательную информацию об определении, его предполагаемом использовании, клиническом обосновании или научном обосновании определения фенотипа, а также данные, оценивающие валидацию в различных медицинских учреждениях.

Большие объёмы ключевых клинических данных представляют собой неструктурированные

данные в ЭМК, либо в виде данных из полей для ввода произвольного текста (например, примечания врача), либо в виде другой нестандартизированной информации в компьютерных документах (например, рентгенологические описания в формате PDF). Отдельно обсуждают роль искусственного интеллекта (ИИ), так как современные технологии могут обеспечить более быструю обработку неструктурированных электронных текстовых медицинских данных.

Разработчики рекомендаций рассматривают причины пропусков данных. Есть два основных случая, когда информация в источниках может отсутствовать:

- 1) информация предназначалась для сбора (например, структурированное поле присутствует в ЭМК), но отсутствует в источниках данных, что является классическим примером пропусков данных;
- 2) информация исходно не предназначалась для сбора в ЭМК и данных медицинских отчётов и поэтому отсутствует.

В этих случаях сцепление данных и сопоставление данных об одном пациенте из различных источников позволяет устранить пропуски.

Валидация — это отдельный, и, наверное, наиболее объёмный раздел рекомендаций. Подробно обсуждают операциональное определение, как оно должно быть разработано, возможность использования электронного алгоритма, риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов. FDA рекомендует оценивать эффективность операциональных определений на достаточно большой выборке популяции исследования.

В заключение представлены все элементы плана исследования RWD на основании ЭМК или баз данных медицинских отчётов:

- определение временных периодов;
- отбор исследуемой популяции;
- ключевые переменные;
- подтверждение воздействия и валидация;
- определение воздействия;
- подтверждение воздействия — источник данных;
- подтверждение воздействия — продолжительность;
- валидация воздействия;
- подтверждение воздействия — доза;
- дозирование в особых популяциях;
- выбор подходящего компаратора;
- подтверждение исхода и валидация;
- определение интересующих исходов;
- подтверждение исходов;
- валидация исходов;
- смертность — как исход;

- подтверждение ковариаты и валидация;
- искажающие факторы;
- модификаторы эффекта;
- валидация искажающих факторов и модификаторов эффекта.

Дополнительно рассматриваются вопросы, которые необходимо учитывать при проверке качества данных в течение их жизненного цикла. Предлагается концепция жизненного цикла данных ЭМК. Руководящие принципы, оценивающие качество данных ЭМК и медицинских отчётов, в первую очередь ориентированы на сети распределённых данных, в которых различные источники данных объединяются, сцепляются и обрабатываются для создания всеобъемлющего хранилища.

Безусловно, в рекомендациях обсуждается и процесс анонимизации медицинских карт и возможность повторной идентификации уникальных пациентов в исходных данных источника без потери отслеживаемости.

Вторым значимым документом является проект «Рекомендаций по использованию данных реальной клинической практики и доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, для обеспечения принятия регулятивных решений в отношении лекарственных и биологических препаратов» [3]. Разрабатываемый документ представлен для обсуждения в декабре 2021 года и будет представлять собой текущую позицию FDA по данному вопросу, но не устанавливает никаких прав и обязательств.

Прежде всего, FDA признаёт потенциальную полезность использования RWD в интервенционных исследованиях, например, для выявления потенциальных участников предрегистрационных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), для установления конечных точек, исходов (например, возникновение инсульта или других дискретных событий, госпитализация, выживаемость) или для использования в качестве группы сравнения во внешне контролируемом исследовании, в том числе в исторически контролируемых исследованиях.

В связи с этим, необходимо ещё раз напомнить трактовку термина «**интервенционное исследование**» со стороны FDA — это исследования, в котором участникам, либо здоровым добровольцам, либо добровольцам с изучаемым заболеванием, в соответствии с протоколом исследования назначают одно или несколько вмешательств, чтобы оценить влияние этих вмешательств на последующие биомедицинские или поведенческие результаты, связанные со здоровьем.

Классическим интервенционным исследованием считают РКИ, в котором некоторым участ-

никам случайным образом назначают *исследуемый* лекарственный препарат (ЛП), тогда как другие получают *активный* ЛП сравнения или *плацебо*.

Руководство ориентировано главным образом на неинтервенционные клинические исследования. Под **неинтервенционным исследованием** (наблюдательным исследованием) понимают тип *исследования, в котором пациенты получают исследуемый зарегистрированный лекарственный препарат во время обычной медицинской практики* [3]. Примеры неинтервенционных исследований:

- 1) наблюдательные когортные исследования, в которых пациенты определяются как принадлежащие к исследуемой группе в соответствии с ЛП, которые они принимали или не принимали в ходе рутинной медицинской практики, а также выявляются последующие биомедицинские результаты или исходы для здоровья;
- 2) исследования «случай-контроль», в которых пациенты определяются как принадлежащие к исследуемой группе на основании наличия или отсутствия связанных со здоровьем биомедицинских или поведенческих результатов, а также определяется предшествующее лечение.

Таким образом, неинтервенционные исследования анализируют данные, отражающие использование зарегистрированного ЛП, применяемого в рутинной медицинской практике, в соответствии с клинической оценкой врачом и на основе особенностей пациента, а не согласно распределению участника в исследуемую группу в соответствии с протоколом исследования.

Отдельно авторы рекомендаций останавливаются на нормативно-правовых аспектах неинтервенционных (наблюдательных) исследований. Независимо от интервенционного или неинтервенционного плана исследования, представленные спонсором в заявке на регистрацию ЛП для подтверждения безопасности и/или эффективности ЛП, должны соответствовать применимым правовым нормам FDA, чтобы заявка была одобрена. Многие неинтервенционные исследования включают только анализ данных, отражающих использование зарегистрированного ЛП в рутинной медицинской практике, некоторые неинтервенционные исследования включают дополнительные действия или процедуры, указанные в протоколе (например, опросники, лабораторные тесты, инструментальная диагностика), которые собирают дополнительные данные для решения вопросов, представляющих интерес в этих исследованиях. Несмотря на то, что FDA не рассматривает эти типы исследований как клинические исследования, защита людей в этих обстоятельствах имеет решающее значение, и спонсоры должны обеспечить соблюдение требований согласно регламентам FDA.

Авторы выделяют и подчёркивают целый ряд необходимых составляющих [3].

Во-первых, прозрачность сбора и анализа данных. С позиций разработчиков настоящих рекомендаций, если результаты неинтервенционного исследования предназначены для поддержки заявки на регистрацию ЛП, спонсоры должны взаимодействовать с FDA на ранних стадиях разработки исследования. Так, спонсоры должны направить проекты предлагаемых протоколов и плана статистического анализа (*англ. statistical analysis plan; SAP*) на рассмотрение и предоставление замечаний до утверждения окончательной версии этих документов и до проведения анализа исследования. Спонсоры должны описать в протоколе исследования все источники данных, к которым был получен доступ при разработке исследования, а также результаты оценки реализуемости или исследовательского анализа этих источников данных. Спонсоры должны описать особенности пациентов исходной популяции (т.е. популяции, из которой отобрана исследуемая популяция) и исследуемой популяции (т.е. популяции, для которой проводится анализ) и отметить любые различия, которые могут повлиять на окончательные результаты исследования. Чтобы обеспечить прозрачность плана исследования, спонсоры должны разместить протоколы исследований на общедоступных веб-сайтах, таких как ClinicalTrials.gov или на веб-странице Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (ENCePP) для пострегистрационных исследований.

Во-вторых, когда неинтервенционное исследование не включает никаких дополнительных вспомогательных действий, мониторинг исследования обычно ориентирован на поддержание надёжности RWD и целостности данных, начиная с извлечения данных из источника (т.е. накопления данных) посредством курирования и преобразования данных, а также представления результатов. Когда неинтервенционное исследование включает в себя дополнительные действия и процедуры, указанные в протоколе, мониторинг исследования должен проводиться с соблюдением применимых мер защиты человека и сохранением целостности данных. Для надзора за исследованиями FDA рекомендует спонсорам использовать подход к управлению качеством, основанный на оценке рисков. Этот подход в большинстве случаев ориентирует надзорные мероприятия спонсора на предотвращение или снижение важных и вероятных рисков для качества исследования, а также на процессы, имеющие решающее значение для защиты человека, когда дополнительные действия или процедуры, указанные в протоколе, включены в неинтервенционное исследование.

Учитывая, что неинтервенционные исследования изучают использование ЛП в рутинной медицинской практике, FDA требует, чтобы соответствующие выявленные нежелательные явления были представлены в FDA в соответствии с правилами пострегистрационной отчётности по безопасности.

FDA признаёт, что спонсоры часто будут использовать только часть (часто называемая аналитическим набором данных) более крупного набора данных реальной клинической практики для проведения анализа в обоснование изменений, например, в маркировке [3]. Большой набор данных может содержать информацию об утверждённом и неутверждённом использовании препарата в клинической практике. Если спонсор проводит исследование в поддержку конкретного изменения маркировки (например, новое показание), FDA не требует от него поиска по всей базе данных всех видов использования препарата на предмет нежелательных явлений, которые соответствовали бы требованиям FDA к пострегистрационной отчётности. Тем не менее, если в ходе проведения неинтервенционного исследования спонсор выявляет нежелательные явления, на которые распространяются требования к пострегистрационной отчётности, о таких явлениях необ-

ходимо сообщать в соответствии с применимыми требованиями к пострегистрационной отчётности.

Спонсоры, представляющие неинтервенционные исследования для рассмотрения заявки на регистрацию в FDA, должны взять на себя ответственность за все мероприятия, связанные с разработкой, проведением и надзором за исследованиями. Обеспечение надлежащего мониторинга исследования, включая (если применимо) выбор монитора, имеющего достаточную квалификацию и опыт для исследований, требующих сбора дополнительных данных (например, результатов лечения по оценке пациентов или лабораторных показателей).

Если спонсоры привлекают третьи стороны (например, поставщиков данных или подрядные исследовательские организации) для выполнения определённых задач, связанных с исследованием, спонсоры должны документально зафиксировать функции и обязанности организации или организаций, которые выполняют эти задачи. Эти документы должны быть доступны FDA по запросу. Спонсоры должны нести ответственность за всю деятельность, связанную с исследованием, если только спонсор не передал свои обязанности подрядной исследовательской организации.

Закключение

Таким образом, только за полгода 2021 года в США были разработаны и предложены три руководства по RWD/RWE [1-3]. Документы представляют собой текущую позицию FDA по данному вопросу, не устанавливают никаких прав и не являются обязательными. Данные руководства представляют собой уникальный информативный материал для

разработки рекомендаций для Евразийского экономического союза и Российской Федерации. В настоящий анализ не был включён проект руководств «Реальные данные: оценка реестров для поддержки принятия нормативных решений в отношении лекарственных средств и биологических продуктов», документ будет нами рассмотрен отдельно [3].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Курылев А. А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of authors. Kurylev AA — text writing; editing; final approval of the manuscript.

ABOUT THE AUTHORS

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

Corresponding author

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

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

Литература/References

1. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2020-D-2307-0002>.
2. Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
3. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug>.
4. Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoeconomic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets. <https://www.fda.gov/media/79922/download>. myRWD

Использование данных реальной клинической практики при принятии решений в Канаде и Великобритании

Мухортова П.А.¹ , Горкавенко Ф.В.¹ , Струнина Ю.В.¹ , Омеляновский В.В.^{1, 2, 3} , Калиниченко В.В.¹ 

¹ – ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² – ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация

В статье представлен обзор подходов к использованию данных реальной клинической практики (РКП) в области регистрации и оценки технологий здравоохранения в Канаде и Великобритании, а также краткое описание инструментов для принятия управленческих решений в области здравоохранения — Канадского сотрудничества по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в области онкологии, электронных баз данных и регистров. Представлена информация о том, в каких случаях возможно и рекомендовано представление данных РКП и какие требования к данным РКП и доказательствам на их основе предъявляют регуляторные агентства.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; регуляторные подходы; CADTH; MHRA; NICE

Для цитирования:

Мухортова П.А., Горкавенко Ф.В., Струнина Ю.В., Омеляновский В.В., Калиниченко В.В. Использование данных реальной клинической практики при принятии решений в Канаде и Великобритании. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;3(2):7 — 19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-18>.

Поступила: 18 сентября 2022 г. **Одобрена:** 24 октября 2022 г. **Опубликована:** 17 ноября 2022 г.

Use of real-world data for decision making in Canada and United Kingdom

Mukhortova P.A.¹ , Gorkavenko F.V.¹ , Strunina Y.V.¹ , Omelyanovskiy V.V.^{1, 2, 3} , Kalinichenko V.V.¹ 

¹ – Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation

² – Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation

³ – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract

This article provides an overview of approaches to the use of real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) in the processes of registration and health technology assessment in Canada and the UK, as well as a brief description of tools for health management decision-making, the Canadian Real-world Evidence for Value in Cancer Collaboration and electronic databases and registries. Information is provided on when RWE submission is possible and recommended, and what requirements the regulatory agencies have for RWD and RWE.

Keywords: real-world data; regulatory approaches; CADTH; MHRA; NICE

For citation:

Mukhortova P.A., Gorkavenko F.V., Strunina Y.V., Omelyanovskiy V.V., Kalinichenko V.V. Use of real-world data for decision making in Canada and United Kingdom. *Real-World Data & Evidence*. 2022;3(2):7 — 19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-18>.

Введение

На фоне популяризации персонализированного подхода к медицине у научного, врачебного и регуляторного сообщества появляется потребность в данных, отличающихся от полученных в «идеальных» условиях данных рандомизированных

контролируемых испытаний (РКИ) [1]. В связи с этим отмечается значительное повышение интереса к данным реальной клинической практики (РКП, *англ.* real-world data; RWD) и доказательствам, полученным на основе данных РКП (*англ.*

real-world evidence; RWE), как на международном, так и на российском уровне. Данные РКП представляют собой альтернативный источник информации, который может быть использован для получения доказательств эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) на протяжении всего жизненного цикла. Одновременно с этим наблюдается тенденция к увеличению числа собираемых и обрабатываемых электронных медицинских данных (электронные медицинские карты, носимые гаджеты, информация с приложений смартфонов и т.д.) [2], что стимулирует разработку инструментов для их обработки.

Регуляторная база Евразийского экономического союза на данный момент включает в себя определения понятий «данные реальной клинической практики» и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики», но не содержит требований к качеству доказательств и способу их применения [3], в то время как в ряде других стран (США, ЕС, Япония, Китай) уже появились нормативные документы, направленные на повышение качества собранных данных и сформированных на их основе доказательств, а также различные практики по агрегации и анализу таких данных [4-6].

Цель настоящей статьи — актуализация роли данных РКП в процессе принятия управленческих решений при регистрации и оценке технологий здравоохранения (ОТЗ), а также выявление дополнительных примеров использования данных РКП и доказательств на основе РКП при организации лекарственного обеспечения в Канаде и Великобритании.

1. Применение доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, в Канаде

Согласно определению, данному правительством Канады, **данные реальной клинической практики** — это данные, относящиеся к состоянию пациента и/или оказанию медицинской помощи, собираемые различными источниками в ходе рутинной клинической практики; **доказательства на основе данных реальной клинической практики** — это доказательства, касающиеся использования, а также потенциальных преимуществ или рисков медицинской технологии, полученные в результате анализа данных РКП [7].

Министерство здравоохранения Канады уже рассматривает доказательства, основанные на данных РКП, в процессе пред- и пострегистрационного регулирования ЛП для обоснования принятия решений и признаёт, что они могут иметь большую значимость в тех областях, где проведение контролируемых клинических испытаний невозможно или затруднительно [7]. При этом использование

таких доказательств предпочтительно в следующих ситуациях:

- расширение показаний для групп населения, часто исключённых из клинических испытаний (дети, пожилые люди и беременные женщины);
- включение показаний, для которых клинические испытания нецелесообразны, как в случае редких заболеваний, или для которых проведение клинических испытаний неэтично, как в случае экстренной угрозы (химической или биологической) [8].

В 2018 году Министерство здравоохранения Канады инициировало проект по оптимизации использования доказательств на основе РКП под названием «Улучшение использования доказательств реальной клинической практики при обращении лекарственных препаратов» (англ. Strengthening the use of real world evidence for drugs). Проект ставит перед собой следующие цели [9]:

- расширение использования доказательств, полученных на основе данных РКП, для повышения эффективности принятия регуляторных решений и информирования о рисках на протяжении всего жизненного цикла ЛП;
- улучшение обмена доказательствами с партнёрами в системе здравоохранения;
- повышение доступности информации для заинтересованных сторон в отношении того, где и как данные доказательства могут быть использованы для поддержки принятия регуляторных решений;
- улучшение доступности ЛП за счёт использования новых источников доказательств в процессе регистрации ЛП.

Завершение всех частей проекта планируется до конца 2022 года.

1.1. Повышение активности в использовании доказательств реальной клинической практики для поддержки регуляторных решений при обращении лекарственных препаратов

Одним из промежуточных результатов проекта стала разработка руководства по созданию доказательств, получаемых на основе данных РКП, которое применимо как к ЛП, так и к медицинским изделиям [7].

Оно включает в себя два ключевых раздела: принципы разработки протокола исследования и подходы к сбору данных РКП для обеспечения их качества.

Принципы разработки протокола исследования с использованием данных РКП должны соответствовать принципам надлежащей клинической практики и охватывать все аспекты и этапы про-

ведения исследования (разработку дизайна исследования, обозначение контрольных точек, определение изучаемой популяции, план сбора и анализа данных и др.).

Подходы к сбору данных, которые используются при создании высококачественных доказательств, полученных на основе данных РКИ, в целом, аналогичны тем, которые применяются в РКИ:

- 1) наличие чётко сформулированного клинического вопроса и цели исследования;
- 2) определение уровня детализации и объёма данных для оценки вмешательства, представляющего интерес, и ковариат, а также валидация этих параметров;
- 3) анализ ограничений исследования (в случае ретроспективного дизайна) и методы устранения этих ограничений;
- 4) доступность исходных данных в тех случаях, когда это возможно;
- 5) использование обработанных данных в тех случаях, когда это возможно;
- 6) обеспечение достоверности статистических предположений (например, сопоставимость исследуемых групп);
- 7) чётко сформулированное и детальное описание всех этапов исследования;
- 8) описание валидации массива данных, включающее информацию о наличии пропусков данных, а также детальное описание валидации всех элементов массива в тех случаях, где это возможно.

Кроме того, планируется создание структуры перекрёстного сотрудничества между Министерством здравоохранения Канады и его партнёрами по проведению ОТЗ для оптимизации использования доказательств, полученных на основе данных РКИ, при принятии решений о возмещении затрат, а также создание консультативных и рабочих групп для оказания соответствующей поддержки [10].

1.2. Доказательства реальной клинической практики в деятельности CADTH и INESSS

Традиционно регулирующие органы и организации по проведению ОТЗ при оценке новых ЛП руководствуются данными, полученными в ходе РКИ. Однако применение РКИ ограничено, например, в области орфанных заболеваний или тех нозологий, в области которых проведение качественного РКИ не всегда возможно. В свою очередь, применение данных РКИ в ОТЗ является всё более и более актуальным.

Канадское агентство по лекарствам и технологиям в здравоохранении (англ. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; CADTH), центральное ОТЗ-агентство Канады, опубликовало литературный обзор, который описывает, каким образом

канадские и международные ОТЗ-агентства учитывают данные РКИ в своей практике. Литературный обзор включает в себя следующие блоки: критерии приемлемости доказательств РКИ, их использование, а также последствия их применения [11].

Так, согласно обзору, CADTH формально принимает от заявителей все доказательства эффективности и безопасности ЛП, но при принятии решений используются сравнительные клинические исследования с основными препаратами сравнения.

Доказательства, полученные в ходе проведения отличных от РКИ исследований, могут быть применены в следующих случаях:

- оценка требует долгосрочного наблюдения;
- существует неопределённость в отношении сохранения эффективности по результатам краткосрочных клинических испытаний;
- проведение РКИ нецелесообразно из-за ограниченного числа пациентов;
- проведение РКИ неэтично;
- в РКИ отсутствуют релевантные препараты сравнения;
- существует неопределённость в отношении дозировки ЛП, используемого в клинической практике;
- РКИ имеют ограниченную внешнюю достоверность.

В то же время, согласно литературному обзору CADTH, Национальный институт передового опыта в области здравоохранения и социальных услуг Квебека (фр. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; INESSS) как ОТЗ-агентство Квебека предъявляет к доказательствам более жёсткие требования. Для оценки требуется как минимум одно опубликованное РКИ, а если это условие не может быть выполнено, это должно быть обосновано отдельно. Двойные слепые исследования являются предпочтительными. Дополнительные данные, включая данные РКИ, могут быть приняты без ограничений по дизайну исследования или источников данных. Для повторного предложения ЛП требуются новые клинические данные с теми же требованиями. Доказательства РКИ могут использоваться для дополнения данных РКИ, например, для представления данных об эффективности в сравнении с препаратом сравнения в тех случаях, когда ЛП оценивался только в плацебо-контролируемых исследованиях.

1.3. Канадское сотрудничество по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в области онкологии

Несмотря на то что потенциальная ценность данных РКИ признаётся во многих областях медици-

ны, существуют технические и методологические сложности, связанные с их получением и использованием. Одним из путей решения данных проблем является создание сотрудничества и рабочих групп. Канадское сотрудничество по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики в области онкологии (*англ.* Canadian Real-world Evidence for Value in Cancer Collaboration; CanREValue), направлено на создание общих правил для канадских провинций в отношении получения и использования данных РКП для принятия решений о финансировании онкологических ЛП.

В рамках сотрудничества CanREValue было создано пять официальных рабочих групп (РГ), которые занимаются конкретными процессами создания и использования данных РКП для принятия решений о финансировании онкологических ЛП в Канаде:

- 1) РГ по планированию исследований и выбору ЛП для сбора РКП;
- 2) РГ для выбора и разработки методов анализа данных РКП;
- 3) РГ, определяющая стратегии получения данных в разных провинциях и гармонизации их элементов;
- 4) РГ, направленная на включение данных РКП в процессы повторной процедуры ОТЗ онкологических ЛП;
- 5) РГ по вовлечению всех заинтересованных лиц в сотрудничество.

Рабочие группы встречаются очно один раз в год для обмена информацией внутри и между собой, а также для составления общих рекомендаций [12].

На данный момент сообществом опубликовано 4 исследования на основе данных РКП (табл. 1).

Таблица 1. Исследования на основе данных РКП, опубликованные сотрудничеством CanREValue

Автор и год публикации	Изучаемая терапия	Терапия сравнения	Изучаемая популяция (показание)	Изучаемые исходы
Dai W. F. et al., 2022 [13]	Пертузумаб, трастузумаб и химиотерапия	Трастузумаб и химиотерапия	Терапия первой линии метастатического рака молочной железы	— общая выживаемость; — частота обращений в скорую медицинскую службу; — частота госпитализаций; — нежелательные явления
Dai W. F. et al., 2022 [14]	Пертузумаб, трастузумаб и химиотерапия	Трастузумаб и химиотерапия	Терапия первой линии метастатического рака молочной железы	— годы сохранённой жизни (LYG); — сохранённые годы жизни с поправкой на качество (QALY); — затраты
Pataky R. E. et al., 2021 [15]	Бевацизумаб и химиотерапия на основе иринотекана	Химиотерапия на основе иринотекана	Терапия первой линии метастатического колоректального рака	— годы сохранённой жизни (LYG); — затраты
Dai W. F. et al., 2022 [16]	Ипилиумаб	Иная терапия	Терапия второй линии метастатической меланомы	Общая выживаемость

Кроме того, в рамках деятельности рабочих групп были предложены идеи для совершенствования процедуры повторной ОТЗ [17] с учётом появления и накопления данных РКП. Среди барьеров для их внедрения были отмечены:

- недоступность данных, их ненадёжность и низкое качество;
- потенциальный конфликт интересов, который может возникнуть в результате участия производителей в программах по сбору данных РКП;
- недостаток теоретической информации (специального образования и/или мероприятий по обмену опытом) по данной теме среди заинтересованных сторон.

Также следует отметить, что до создания CanREValue Канада уже создавала и использовала

национальные базы данных для наблюдения онкологических пациентов. Канадский регистр по раку почки использовался для сбора данных пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству по поводу почечно-клеточной карциномы; информация из реестра пациентов Канадской исследовательской сети по меланоме помогает исследователям понять реальные последствия внедрения новых терапевтических средств [18, 19]. Исходя из этого, развитие и агрегация данных РКП внутри регистров могут также стать основой для более широкого применения данных РКП не только внутри CanREValue, но и всем исследовательским сообществом в Канаде.

Таким образом, в Канаде применение и использование данных РКП формально разрешено как при регистрации, так и при ОТЗ; а в настоящее время

появляются как нормативные документы, регламентирующие качество исследований на основе РКП, так и инициативы по их применению на различных уровнях системы здравоохранения.

2. Использование данных реальной клинической практики в Великобритании

В 2020 году Агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов медицинского назначения (*англ.* Medicines and healthcare products regulatory agency; MHRA) подготовило 2 документа:

- 1) руководство MHRA по применению данных реальной клинической практики в клинических исследованиях для поддержки решений регулирующих органов;
- 2) руководство MHRA по проведению РКП с использованием данных реальной клинической практики для поддержки решений регулирующих органов.

В первом документе представлены аспекты, которые следует учитывать при оценке того, является ли источник данных РКП достаточно качественным для предполагаемого использования, второй содержит рекомендации, которые необходимо учитывать при планировании проспективного рандомизированного исследования с использованием данных РКП.

2.1. Руководство MHRA по использованию данных реальной клинической практики в клинических исследованиях для поддержки решений регулирующих органов

В руководстве MHRA по использованию данных реальной клинической практики в клинических исследованиях для поддержки решений регулирующих органов отмечается, что особенно важное значение имеет обеспечение качества исходных данных, включая их точность, достоверность, однородность и информацию об источнике [20].

В руководстве также представлен список вопросов, посвящённых различным аспектам дизайна исследования, в котором будут собираться данные РКП (рис. 1).

Спонсорам рекомендуют включать в протокол исследования описание инструментов и методов отбора, извлечения, методов передачи и обработки данных, а также того, как они были или будут валидированы. Важно, чтобы предлагаемые методы работы с данными обеспечили их сохранность от получения до архивирования и была предусмотрена возможность проверки качества каждого этапа работы с данными.

Ожидается, что достоверность данных РКП, которые предполагается собирать в исследовании,

будет обосновываться спонсором до публикации протокола исследования или представления его в MHRA. К любым дополнительным данным, собранным вне основной исходной базы данных, должны быть применены схожие требования.

Перечень вопросов, направленных на улучшение качества используемых данных

- Будет ли база данных использоваться в качестве исходного источника данных или она представлена в качестве дополнения к другим источникам данных? Будет ли она включать соответствующую популяцию с точки зрения размера, охвата и репрезентативности?
- Регулярно ли измеряются важные исходные характеристики и какова вероятность того, что они будут актуальными?
- Будет ли база данных достаточно подробно, последовательно и непредвзято регистрировать вмешательства, исходы и другие переменные исследования с той частотой и полнотой, которая требуется для исследования? Если нет, то как данные из базы данных будут сочетаться с дополнительными источниками данных для исследования?
- Как будут обрабатываться изменения в сборе данных в течение периода исследования, как для отдельных пациентов, так и для всей популяции, например изменения в системах кодирования?
- Как будут решаться любые потенциальные проблемы операционной совместимости между системами здравоохранения в отдельных странах Великобритании и на международном уровне?
- Подходит ли время между наступлением событий и доступностью данных для исследовательской группы для использования данных в исследовании? Как скоро данные можно будет проанализировать после обследования последнего пациента? Если данные будут использоваться для мониторинга неблагоприятных событий, какое влияние окажет доступность данных на пригодность базы данных?
- Какой метод будет использоваться для связи базы данных с ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ источниками данных для исследования? Возможна ли надежная связь для исследуемой популяции? Были ли предложенные методы установления связей проверены ранее?
- Какие политики конфиденциальности и безопасности применяются к использованию базы данных? Какие ограничения применяются к передаче, хранению, использованию, публикации и хранению данных?
- Какие проверки качества данных проводятся контролем данных? Какие дополнительные проверки требуются для конкретного исследования?

2.2. Руководство MHRA по проведению рандомизированных контролируемых исследований с использованием данных реальной клинической практики для поддержки решений регулирующих органов

Второе руководство, Руководство MHRA по проведению рандомизированных контролируемых испытаний с использованием реальных данных для

поддержки решений регулирующих органов (*англ. MHRA guideline on randomised controlled trials using real-world data to support regulatory decisions*), предназначено для спонсоров, которые планируют провести так называемое прагматическое исследование [21].

Наиболее простым вариантом таких исследований является исследование с использованием различных регистров, где пациенты распределяются на группы методом рандомизации (случайным образом) в две группы, каждая из которых включает в себя только уже существующую и используемую терапию, а эффекты регистрируются только в процессе рутинной медицинской практики лечащего врача. Прагматические исследования также могут быть направлены на изучение эффекта дополнительного вмешательства, добавляемого к стандартной терапии, по сравнению с применением только стандартной терапии или на изучение эффекта вмешательства по сравнению со стандартной терапией.

Прагматическое исследование, проведенное исключительно в условиях «реального мира», характеризуется отсутствием сбора дополнительных данных помимо тех, которые собираются в регистре, а также отсутствием ослепления (что подразумевает использование объективных исходов). Таким образом, опыт пациента, участвующего в таком исследовании, будет отличаться от опыта пациента, не участвующего в нём, только процедурой информированного согласия и рандомизацией. Различия в фоновой терапии и другие факторы в подобном исследовании не корректируются, однако в протокол могут быть внесены изменения, направленные на повышение объективности получаемых доказательств.

Прагматические исследования могут быть выполнены в следующих ситуациях или иметь следующий дизайн (но не ограничиваясь ими):

- если в процессе проведения исследования будет использоваться регистр, который уже применялся в других исследованиях и для которого может быть предоставлена оценка качества данных по полноте, точности и т. д.;
- если исход, определяемый в исследовании, является объективным, при этом эти данные полно, регулярно и последовательно собираются в регистре для интересующей популяции пациентов;
- если вмешательство представляет собой уже зарегистрированный ЛП с хорошо установленным профилем безопасности, который будет добавлен к стандартному лечению и сравнен со стандартным лечением с целью демонстрации превосходства;
- если вмешательство уже разрешено для применения у пациентов с тяжелой формой забо-

левания, в то время как данное исследование направлено на изучение пользы для пациентов с более легкой формой того же заболевания.

Согласно руководству, при условии сбора качественных данных и применении корректного дизайна исследования, доказательства, полученные в ходе таких исследований, не считаются более или менее ценными для принятия регуляторных решений, чем доказательства, полученные в ходе традиционных РКИ, в то время как нагрузка на пациентов и медицинских работников при проведении прагматических РКИ существенно ниже.

2.3. NICE и использование данных реальной клинической практики

В своей последней пятилетней программе NICE выразил заинтересованность в использовании данных РКИ для обоснования принятия решений.

Так, согласно стратегии NICE, *«использование данных реальной клинической практики будет играть всё более важную роль в принятии решений в области здравоохранения и в оценке фактического влияния этих решений на практике. Способность связать реальные данные с доказательной практикой приведёт к переходу от рекомендаций, вырабатываемых в один «статичный» момент времени, к более динамичным, «живым» руководствам, а также от оценки технологий здравоохранения к управлению технологиями здравоохранения»* [22].

23 июня 2022 года NICE опубликовал концепцию по применению данных РКИ в Великобритании для повышения качества доказательств на основе РКИ, используемых в руководствах NICE [23]. Данная концепция направлена на повышение качества реальных доказательств, на основе которых разрабатываются рекомендации, и не устанавливает минимально приемлемых стандартов качества доказательств.

NICE определяет данные РКИ как любые данные, полученные вне высококонтролируемых клинических исследований, и выделяет следующие источники данных РКИ для наблюдательных исследований:

- электронные истории болезней;
- административные данные;
- данные страховых компаний;
- регистры;
- данные, генерируемые пациентом (в том числе полученные от электронных медицинских изделий, например пульсоксиметров);
- ретроспективный анализ медицинских карт пациентов;
- аудиты лечебно-профилактических учреждений;
- наблюдательные когортные исследования;
- опросы.

NICE в своей практике уже использует данные РКТ для описания состояния здоровья населения, разработки экономических моделей, разработки или проверки цифровых технологий здравоохранения, оценки неравенства в области здравоохранения, анализа безопасности медицинских технологий, оценки воздействия вмешательств на предоставление услуг и принятие решений, а также для оценки применимости клинических

исследований (внешняя достоверность) к пациентам в Национальной службе здравоохранения Великобритании (*англ.* National Health Service; NHS).

В будущем NICE планирует использовать данные РКТ для оценки эффективности медицинских технологий, разделяя при этом оценку новых и уже применяющихся технологий. Более подробно информация представлена в табл. 2.

Таблица 2. Аспекты, для которых NICE предлагает применение данных РКТ для оценки эффективности

Новые технологии	Уже применяющиеся в Великобритании технологии
– создание групп сравнения; – использование данных, полученных из программ раннего доступа; – оценка сравнительных эффектов в других странах, в которых технология была доступна раньше, чем в Великобритании; – прогнозирование исходов и эффектов лечения в обычных условиях	– эффективность медицинских технологий в рутинной практике; – сравнение технологии с предпочитаемым препаратом сравнения; – оценка эффекта в определённых группах пациентов; – изучение гетерогенности эффекта; – изучение конечных исходов вмешательства; – оценка комбинаций из изучаемой технологии и других технологий; – дополнение уже проведённых сетевых метаанализов

Документ NICE состоит из трёх разделов:

- 1) проведение исследований, направленных на сбор количественных данных,
- 2) оценка данных РКТ,
- 3) проведение сравнительных исследований для оценки эффективности.

Более подробная структура документа представлена на рис. 2.



Рис. 2. Структура концепции NICE по применению данных РКТ

Особое внимание в документе уделено рискам смещения результатов. NICE выделяет следующие основные риски смещений и неопределённости:

- ошибка отбора (*англ.* selection bias);
- информационная ошибка (*англ.* information bias);
- вмешивающиеся факторы (спутывающие переменные) (*англ.* confounding);

- обратная причинно-следственная связь (*англ.* reverse causation);
- публикационное смещение (*англ.* publication bias).

В подразделе «Источники данных» NICE выделяет два принципиальных способа работы с данными: связывание данных (*англ.* data linkage) и объединение данных (*англ.* data pooling).

Связывание данных — это процесс объединения источников данных для пациента, направленный на расширение имеющейся информации о нём, например путём объединения данных из проспективного наблюдательного когортного исследования с данными о выписке из больницы или смертности.

Объединение данных — это процесс объединения источников данных о разных лицах. Он часто используется для увеличения размера выборки, и особенно часто используется в исследованиях редких заболеваний.

Для планирования дизайна сравнительных когортных исследований NICE рекомендует применять следующие подходы: подход «целевого» исследования, оценка вмешивающихся факторов, пропусков данных, погрешностей измерения, а также количественный анализ рисков смещения и проведение анализа чувствительности. Подход целевого исследования (*англ.* target trial) или имитации исследования предполагает, что нерандомизированные исследования должны быть разработаны таким образом, чтобы максимально имитировать рандомизированные исследования.

Возможными прототипами целевых исследований могут быть прагматические рандомизированные исследования, важнейшие аспекты которых могут быть воспроизведены авторами исследования с использованием данных РКИ. К таким аспектам относятся:

- критерии включения и исключения;
- стратегии лечения;
- распределение пациентов по группам;
- период наблюдения;
- конечные точки;
- изучаемая эффективность вмешательства (исходя из набора данных по намерению лечить (*англ.* intention to treat; ИТТ) или исходя из набора данных по протоколу (*англ.* per protocol; РР)) и статистического плана анализа.

Допускаются незначительные исключения для тех характеристик, которые невозможно воспроизвести в точности, учитывая различия в источниках данных.

В РКИ люди (или группы) случайным образом распределяются по вмешательствам, но в наблюдательных исследованиях невозможно ни случайное распределение, ни ослепление. Однако при наличии достаточной информации о вмешивающихся факторах случайное распределение можно приблизить с помощью различных аналитических подходов.

Помимо основного текста, NICE составил проект трёх приложений:

- 1) инструмент для оценки пригодности данных (DataSAT), оценивающий 3 домена (источники данных, качество данных и релевантность данных) и исследовательский вопрос;

- 2) шаблон для отчёта о методах, использованных для минимизации риска смещения результатов;
- 3) шаблон для отчётов об использовании отдельных аналитических методов.

Несмотря на то что стратегия, отмечающая значимость данных РКИ, была опубликована только в 2021 году, уже задолго до этого NICE использовал их при проведении своих оценок. Ряд публикаций был посвящён подсчёту числа отчётов и рекомендаций NICE, в которых упоминались данные РКИ (табл. 3).

Данные РКИ накапливаются и применяются NICE также и в рамках соглашений об управляемом доступе (*англ.* Managed Access Agreement; МАА). Они позволяют собирать доказательства для решения вопросов эффективности ЛП, одновременно обеспечивая их доступность для пациентов до повторной оценки NICE. На 2018 год из 22 выявленных МАА только две пары «препарат — показание» были впоследствии повторно оценены NICE: брентуксимаб ведотин по показанию «неходжкинская лимфома» («рекомендовано») и пембролизумаб по показанию «рецидивная или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина» («рекомендовано») [24]. Данные этих наблюдений были успешно использованы для уточнения вопросов в отношении последующего применения брентуксимаба, однако не были упомянуты в рекомендации NICE по пембролизумабу.

3. Базы данных и регистры

В Великобритании с момента перехода от бумажных к электронным медицинским картам стало возможным создание больших наборов данных, содержащих важную информацию, такую как клинические события, результаты лабораторных исследований, истории лечения и т. д.

Электронные медицинские карты имеют ряд преимуществ для здравоохранения [25]:

- помогают улучшить понимание текущей практики оказания медицинской помощи и результатов лечения пациентов;
- открывают новые возможности для получения новых знаний;
- могут способствовать развитию персонализированной медицины, благодаря соединению электронных медицинских карт с геномными базами данных.

Электронные медицинские карты могут позволить пациентам улучшить получение медицинской помощи, предоставляя свои медицинские карты другим специалистам при необходимости, а медицинским работникам — вести регистры пациентов с данными и регулярно обновлять хранящуюся в них информацию.

Таблица 3. Исследования, оценивающие опыт применения данных РКП в отчётах NICE

Исследование	Исследуемый период	Число проанализированных исследований NICE	Число исследований NICE, в которых использованы данные РКП	Область применения данных РКП
Oyinlola et al., 2016 [25]	2000-2016	25 руководств NICE, которые были включены в окончательный обзор, ссылались на 43 различных исследования с использованием базы данных Clinical Practice Research Datalink (GPRD/CPRD)		— информация об эпидемиологии заболеваний (32/43, 74,4%); — фармаконадзор (12/43, 27,9%); — фармакоэпидемиологические данные (5/43, 11,6%); — показатели заболеваемости или распространённости (3/43, 6,9%); — показатели полезности (1/43, 2,3%)
Ash Bullement et al., 2020 [26]	2011-2018	113 отчётов STA в области лечения рака	108 (96%)	— качество жизни пациентов, связанное со здоровьем (71%); — затраты (46%); — показатели использования медицинских ресурсов (40%)
H Van Lier et al., 2017 [27]	2016-2016	28 STA, впервые оценивающих вмешательство	5 (18%)	— описание состояния здоровья, раздел 3 (45%); — анализ клинко-экономической эффективности, раздел 5 (33%); — клиническая эффективность, раздел 4 (16%); — другие разделы документа (6%)
Polak et al., 2022 [28]	2010-2020	380 заключений TA	206 (54%) использовали данные из программ расширенного доступа	— безопасность (20,8%); — эффективность (22,8%); — использование ресурсов (25,2%)
Glen F et al., 2017 [29]	2015-2016	91 TA, 9 DA и 9 MTE	9 (10%) TA, 6 (67%) DA, 8 (89%) MTE	Нет данных
Leahy TP et al., 2020 [30]	2003-2019	52 TA, 47 из которых использовали базу данных GPRD/CPRD, 10 — базу данных The Health Improvement Network (THIN) и 3 — базы данных QResearch.		В 63% (33/52) TA — описание клинической потребности и текущего лечения. В 69 (36/52) TA — обоснование исходных параметров для экономических моделей
Примечания: STA — single technology appraisal, TA — technology appraisal, DA — Diagnostic Assessment, MTE — Medical Technologies Evaluation.				

Так, самыми крупными базами данных, регулярно действующими в Великобритании, являются: Clinical Practice Research Datalink (CPRD) и The Health Improvement Network (THIN), получающие данные от врачей общей практики (первичного звена); Hospital Episode Statistics (HES), охватывающая госпитализированных пациентов; Cancer screening: National Breast Screening Programme data, получающая данные обо всех британских женщинах, проходящих маммографическое обследование; Cancer screening: National Bowel Screening Programme data — база данных пациентов старше 59 лет, прошедших скрининг на рак кишечника; The National Cancer Waiting Times (CWT) Monitoring Data Set и National Cancer Data Repository (NCDR), обобщающие информацию о пациентах с подозрением на рак и с подтверждённым диагнозом соответственно [31]. Использование только CPRD в ис-

следовательских целях привело к появлению более 1000 рецензируемых публикаций [32].

В то же время использование баз данных в Великобритании сопряжено с некоторым сопротивлением со стороны пациентов, в первую очередь беспокоящихся о безопасности своих данных. Так, в 2013 году внедрение программы care. data было встречено обеспокоенностью общества по поводу обмена личными данными пациентов без явного согласия, передачи конфиденциальных данных третьим лицам и обеспечения безопасности данных [32]. По результатам проверки, проведённой в октябре 2014 года, был сделан вывод, что программа имела «серьёзные проблемы с определением проекта, графиком, бюджетом, качеством и/или получением выгод, которые на данном этапе не представляются управляемыми или решаемыми» [33].

Заключение

Канадское правительство акцентирует внимание медицинского исследовательского сообщества на важности обеспечения качества собираемых данных РКИ. Канадские ОТЗ-агентства, в целом, поддерживают и не ограничивают применение доказательств, основанных на данных РКИ, в процессе принятия решений, однако подчёркивают необходимость их применения лишь в некоторых ситуациях, например, если невозможно проведение РКИ. Опыт Канады также ценен практикой создания и работы крупного сообщества CanREValue, направленного на улучшение использования данных РКИ в онкологии.

Опыт Великобритании показывает, что, даже имея большое число инструментов и богатую исто-

рию применения данных РКИ в принятии управленческих решений, необходимо совершенствовать подходы и методы работы с ними: создавать стандарты методологического качества, использовать данные РКИ при повторной ОТЗ и работать над безопасностью и сохранностью персональных данных.

На примере этих двух стран можно подчеркнуть необходимость согласованного всестороннего подхода к внедрению данных РКИ в процессе принятия решений — заинтересованными сторонами и инициаторами нововведений являются и государственные органы, и пациенты, и исследователи, и медицинское сообщество. В дальнейшем этот подход возможно перенести и на российскую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Мухортова П. А., Горкавенко Ф. В., Струнина Ю. В., Омеляновский В. В., Калинин В. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование: статья подготовлена без финансовой поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухортова Полина Алексеевна — ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку

e-mail: muhortova@rosmedex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>

Горкавенко Филипп Васильевич — заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

e-mail: fill-gor@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>

Струнина Юлия Витальевна — начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

e-mail: strunina@rosmedex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-6751-2903>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of authors. Mukhortova PA, Gorkavenko FV, Strunina YV, Omelyanovskiy VV, Kalinichenko VV — text writing; editing; final approval of the manuscript.

Funding: The article was prepared without financial support.

ABOUT THE AUTHORS

Mukhortova Polina A. — Leading Specialist of the Department of Methodological Support for Comprehensive Assessment of Technologies in Healthcare Federal State Budgetary Institution «Center for Expertise and Quality Control of Medical Care» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author

e-mail: muhortova@rosmedex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>

Gorkavenko Philip V. — Deputy Head of the Department of Methodological Support for Comprehensive Assessment of Technologies in Healthcare Federal State Budgetary Institution «Center for Expertise and Quality Control of Medical Care» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

e-mail: fill-gor@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>

Strunina Yulia V. — Head of the Department of Methodological Support for Comprehensive Assessment of Technologies in Healthcare Federal State Budgetary Institution «Center for Expertise and Quality Control of Medical Care» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

e-mail: strunina@rosmedex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-6751-2903>

Омельяновский Виталий Владимирович — генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Центра финансов здравоохранения ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации; заведующий кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д. м. н., профессор, Москва, Россия

e-mail: office@rosmedex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

Калиниченко Вадим Валентинович — заместитель начальника аналитического отдела ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, Москва, Россия

e-mail: kalinichenkoVV@minzdrav.gov.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7996-6953>

Omelyanovskiy Vitaly V. — General Director of the Center for Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Center for Healthcare Finance of the Federal State Budgetary Institution «Research Financial Institute» of the Ministry of Finance of the Russian Federation; Head of the Department of Economics, Management and Evaluation of Health Technologies, Federal State Budgetary Educational Establishment «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, MD, Professor, Moscow, Russia

e-mail: office@rosmedex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

Kalinichenko Vadim V. — Deputy Head of the Analytical Department of the Federal State Budgetary Institution «CEKKMP» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

e-mail: kalinichenkoVV@minzdrav.gov.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7996-6953>

Литература/References

1. Касимова А.Р., Колбин А.С. Рынок доказательств, основанных на данных реальной клинической практики: ключевые игроки и основные сегменты. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (1):40-3. [Kasimova AR, Kolbin AS. Real-world evidence market: key players and key segments. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (1):40-3. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-11>.
2. Anandkumar M. Coordination and Continuity Through Electronic Medical Records//Public Heal. Behind Bars. New York, NY: Springer, New York, NY, 2022. Pp. 475-82.
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
4. Борзова М.А. Данные реальной клинической практики: обобщённые регуляторные подходы ЕС и Японии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (1):11-6. [Borzova MA. Real-world data: general regulatory approaches in the EU and Japan. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (1):11-6]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-7>.
5. 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;2 (1):1-9. [Kolbin AS, Belousov DYU. A brief report of real-world evidence development (RWD / RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (1):1-9]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-6>.
6. 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;2 (1):17-27. [Kolbin AS, Belousov DYU. Chinese experience on using RWE to support drug research, development and evaluation. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (1):17-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-8>.
7. Elements of real world data / evidence quality throughout the prescription drug product life cycle [Электронный ресурс] // Canada. ca. URL: <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html> (дата обращения: 08.09.2022).
8. Optimizing the Use of Real World Evidence to Inform Regulatory Decision-Making [Электронный ресурс] // Canada. ca. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/optimizing-real-world-evidence-regulatory-decisions.html> (дата обращения: 08.09.2022).
9. Regulatory review of drugs and devices: Strengthening the use of real world evidence

- for drugs [Электронный ресурс] // Canada. ca. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/regulatory-transparency-and-openness/improving-review-drugs-devices/strengthening-use-real-world-evidence-drugs.html> (дата обращения: 08.09.2022).
10. About the IHE / CAPT Real World Evidence Workshop [Электронный ресурс] // Institute of Health Economics. URL: <https://www.ihe.ca/events/past/conferences/ihe-capt-rwe/ihe-capt-rwe-about> (дата обращения: 08.09.2022).
 11. Use of Real-World Evidence in Single-Drug Assessments Environmental Scan [Электронный ресурс] // CADTH. URL: <https://www.cadth.ca/use-real-world-evidence-single-drug-assessments-environmental-scan> (дата обращения: 08.09.2022).
 12. Chan K, Nam S, Evans B, de Oliveira C, Chambers A, Gavura S, Hoch J, Mercer RE, Dai WF, Beca J, Tadrous M, Isaranuwatthai W. Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: the Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration. *BMJ Open*. 2020 Jan 7;10 (1):e032884. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032884. PMID: 31915169; PMCID: PMC6955501.
 13. Dai WF, Beca JM, Nagamuthu C, Liu N, de Oliveira C, Earle CC, Trudeau M, Mercer RE, Chan KKW. Comparative Effectiveness and Safety of Pertuzumab and Trastuzumab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy for Treatment of Metastatic Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5 (2):e2145460. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45460. PMID: 35226087; PMCID: PMC8886524.
 14. Dai WF, Beca JM, Nagamuthu C, Liu N, de Oliveira C, Earle CC, Trudeau M, Chan KKW. Cost-effectiveness Analysis of Pertuzumab With Trastuzumab in Patients With Metastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2022 Apr 1;8 (4):597-606. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.8049. PMID: 35201264; PMCID: PMC8874900.
 15. Pataky RE, Beca J, Tran D, Dai WF, Dvorani E, Isaranuwatthai W, Peacock S, Alvi R, Cheung WY, Earle CC, Gavura S, Chan KKW. Real-World Cost-Effectiveness of Bevacizumab With First-Line Combination Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Population-Based Retrospective Cohort Studies in Three Canadian Provinces. *MDM Policy Pract*. 2021 Jun 19;6 (1):23814683211021060. doi: 10.1177/23814683211021060. PMID: 34212111; PMCID: PMC8216386.
 16. Dai WF, Beca JM, Croxford R, Isaranuwatthai W, Menjak IB, Petrella TM, Mittmann N, Earle CC, Gavura S, Hanna TP, Chan KKW. Real-world comparative effectiveness of second-line ipilimumab for metastatic melanoma: a population-based cohort study in Ontario, Canada. *BMC Cancer*. 2020 Apr 15;20 (1):304. doi: 10.1186/s12885-020-06798-1. PMID: 32293341; PMCID: PMC7158109.
 17. Dai WF, Arciero V, Craig E, Fraser B, Arias J, Boehm D, Bosnic N, Caetano P, Chambers C, Jones B, Lungu E, Mitera G, Potashnik T, Reiman A, Ritcher T, Beca JM, Denburg A, Mercer RE, Parmar A, Tadrous M, Takhar P, Chan KKW. On Behalf Of The CanREValue Collaboration Reassessment And Uptake Working Group. Considerations for Developing a Reassessment Process: Report from the Canadian Real-World Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) Collaboration's Reassessment and Uptake Working Group. *Curr Oncol*. 2021 Oct 16;28 (5):4174-83. doi: 10.3390/curroncol28050354. PMID: 34677272; PMCID: PMC8534602.
 18. Ernst DS, Petrella T, Joshua AM, Hamou A, Thabane M, Vantighem S, Gwady-Sridhar F. Burden of illness for metastatic melanoma in Canada, 2011-2013. *Curr Oncol*. 2016 Dec;23 (6):e563 — e570. doi: 10.3747/co.23.3161. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28050145; PMCID: PMC5176382.
 19. Lawson KA, Saarela O, Liu Z, Lavallée LT, Breaux RH, Wood L, Jewett MAS, Kapoor A, Tanguay S, Moore RB, Rendon R, Pouliot F, Black PC, Kawakami J, Drachenberg D, Finelli A. Benchmarking quality for renal cancer surgery: Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) perspective. *Can Urol Assoc J*. 2017 Aug;11 (8):232-7. doi: 10.5489/cuaj.4397. PMID: 28798821; PMCID: PMC5542828.
 20. MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions [Электронный ресурс] // GOV. UK. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions> (дата обращения: 08.09.2022).
 21. MHRA guideline on randomised controlled trials using real-world data to support regulatory decisions [Электронный ресурс] // GOV. UK. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions> (дата обращения: 08.09.2022).

22. NICE strategy 2021 to 2026: Dynamic, Collaborative, Excellent [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/corporate-publications/the-nice-strategy-2021-to-2026> (дата обращения: 08.09.2022).
23. NICE real-world evidence framework [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9> (дата обращения: 08.09.2022).
24. Liu L, Hall A, Macaulay R, & Walsh S. PP189 Filling In The Blanks: Is RWE From MAAs Used In NICE Decision Making? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2019;35 (S1):72-3. doi:10.1017 / S0266462319002769
25. Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Serv Res*. 2016 Jul 26;16:299. doi: 10.1186 / s12913-016-1562-8. PMID: 27456701; PMCID: PMC4960862.
26. Bullement A, Podkonjak T, Robinson MJ, Benson E, Selby R, Hattwell AJ, Shields GE. Real-world evidence use in assessments of cancer drugs by NICE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Jul 10:1-7. doi: 10.1017 / S0266462320000434. Epub ahead of print. PMID: 32646531.
27. Lier HG, Boeck MD, Edwards V, Hanekamp E, Hartog TE, Richmond G, & Broek RV. The Use of Published Real-World Evidence In HTA: An Analysis Of The Evidence Base Of Company Submissions In 2016 Nice Appraisals. *Value in Health*. 2017;20. doi: 10.1016 / J. JVAL. 2017.08.076
28. Polak TB, Cucchi DGJ, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Real-world data from expanded access programmes in health technology assessments: a review of NICE technology appraisals. *BMJ Open*. 2022 Jan 6;12 (1):e052186. doi: 10.1136 / bmjopen-2021-052186. PMID: 34992108; PMCID: PMC8739059.
29. Glen F, & Pulfer A. The Use of Real World Data for Nice Decision-Making: A Review of Submissions To Three Treatment Effectiveness Evaluation Programmes In 2015 And 2016. *Value in Health*. 2017;20. doi: 10.1016 / J. JVAL. 2017.08.1775
30. Leahy TP, Ramagopalan S, Sammon C. The use of UK primary care databases in health technology assessments carried out by the National Institute for health and care excellence (NICE). *BMC Health Serv Res*. 2020 Jul 22;20 (1):675. doi: 10.1186 / s12913-020-05529-3. PMID: 32698805; PMCID: PMC7374907.
31. Bate A, Juniper J, Lawton AM, Thwaites RM. Designing and incorporating a real world data approach to international drug development and use: what the UK offers. *Drug Discov Today*. 2016 Mar;21 (3):400-5. doi: 10.1016 / j. drudis. 2015.12.002. Epub 2015 Dec 13. PMID: 26694021.
32. McDonald L, Lambrelli D, Wasiak R, Ramagopalan SV. Real-world data in the United Kingdom: opportunities and challenges. *BMC Med*. 2016 Jun 24;14 (1):97. doi: 10.1186 / s12916-016-0647-x. PMID: 27342341; PMCID: PMC4921013.
33. NHS patient data plans unachievable, review finds [Электронный ресурс]. URL: <https://www.theguardian.com/politics/2015/jun/26/nhs-patient-data-plans-unachievable-review-health> (дата обращения: 08.09.2022). myRWD

STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчётности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики

Плавинский С. Л. , Баринаева А. Н. 

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Выделить особенности STaRT-RWE (структурированного шаблона для планирования и отчётности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики — RWE).

Материалы и методы. Проведён обзор и анализ публикаций, касающихся особенностей получения доказательств в условиях реальной клинической практики, упрощения сбора доказательных данных, особенно при параллельном рассмотрении нескольких исследований RWE.

Результаты. Благодаря использованию данного шаблона происходит отбор критически важных деталей. Важно и то, что при этом разная интерпретация не влияет на результаты и на решение.

Выводы. STaRT-RWE предназначен для уменьшения неправильного толкования и создания чётких ожиданий в отношении того, как генерируется RWE касаясь того, какой дизайн исследования и детали должны сообщаться, как и где эти данные должны проявляться, что, в свою очередь, позволит лицам, принимающим решения в области здравоохранения, эффективно оценивать достоверность исследований RWE.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; здравоохранение; эффективность терапии; шаблон STaRT-RWE

Для цитирования:

Плавинский С. Л., Баринаева А. Н. STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчётности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;3(2):20 — 34. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-19>.

Поступила: 26 октября 2022 г. **Одобрена:** 27 октября 2022 г. **Опубликована:** 17 ноября 2022 г.

STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies

Plavinskij S.L. , Barinova A.N. 

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Aim. To highlight the features of STaRT-RWE (a structured template for planning and reporting on research in real clinical practice — RWE).

Materials and methods. One has selected and analyzed of the articles, dealing with the special features of getting evidence under conditions of real clinical routine, simplification of proving data collecting, in particular, at simultaneous consideration of several researches RWE.

Results. Due to the use of this pattern, one selects crucially important details. It is also important that the different interpretation does not influence the results and solution.

Conclusion. STaRT-RWE is meant for decreasing the incorrect interpretation and making clear expectations as for generating RWE if to speak about the research design and its details, how and where these data should be revealed which will allow the persons, taking part in healthcare, estimate the RWE research reliability in an effective way.

Keywords: RWE; healthcare; effectiveness of therapy; STaRT-RWE template

For citation:

Plavinskij S.L., Barinova A.N. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *Real-World Data & Evidence*. 2022;3(2):20 — 34. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-19>.

Введение

Во всём мире система получения доказательств в условиях реальной клинической практики (англ. Real-World Evidence; RWE) стала предметом широкого интереса в здравоохранении [1]. Именно данная клиническая практика позволяет участникам системы здравоохранения провести глубокий анализ эффективности терапии на основании полученных данных о клинических и экономических исходах в условиях системы здравоохранения. Показатели эффективности медицинских технологий зависят от многих факторов, например от степени внедрения среди клиницистов, и могут изменяться во времени [2]. Примеры использования RWE включают в себя:

- помощь в выявлении неудовлетворённых медицинских потребностей [3];
- дизайн зарегистрированных клинических исследований [4];
- пострегистрационную оценку безопасности лекарственных средств и фармаконадзор [5];
- решения об оплате и страховом покрытии расходов [6];
- улучшение качества здравоохранения [7];
- новые показания к применению медицинских изделий [8];
- оценку технологий здравоохранения [9];
- разработку руководств по клинической практике [10].

Хотелось бы отметить, что термины RWD и RWE (Real-World Data и Real-World Evidence) по-прежнему не имеют должного уровня согласованности во всём мире: распространённым заблуждением является то, что традиционные рандомизированные контролируемые исследования не отражают ситуацию в реальном мире, а все наблюдательные исследования — отражают [1]. На самом деле рандомизированные контролируемые исследования могут включать компоненты реальных условий, а исследования в условиях реальной клинической практики могут включать элементы, которые не являются частью реального лечения. Данный факт ведёт к пониманию того, что достоверность полученных данных увеличивается в том случае, если в дизайн включается больше данных рутинной клинической практики. В марте 2022 года вступило в силу Решение Совета Европейской экономической комиссии (ЕЭК) от 17.03.2022 №36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», где были даны определения для RWD и RWE [11]. Так, **данные реальной клинической практики (RWD)** определяют как *данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных*

источников. В свою очередь, доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики (RWE), — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики.

Данные могут быть получены из широкого круга источников: интервенционных исследований (большие упрощённые рандомизированные испытания, прагматические клинические испытания, пострегистрационные исследования безопасности); неинтервенционных исследований (пострегистрационные исследования безопасности, когортные исследования, исследования по типу «случай-контроль»); регистров и компьютерных баз данных на основе регистров; данных о случаях оказания медицинской помощи пациентам, полученных от страховых медицинских организаций и фондов; данных электронных медицинских карт и интегрированных электронных медицинских карт; данных носимых медицинских устройств и интернета медицинских вещей; анкетирования о состоянии здоровья и исходов, сообщаемых пациентами [1].

Проблемы RWE

Ключевым препятствием для исследований RWE является двусмысленность полученных данных и отсутствие подробностей их получения: исследования RWE имеют большую вариабельность в плане дизайна и множества вариантов анализа полученных данных. Из-за того, что разделы, посвящённые методам, в исследовательских публикациях должны содержать достаточно подробностей, чтобы другие лица, имеющие доступ к данным, могли воспроизвести результаты, попыткам воспроизвести результаты исследований баз данных препятствовало отсутствие ясности в отчётах о важных деталях реализации исследования. Многие организации, осознавая эту проблему, создали руководства и контрольные списки для отчётов об исследованиях. Однако эти рекомендации носят слишком общий характер, чтобы охватить широкую базу, что оставляет место для двусмысленности полученных данных, различных предположений и неправильного толкования при планировании и проведении исследований RWE [12]. Всё это приводит к затруднению сбора доказательных данных при параллельном рассмотрении нескольких исследований RWE [1].

Для решения этих проблем Wang S. и соавт. (2021 г.) был разработан структурированный шаблон для планирования и создания отчётов о проведении исследований безопасности и эффективности лечения RWE (англ. Structured template and reporting tool for real world evidence; STaRT-RWE) [13]. Междисциплинарный характер, мультибазо-

вость данных и совместный характер разработки и проведения исследований RWE могут быть улучшены за счёт более чёткого сообщения критически важных деталей. Это особенно актуально для исследований, проводящихся в сотрудничестве между несколькими группами, где различная интерпретация может существенно повлиять на результаты. Недвусмысленное документирование предполагаемых параметров проведения исследования может повысить эффективность коммуникации между исследовательскими группами и лицами, принимающими решения при рассмотрении таких исследований.

Необходимы своевременные высококачественные доказательства для обоснованного принятия решений. Чтобы иметь основу для оценки и ограничения тщательно спланированных исследований от исследований с проблемами валидности, регулирующие органы и другие лица, принимающие решения, призвали исследователей проводить и сообщать об исследованиях RWE с использованием стандартов, согласованных профессиональными сообществами, посвящёнными RWE [14]. Далее будет приведён шаблон Wang S. и соавт. (2021 г.) — STaRT-RWE [13].

Структурированный шаблон для планирования и создания отчётов о проведении исследований RWE (STaRT-RWE)

При разработке шаблона планирования исследований одной из целей является использование контрольных списков: элементы из существующих контрольных списков должны соответствовать основным заголовкам в структурированных таблицах, в которых отображаются важные детали. Таким образом, шаблон должен быть заполнен при разработке исследования, обновлён с учётом изменений версии в период реализации, а затем предоставлен совместно с окончательными результатами исследования, чтобы обеспечить возможность оценки и воспроизведения исследования. При таком использовании шаблон повысит адекватность проведения исследования, а также поможет понять методы и достоверно интерпретировать результаты [13].

Этот многоцелевой инструмент особенно актуален для исследований по оценке гипотез об эффективности и безопасности лечения, которые предназначены для того, чтобы повлиять на итоговое решение, но также совместим с исследованиями RWE различных типов (например, исследовательскими, описательными, прогностическими).

Шаблоны таблиц и рисунков STaRT-RWE

На практике записи шаблонной таблицы будут зависеть от параметров дизайна и анализа, выбранных для исследования. Подробные инструкции,

встроенные в текст заголовка таблицы шаблона, можно удалить после заполнения таблицы [13]. Шаблон включает несколько таблиц, которые подробно представлены ниже.

Административная информация

Административная информация обобщается в первых трёх таблицах шаблона, включая оглавление, название исследования, первичные и вторичные цели PICOT (population, intervention, comparator, outcome, and time horizon — популяция, вмешательство, вмешательство в группе сравнения, результат и временной горизонт); другие административные детали, включая информацию о пересмотрах (версиях документа) с указанием не только того, что изменилось, но и того, почему изменения были внесены, когда они были внесены, с отображением истории запланированных анализов. Следует отметить, что таким же образом оформляются по требованиям регуляторных органов протоколы клинических испытаний, которые используются для регистрации и лицензирования лекарственных средств и медицинских изделий.

Схема дизайна исследования

Схема дизайна исследования даёт краткое описание того, как была создана аналитическая когорта (см. рис.). Она читается сверху вниз, показывая последовательность действий, предпринятых для создания когорты. Вертикальная стрелка обозначает день 0 — точку, в которой соблюдается критерий, определяющий включение в исследование. Размер и расположение горизонтальных столбцов визуальным образом показывают временной интервал оценочных окон для критериев включения или невключения, ковариат и наблюдений по отношению к 0-му дню, в то время как для обозначения временного интервала в каждом столбце используют стандартные математические диапазоны. На диаграмме также могут быть примечания, содержащие подробные сведения о том, что определено в каждом из окон оценки [13].

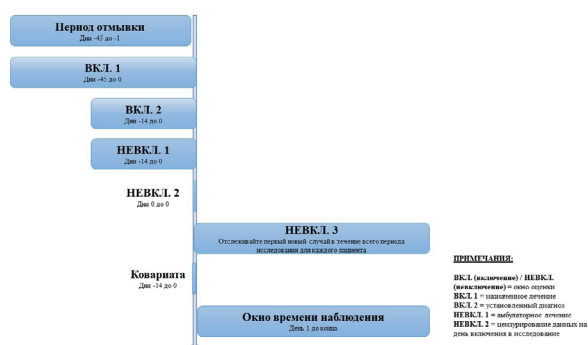


Рис. Пример схемы дизайна исследования (адаптировано по [13])

Таблица 1. Административная информация

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

Название протокола			
Задачи: Включить вопросы по схеме PICOTS (пациенты, вмешательство, вмешательство в группе сравнения, исход, временной горизонт, место проведения исследования)			
Первичная:			
Вторичные:			
Регистрация протокола	Идентификатор регистрации	Дата регистрации	Место регистрации
Версия протокола	Номер версии	Дата версии	
Авторы протокола	Имя	Роль	Место работы
Финансирование	Идентификатор гранта	Источник	
Соглашение об использовании данных (СИД)	Идентификатор СИД	Поставщик данных	Контакты поставщика данных для СИД
Разрешение этического комитета	Идентификатор заявки	Дата одобрения	Название этического комитета

Таблица 2. История изменений версий

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы для составления журнала изменений и причин внесения изменений в предшествующую версию протокола.

Дата версии	Номер версии	Изменения	Причина внесения изменений

Таблица параметров изучаемой популяции

Таблица параметров изучаемой популяции (таблица 3) содержит больше деталей, чем схема дизайна исследования: метаданные об источнике данных, любые связи данных, а также имя или версию программного обеспечения, используемого для создания аналитической когорты.

В подразделе А таблицы 3 приложения указываются название и версия источника данных, а также любые применяемые критерии выборки (например, включение пациентов только с определённым диагнозом). Если была задействована связь данных, в таблице есть место для цитаты или ссылки на приложение с описанием связи (например, алгоритм создания, характеристики эффективности формирования связей).

Алгоритмы для данных о входе в когорту представлены в разделе 3А, критерии включения в разделе 3В, ковариаты в разделах 3С и 3D, исходы в разделе 3Е (* в алгоритмах означает использование маски (*англ.* wildcard), т. е. символа, используемого для представления любой одиночной буквенно-цифровой цифры в кодовых алгоритмах, например 410.*1, где * — маска).

Все временные окна привязаны ко дню включения в исследование (день 0), если не указано иначе. () означает открытые интервалы, которые не включают конечные точки, [] означает закрытые интервалы, которые включают конечные точки.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

А. Метаданные об источниках и программном обеспечении

	Источник данных 1	Источник данных 2	Источник данных 3	Источник данных 4
Источник данных				
Период исследования				
Допустимое время включения в исследование				
Дата получения данных/версия				
Критерии формирования выборки/извлечения данных				
Тип данных				
Сопоставление данных				
Модификация данных				
Программное обеспечение для создания исследуемой популяции				

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

В. Критерий определения даты включения в когорту (День 0)

Критерий, определяющий дату включения в когорту (группы), указан в этом разделе. Для каждого уникального определения записи изучаемой совокупности должна быть одна строка. Если исследование носит описательный характер, может быть заполнена только одна строка. Активное сравнительное исследование может иметь 2 строки: одну для интересующего воздействия и одну для компаратора.

Поставьте отметку в предварительно заданном поле, если критерий невключения был указан до начала анализа данных, отметьте поле с варьированием для чувствительности, если оно было изменено в ходе анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения критериев включения в исследование.

Название популяции исследования	Описание дня 0	Количество записей	Тип записей	Период «отмывки»	Место сбора ¹	Тип кода	Диагностическая позиция ²	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

Прочие разделы шаблона таблицы параметров изучаемой популяции

В остальных подразделах этой таблицы в структурированном виде приведены рабочие определения дат включения в когорту и воздействия, критериев включения/невключения, а также порядок применения исследуемого лекарственного средства, ковариаты, исходы и время наблюдения (таблицы 3В — Н). Эти подразделы обобща-

ют: то, что измеряется; время измерения; условия оказания помощи (стационарное, амбулаторное, отделение неотложной помощи); типы кодов, используемые для определения меры (код препарата, диагноза, процедуры или лаборатории); источники применяемых алгоритмов (публикации или клинические обзоры).

Для алгоритмов, основанных на диагностических кодах, шаблон также включает раздел, позво-

ляющий исследователям определить, должны ли коды находиться в основной позиции (указание, что диагноз является основной причиной события). Фактические клинические коды, используемые для определения, для удобства указаны в приложениях к шаблонным таблицам. Приложения к шаблонным таблицам структурированы, что позволяет им легко поддаваться автоматическому компьютерному анализу.

Первый подраздел (таблица 3В) посвящён подробному описанию дня 0, определяющего критерии включения в исследуемую популяцию. Он включает поля для указания того, сколько раз пациен-

ты могут входить в когорту, типа записи, периода «отмывки» для записи даты включения. Если это уместно, то в разделе дополнительно можно задать опции ввода нового события (например, новые пользователи лекарственного средства или впервые диагностированные пациенты с определённым заболеванием).

В подразделах о критериях включения и исключения (таблицы 3C-D) есть раскрывающиеся поля для указания того, применяются ли критерии до или после выбора даты включения в популяцию аналитического исследования.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

С. Критерии включения

Опишите, что такое критерий концептуально. Укажите порядок применения критериев включения относительно выбора индексной даты (0-й день) для записи в исследование. Например, укажите «после выбора даты дня 0», если вы планируете 1) выбрать дату дня 0 на основе первого выполнения критерия определения записи об исследовании в период исследования, 2) затем применить критерии включения/исключения, 3) сохранить выбранную дату дня 0 для включения в исследование, если соблюдены все критерии включения/исключения. В качестве альтернативы вы можете указать «до выбора даты дня 0», если вы планируете 1) определить все потенциальные даты включения в исследование, соответствующие критерию включения в исследование, 2) применить критерии включения/исключения, 3) выбрать одну или несколько дат включения в исследование, которые соответствуют всем критериям включения/исключения. Определите временной промежуток для оценки относительно даты включения, существуют ли ограничения на условия оказания помощи или положение диагноза в алгоритме, чтобы определить каждый критерий включения и указать, к каким исследуемым популяциям (определённым в таблице 3В) применяется критерий.

Определение «наблюдаемого» времени пациента в источнике данных здравоохранения почти всегда требуется в качестве критерия включения. При использовании данных об административных заявках это можно измерить с помощью дат регистрации в страховом покрытии, с или без преодоления коротких пробелов в регистрации. При использовании данных электронной медицинской карты для определения наблюдаемого времени пациента может потребоваться сделать некоторые серьёзные предположения. Например, предполагая, что встречи с пациентами всегда поддаются наблюдению, что пациенты поддаются наблюдению между первым и последним зарегистрированным контактом в записи, что пациенты поддаются наблюдению в течение X дней до и после любого зарегистрированного контакта и т. д. В качестве альтернативы можно указать включение на основе алгоритмов для измерения «лояльности» поставщику медицинских услуг или системе ЭМК.

Поставьте отметку в предварительно заданном поле, если критерий исключения был указан до начала анализа данных, отметьте поле с варьированием для анализа чувствительности, если оно было изменено в ходе анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения критериев включения.

Критерий	Детали	Последовательность применения	Период оценки	Место сбора ¹	Тип кода	Диагностическая позиция ²	Применимо для исследовательской популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

D. Критерии не включения

Опишите, что такое критерий концептуально. Укажите порядок применения критериев не включения относительно выбора даты (0-й день) для включения в исследование. Определите окно оценки относительно даты включения, существуют ли ограничения на условия оказания помощи или положение диагноза в алгоритме, чтобы определить каждый критерий не включения и указать, к каким исследуемым популяциям (определённым в таблице 3В) применяется критерий. Поставьте отметку в предварительно заданном поле, если критерий не включения был указан до начала анализа данных, отметьте поле с варьированием для чувствительности, если оно было изменено в ходе анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения критериев не включения.

Критерий	Детали	Последовательность применения	Период оценки	Место сбора ¹	Тип кода	Диагностическая позиция ²	Применимо для исследуемой популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

¹ Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо. См. Приложение Е для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.

² Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Для ковариат (таблица 3Е) также определяется способ операционализации переменной (например, непрерывная, бинарная, категориальная) с возможностью предоставления более подробной информации о преобразованиях.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

Е. Предопределённые ковариаты

Определить ковариаты концептуально, с детализацией, где это необходимо. Укажите, какой из запланированных анализов используется для коррекции ковариат и как она специфицирована в анализе (непрерывная, категориальная, бинарная). Укажите окно оценки по отношению к индексной дате (день 0), существуют ли ограничения на условия оказания медицинской помощи или постановки диагноза, а также каковы исследуемые популяции (определено в разделе 3В) для измерения ковариат.

Отметьте предварительно заданный флажок, если параметры выбора ковариат были указаны до начала анализа данных, отметьте флажок «Варьирует для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности. Укажите источник алгоритма, используемого для определения ковариат.

Алгоритм	Тип переменной	Период оценки	Место сбора ¹	Тип кода	Диагностическая позиция ²	Применимо для исследуемой популяции	Пре-специфицированный	Варьирует для чувствительности	Источник алгоритма

¹ Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо. См. Приложение Е для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.

² Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Шаблон также включает необязательный раздел, посвящённый эмпирически определённым ковариатам (таблица 3F), где предоставляется исходный код или ссылка на алгоритм, используемый для выбора ковариат на основе данных.

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

Г. Эмпирически определённые ковариаты

Эмпирически определённые ковариаты для использования в контроле конфаундеров могут и не относиться ко всем изучаемым популяциям или анализам, однако, если такие методы используются, этот раздел включает поля для описания алгоритма идентификации ковариат, а также спецификации настроек или параметров, используемых для эмпирической идентификации ковариат. В этом разделе укажите окно оценки по отношению к индексной дате (день 0), какие анализы корректируют с учётом эмпирически определённых ковариат, как ковариаты задаются в модели, существуют ли ограничения на условия оказания медицинской помощи или постановки диагноза, а также каковы исследуемые популяции (определено в разделе 3B) для измерения эмпирических ковариат.

Отметьте предварительно заданный флажок, если параметры выбора эмпирических ковариат были указаны до начала анализа данных, отметьте флажок «Варирует для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности. Укажите источник метода и/или программного обеспечения, используемого для эмпирически определённых ковариат.

Алгоритм	Тип переменной	Период оценки	Место сбора ¹	Тип кода	Диагностическая позиция ²	Применимо для исследуемой популяции	Пре-специфицированный	Варирует для чувствительности	Источник алгоритма

¹ Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо. См. Приложение Е для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.

² Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Кроме того, по всей таблице поля показывают, был ли параметр исследования задан заранее и изменялся ли он при анализе чувствительности.

В подразделе результатов (таблица 3G) указывается первичный результат вместе с характеристиками измерения. Эффективность измерения результатов может основываться на опубликованных документах по проверке алгоритмов, на прямой проверке результатов в рамках аналитической когорты, или исследователи могут прямо отметить отсутствие информации о точности установления результатов. В этом разделе также указаны тип исхода и соответствующие окна «отмытки» для определения заболеваемости, если это уместно, условия оказания помощи и диагностические позиции.

В подразделе последующего наблюдения (таблица 3H) исследователи определяют, когда начинается наблюдение (по отношению к включению когорты) и когда оно заканчивается. В дальнейшем это может помочь исследователям рассмотреть каждый вариант и сделать активный выбор. Это также разъясняет рецензенту, что из указанного применимо в качестве критериев прекращения (окончание) наблюдения. Если выбрано цензурирование при прекращении, таблица включает разделы для определения продолжительности воздействия, включая «льготный» период для учёта режима приёма лекарственного средства (чтобы определить, попадает ли выявленный эффект в предполагаемое окно воздействия).

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

Г. Исходы

Концептуально определите исход и определите, является ли он первичным интересующим исходом. Укажите, является ли тип исхода инцидентным (если да, то есть поле для указания временного окна для определения «инцидентных» случаев), превалентным или другим. Укажите, существуют ли ограничения в отношении условий оказания медицинской помощи или постановки диагноза, а также для каких групп или анализов оценивается исход. Если имеются характеристики измерения для алгоритма исхода (например, чувствительность, специфичность) из публикаций или из проверки исхода в исследуемой популяции (например, обзор медицинской документации), предоставьте эту информацию. Отметьте заранее указанное поле, если параметры результатов были указаны до начала анализа данных, отметьте поле «Изменение для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности. Укажите источник алгоритмов для определения исходов.

Имя исхода	Характеристики измерения исхода	Первичный исход?	Тип исхода	Период «отмычки»	Место сбора ¹	Тип кода	Диагностическая позиция ²	Применимо для исследуемой популяции	Пре-специфицированный	Варирует для чувствительности	Источник алгоритма

¹ Надо внести всю имеющуюся информацию. Допустимые обозначения: ГП = госпитализированный пациент; АП = амбулаторный пациент; ОСП = отделение скорой помощи (любое другое); н/п = не применимо. См. Приложение Е для того, чтобы узнать, как определяется место сбора информации.

² Укажите, должен ли в первой позиции стоять диагностический код (основная причина обращения).

Таблица 3. Суммарная спецификация для аналитической популяции исследования

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

Н. Наблюдение

Укажите, когда начинается последующее наблюдение относительно даты включения (день 0), и выберите каждый критерий, который используется для завершения последующего наблюдения.

Отметьте заранее указанное поле, если параметры результатов были указаны до начала анализа данных, отметьте поле «Изменение для чувствительности», если параметры были изменены в рамках анализа чувствительности.

				Пре-специфицированный	Варирует для чувствительности
Начало					
Окончание		Выбрать всё применимое	Указать		
	Дата исхода				
	Дата смерти				
	Дата окончания участия				
	День X после включения (указать день)				
	Окончание времени исследования (указать дату)				
	Окончание воздействия (указать детали, например алгоритм накопления, период сбора)		Алгоритм накопления	Приемлемый период сбора:	
	Дата добавления к/переключения от воздействия (указать алгоритм)				
	Другое (указать)				

Дополнительные таблицы

Спецификации анализа представлены в отдельной таблице (таблица 4) и включают поля для проверяемой гипотезы и изучаемой совокупности для первичного анализа, а также соответствующие подгруппы, используемые для вторичного анализа в последующих разделах. Здесь можно сообщить о пакетах программного обеспечения, подходящих моделях, типе смешанной коррективы и вклю-

ченных переменных, с указанием некоторых параметров, таких как коэффициент соответствия, формулы для измерений, правила усечения. Эта таблица также включает поля для указания того, как обрабатываются отсутствующие данные в анализе основной группы и подгрупп (например, невключение пациентов с отсутствующим или неизвестным полом).

Таблица 4. Спецификации анализа

Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы.

Укажите исследуемые популяции (определённые в ЗВ), включённые в анализ, оцениваемый исход, используемое программное обеспечение, тип коррективы конфаундинга, методы анализа отсутствующих данных и анализ подгрупп.

	Первичная	Вторичная 1	Вторичная 2
Гипотеза			
Популяция исследования			
Исход			
Программное обеспечение			
Модель			
Метод коррекции конфаундеров (укажите всё применимое и предоставьте детали, где надо)			
Бивариантные			
Мультивариантные			
Подбор пар по индексу соответствия (укажите алгоритм подбора пар, соотношение групп и калипер)			
Взвешивание по индексу соответствия (укажите формулу для расчёта весов, решения об обрезке, усечении)			
Стратификация по индексу соответствия (укажите определения страт)			
Другие (укажите детали)			
Анализ с коррекцией пропущенных данных (отметить всё применимое, предоставить необходимые детали)			
Индикаторы пропусков			
Полные случаи			
Последнее значение переносится вперёд			
Множественная импутация (указать переменные)			
Другие (указать)			
Анализ подгрупп			

Также существует отдельная таблица для анализа чувствительности (таблица 5), в которой исследователи могут указать, какие параметры изменяются, объ-

яснить причину изменений и подробно описать, что исследователи ожидают узнать из этого анализа чувствительности по сравнению с первичным анализом.

Таблица 5. Анализ чувствительности				
Инструкции: Заполните разделы, выделенные цветом				
	Какой параметр варьируется? (Будьте ясны, от каких значений он меняется)	Почему? (Что вы ожидаете узнать?)	Сильные стороны анализа чувствительности по сравнению с первичным?	Слабые стороны анализа чувствительности по сравнению с первичным?
Анализ чувствительности 1				
Анализ чувствительности 2				
Анализ чувствительности 3				

Существуют дополнительные оболочки таблиц исследуемой популяции, в которых (таблицы 6 и 7) представлены результаты с учётом «отсева» — они отражают изменяющуюся информацию по мере применения критериев включения и невключения

к исходным данным. Также имеется таблица расчёта мощности и размера выборки для подсчётов осуществимости исследования, если данная информация актуальна. Точное содержание этой таблицы может варьироваться в зависимости от типа расчёта.

Таблица 5. Таблица «отсева»				
Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы. Показать количество пациентов, оставшихся после применения каждого критерия включения/невключения, последовательно.				
	Препарат А		Препарат В	
	Невключённые пациенты	Оставшиеся пациенты	Невключённые пациенты	Оставшиеся пациенты
	Начали принимать препарат А		Начали принимать препарат В	
	N=		N=	

Таблица 7. Расчёт мощности и размера выборки			
Инструкции: Заполните выделенные цветом разделы. Укажите используемое программное обеспечение, что рассчитывается (например, мощность, размер выборки, обнаруживаемая разница), совокупность и статистические допущения для расчётов. Для каждого допущения параметра укажите первичное допущение и рассматриваемый диапазон. Укажите источники, используемые для выбора предполагаемых параметров совокупности. Расчёты мощности или размера выборки в диапазоне предполагаемых значений параметров могут отображаться в табличной или визуальной форме по мере необходимости. Шаблон содержит допущения для расчёта мощности для сравнения двух пропорций, однако записи для допущений генеральной совокупности и статистических параметров должны быть изменены, чтобы отразить те, которые имеют отношение к расчёту, используемому исследователями. Программное обеспечение: Рассчитать:			
Популяционные допущения	Первичные	Диапазон	Источники, откуда взяты оценки
Статистические параметры			

Помимо прочего, существует глоссарий используемых терминов, помогающий избежать их неправильного толкования (таблица 8).

Таблица 8. Глоссарий	
Термин	Определение
Конфаундер (Confounder)	Переменная, отличная от исследуемого воздействия или исхода, которая 1) связана с воздействием, 2) фактором риска для исхода и 3) не находится в причинно-следственной связи между воздействием и исходом. Вмешивающийся фактор (конфаундер) может искусственно увеличивать или уменьшать степень связи между воздействием и результатом
Ковариаты (Covariates)	Переменные, которые не представляют интереса ни для воздействия, ни для результата, но измеряются для описания популяции или потому, что они могут быть конфаундерами для учёта в анализе
Дата получения данных (Data Extraction Date)	Дата извлечения данных из динамической базы данных здравоохранения
Количество обеспеченных дней (Days Supplied)	Количество дней, обеспеченных препаратом при отпуске по рецепту
Период входа для когорты (Eligible cohort entry period)	Календарный временной интервал, в течение которого определяются даты включения в когорту
Эмпирически определённые ковариаты (Empirically defined covariates)	Ковариаты, которые не заданы исследователем заранее. Выбор этих ковариат основан на применении алгоритмов к данным. Алгоритмы выбора ковариат могут быть настроены по заданным исследователем параметрам
Время наблюдения (Observable Time)	Для данных о страховых выплатах это может относиться к периодам регистрации в медицинских планах и/или планах по лекарственным препаратам. Для баз данных электронных медицинских карт это может относиться к алгоритмам, разработанным для выявления пациентов, чьи медицинские контакты могут быть охвачены системой здравоохранения
Временной промежуток наблюдения (Observable Time Gap)	Максимальное количество дней, допустимое между двумя последовательными наблюдаемыми временными окнами, которые по-прежнему считаются «непрерывно наблюдаемыми»
Окно времени наблюдения (Follow up window)	Интервал, в течение которого появление интересующего исхода в исследуемой популяции будет включено в анализ
Приемлемый период сбора (Grace Window)	Количество дней, добавленных к числу обеспеченных препаратом дней, чтобы учесть некомплаентность или учесть гипотетическое окно риска биологического воздействия. С практической точки зрения это можно определить как количество дополнительных дней, добавленных к концу выданного запаса препарата, чтобы продлить время, которое считается «открытым». Этот приемлемый период сбора может преодолеть разрыв между раздачами, когда выданный запас препарата не покрывает все дни до пополнения
Дата включения (Index Date)	Дата включения субъектов в исследуемую популяцию (дата включения в когорту, дата исхода). Оно определяется на основе событий на лонгитудной временной шкале пациента, другие окна определяются относительно даты включения
Окно оценки (Assessment Window)	Интервал, в течение которого пациент должен иметь доказательства ранее существовавшего состояния (диагноз/процедура/выдача лекарств). Может использоваться для «отмывки» воздействия или исхода, оценки невключения или ковариантной оценки
Предопределённые ковариаты (Predefined Covariates)	Ковариаты, которые предварительно указаны и определены исследователем в протоколе
Основной диагноз (Principal Diagnosis)	Диагноз или состояние, установленные в качестве главной причины госпитализации пациента
Диапазон дат источника (Source Data Range)	Диапазон календарного времени, охватываемый доступным источником данных
Алгоритм накопления (Stockpiling Algorithm)	Алгоритм, определяющий, как обрабатываются ранние пополнения при определении продолжительности последующего наблюдения

Таблица 8. Глоссарий

Термин	Определение
Период исследования (Study Period)	Календарный временной интервал данных, доступных для изучения, включая окна оценки дат до включения и продолжительность наблюдения после включения
Эпизод лечения (Treatment Episode)	Непрерывный период воздействия, определяемый с использованием даты выдачи препарата + количества дней поставки и применения алгоритмов накопления запасов и/или приемлемых периодов сбора
Период «отмывки» (Washout Window)	Минимальное количество дней, в течение которых у пациента не должно быть признаков предшествующего воздействия и/или исхода
Маска (Wildcard)	Символ, используемый для представления любой одиночной буквенно-цифровой цифры в кодовых алгоритмах. Например, 410.*1, где * — маска.

Таблицы-шаблоны всегда должны сопровождаться приложениями, содержащими конкретные списки клинических кодов (например, Международная классификация болезней — клиническая модификация, 10-я редакция), используемые для определения критериев включения в исследование или воздействия, включения или невключения, вмешивающихся факторов. Результаты должны быть структурированы, для простоты чтения, записи и обработки информации с помощью автоматизированных компьютерных алгоритмов.

Эти таблицы также могут сопровождаться, при необходимости, дополнительными приложениями, в которых подробно описаны решения, принятые в процессе преобразования исходных данных в общую модель, и предоставляют дополнительную информацию о связях данных или других этапах обработки данных, а также о приложениях, которые предоставляют ссылки на код, используемый для создания и анализа исследуемой совокупности.

Что удалось достичь благодаря STaRT-RWE

- Данный шаблон предоставляет структурированный способ сообщить о сложном дизайне исследования и вариантах анализа.
- Сообщает базовую информацию о методологии исследования, тем самым улучшает понимание в отношении решений, касаемых проведения исследования.
- Используя табличный и визуальный форматы, сводит к минимуму вероятность неправильного толкования данных.
- Устанавливает четкие требования к обмену информацией о методах RWE.
- Помогает исследовательским группам быть всесторонними и последовательными при планировании и сообщении важных деталей предполагаемых научных решений.
- Облегчает интерпретацию результатов исследования (рецензенты получают информацию о том, как были получены результаты и какие

стратегии были использованы для того, чтобы избежать потенциальных ошибок).

- Шаблон служит направляющим инструментом для разработки и проведения воспроизводимых исследований RWE.
- Шаблон предназначен для помощи в разработке, проведении и обзоре исследования таким образом, чтобы повысить ценность исследования для исследователей, спонсоров и рецензентов.

Обсуждение ограничений шаблона STaRT-RWE [13]

Шаблон STaRT-RWE имеет несколько ограничений.

Во-первых, несмотря на гибкость шаблона, структура таблиц может оказаться неудобной для некоторых типов исследования.

Во-вторых, использование шаблона в отношении обеспечения ясности научных решений не гарантирует, что эти решения приведут к беспристрастным выводам. Тем не менее правильная интерпретация результатов исследования будет значительно легче, если рецензенты увидят недвусмысленную информацию о том, как были получены эти результаты и какие стратегии были использованы для устранения потенциальных ошибок.

В-третьих, шаблон фокусируется в первую очередь на решениях по реализации исследования.

Некоторые заинтересованные стороны упомянули о создании различными организациями разрозненных и нескоординированных сайтов для регистрации и хранения протоколов. Тем самым отсутствие централизованного сайта или процесса, предназначенного для размещения протоколов RWE, было расценено как проблема.

Другие выразили озабоченность по поводу того, что шаблон слишком сфокусирован на когортный дизайн или слишком ориентирован на США. Было принято решение разработать библиотеку примеров STaRT-RWE, содержащую общие варианты исполь-

зования, включающие различные планы исследований, источники данных и более сложные алгоритмы, чтобы определить ключевые параметры исследования для демонстрации удобства использования.

Вывод

STaRT-RWE предназначен для уменьшения неправильного толкования и создания чётких ожиданий в отношении информирования о том, как гене-

рируется RWE, — ожиданий относительно того, какой дизайн исследования и детали анализа следует сообщать, а также как и где эта информация должна появляться. Наличие базового уровня информации о методологии исследования даёт больше ясности в отношении решений о проведении исследования. Эта информация повысит способность лиц, принимающих решения в области здравоохранения, эффективно оценивать достоверность исследования RWE.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов.

Плавинский С.Л., Барина А.Н. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование: статья подготовлена без финансовой поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плавинский Святослав Леонидович — д. м. н., профессор кафедры педагогики, философии и права ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

 <http://orcid.org/0000-0001-9159-6177>

Барина Анна Николаевна — д. м. н., профессор кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: anna_n_barinova@mail.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-8180-9340>

Литература/References

1. Колбин А. С. и соавт. Исследования реальной клинической практики. — М.: Издательство ОКИ: БукиВеди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. — <https://izdat-ok.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki>.
2. Sun X, Tan J, Tang L, Guo JJ, Li X. Real world evidence: experience and lessons from China. *BMJ* 2018;360:j5262. doi: 10.1136/bmj.j5262
3. Charter R, Yeung A, Smith M, et al. The assessment of value for medical devices: using real world evidence (RWE) to quantify unmet needs in diabetes management. *Value Health* 2016;19:A703. doi: 10.1016/j.jval.2016.09.2046
4. Li G, Sajobi TT, Menon BK, et al. 2016 Symposium on Registry-Based Randomized Controlled Trials in Calgary Registry-based randomized controlled trials—what are the advantages, challenges, and areas for future research? *J Clin Epidemiol* 2016;80:16–24. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.003
5. US Food and Drug Administration. FDA's Sentinel Initiative. 2016.
6. Garrison LP, Jr, 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. *Val-*

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of authors.

Plavinskij SL, Barinova AN — text writing; editing; final approval of the manuscript.

Funding: The article was prepared without financial support.

ABOUT THE AUTHORS

Plavinskij Sviatoslav L. — MD, PhD, DSc, professor of the Department of Teaching, Philosophy and Law North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

 <http://orcid.org/0000-0001-9159-6177>

Barinova Anna N. — MD, PhD, DSc, professor of the Department of public health and health administration. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

e-mail: anna_n_barinova@mail.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-8180-9340>

- ue Health* 2007;10:326–35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x
7. Ko CY, Hall BL, Hart AJ, Cohen ME, Hoyt DB. The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: achieving better and safer surgery. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2015;41:199–204. doi: 10.1016/S1553-7250(15)41026-8
 8. US Food and Drug Administration. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: guidance for industry and food and drug administration staff. 31 August, 2017.
 9. Makady A, Ham RT, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W, GetReal Workpackage 1 Policies for use of real-world data in health technology assessment (HTA): a comparative study of six HTA agencies. *Value Health* 2017;20:520–32. doi: 10.1016/j.jval.2016.12.003
 10. Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Serv Res* 2016;16:299. doi: 10.1186/s12913-016-1562-8
 11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 17 marta 2022 g. N 36 “O vnesenii izmenenij v Pravila registracii i ekspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya” (In Russ.)].
 12. Wang SV, Verpillat P, Rassen JA, Patrick A, Garry EM, Bartels DB. Transparency and reproducibility of observational cohort studies using large healthcare databases. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:325–32. doi: 10.1002/cpt.329
 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*. Jan 12 2021;372:m4856. doi: 10.1136/bmj.m4856 464
 14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH reflection paper: strategic approach to international harmonization of technical scientific requirements for pharmacoepidemiological studies submitted to regulatory agencies to advance more effective utilization of real-world data 2019. [myRWD](#)

Резолюция по результатам работы III ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения»

Колбин А. С. 

От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации

Аннотация

29 сентября 2022 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 III ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения». Тема конференции объединила ведущих российских и мировых специалистов в области RWD/RWE.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; RWD; RWE; резолюция

Для цитирования:

Колбин А. С. Резолюция по результатам работы III ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения» // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;3(2):35-41. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-20>.

Поступила: 03 ноября 2022 г. **Одобрена:** 10 ноября 2022 г. **Опубликована:** 19 ноября 2022 г.

Resolution based on the results of the III annual scientific and practical conference «Real clinical practice in a changing world. Challenges and Solutions»

Kolbin A. S. 

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

Abstract

On September 29, 2022, the Association of Specialists in Health Technology Assessment, the Association of Clinical Pharmacologists, the St. Petersburg branch of the International Society for Pharmacoeconomic Research and Scientific Analysis (ISPOR) organized and held the III annual scientific and practical conference with international participation «Real clinical practice in a changing world. Challenges and Solutions». The topic of the conference brought together leading Russian and world experts in the field of RWD/RWE.

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

For citation:

Kolbin AS. On behalf of the RWD/RWE Working Group in Russian Federation. Resolution based on the results of the III annual scientific and practical conference with international participation «Real clinical practice in a changing world. Challenges and Solutions». *Real-World Data & Evidence*. 2022;3(2):35-41. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-20>.

Received: November 03, 2022. **Accepted:** November 10, 2022. **Published:** November 19, 2022.

Введение

29 сентября 2022 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 III ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Ре-

альная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения».

Тема конференции объединила ведущих специалистов в области RWD/RWE. В рамках Пленарного заседания с приветствием участникам конференции выступили: главный клинический фармаколог, академик Петров В.И.; заместитель министра здравоохранения России Глаголев С.В.;

президент Союза педиатров России, академик Намазова-Баранова Л.С.; генеральный директор ФГБУ «Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Омеляновский В.В.; исполнительный директор ассоциации Инфарма Кукава В.В.; председатель совета директоров Aston Health Артёмов А.В.

Модератором Пленарного заседания выступил Колбин А.С. (СПБГМУ им. акад. И.П. Павлова).

В рамках семи симпозиумов выступили ведущие российские и международные эксперты в области RWD/RWE: Иванов А.В. (Aston Health), Ниязов Р.Р. (Центр научного консультирования), Костюк А.В. (Национальный научный центр развития здравоохранения Минздрава Казахстана), Борзова М.А. (Адвокатское бюро «Трубор»), Козлов Р.С. (СГМУ, центр ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности), Андреяшкина И.И. (ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова), Журавлева М.В. (ПМГМУ им. И.М. Сеченова), Зырянов С.К. (Российский Университет Дружбы Народов), Плавинский С.Л. (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), Орлова К.В. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), Гусев А.В. (Webiomed), Гетьман М.А. (Энролли.ру), Вербицкая Е.В. (Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана), Солодовников А.Г. (Statandocs), Галимов Т.И. (Data Management 365), Гаврилов Д.В. (Российское кар-

диологическое общество), Кравчук А.М. (Евразийская экономическая комиссия), Логиновская О.А. (Флекс Базы Данных), Романов Б.К. (РНИМУ имени Н.И. Пирогова), Скрипкин А.Ю. («Р-Фарм»), Мусина Н.З. (РМАНПО), Недогода С.В. (ВолГМУ), Вознюк И.А. (НИИ СП им. И.И. Джанелидзе), Курьлев А.А. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова), Фролов М.Ю. (ВолГМУ), Ионова Т.И. (Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ), Хохлов А.Л. (ЯГМУ), Сычев Д.А. (РМАНПО).

Модераторами симпозиумов были: Кукава В.В. (исполнительный директор ассоциации Инфарма), Максимкина Е.А. (Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан), Самсонов М.Ю. («Р-Фарм»), Калининко В.В. (ФГБУ ЦЭКММП Минздрава России), Горелов К.В. (Росздравнадзор), Артёмов А.В. (Aston Health), Жулев Ю.А. (Всероссийское общество гематофилии).

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

Всего в конференции было заслушано 28 докладов.

Предлагаем Вам Резолюцию конференции.

РЕЗОЛЮЦИЯ

По результатам работы III ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения, сегодня и завтра», которая состоялась 29 сентября 2022 года.

В тексте использовано сокращение — реальная клиническая практика (РКП).

Участники конференции отметили позитивные сдвиги, которые произошли за период после проведения предыдущей конференции, а именно введение Решением Совета ЕЭК №78 (ред. от 17.03.2022 г.) «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» определений данных и доказательств РКП:

- данные РКП — данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников;
- доказательства, полученные на основе данных РКП, — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных РКП.

Также, в рамках рабочей группы ЕАЭС, группой экспертов разработана «Концепция развития подходов к сбору, анализу и использованию данных РКП в государствах-членах Евразийского экономического союза», направленная на обеспечение устойчивого развития подходов к сбору, анализу и использованию данных и доказательств РКП для поддержки принятия регуляторных решений в ЕАЭС (*прим. Проект Концепции в настоящее время проходит этапы согласования*).

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

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

В нормативно-правовом регулировании в России на национальном уровне:

1. Отсутствие на законодательном уровне ряда базовых терминов «реальная клиническая практика», «исследования реальной клинической практи-

ки», а также норм, регулирующих процедуры сбора и анализа данных РКП, в том числе проработанных подходов к обеспечению качества получаемых данных и репрезентативности конечных выводов на основе собранных данных.

2. Отсутствие проработанных регуляторных подходов в отношении внедрения данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, и их использования совместно с результатами клинических исследований в рамках научного обоснования при обновлении данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

3. Отсутствие инструментов, позволяющих сопоставлять данные о конкретном лекарственном препарате с данными пациента, поскольку источники данных, в которых собирается (или из которых можно получить информацию) информация о пациентах не взаимодействуют с системами мониторинга.

4. Конфиденциальность информации остаётся наиболее острым вопросом, вызывающим дискуссии среди экспертного сообщества, а также этические аспекты проведения исследований.

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

1. Отсутствие нормативно-правовых конструкций использования данных РКП, что не позволяет широко использовать данные при принятии решений при оценке технологий здравоохранения.

2. Согласно Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части шкалы оценки достоверности и убедительности доказательств, предоставление результатов исследований РКП приводит к получению более низкого балла, чем при отсутствии таковых.

3. В рамках процедуры комплексной оценки лекарственных препаратов не предусмотрена возможность предоставления результатов исследований РКП как полноценных (отдельных) клинических данных без потери возможности получить проходной балл по качеству доказательств, кроме случая орфанных препаратов. При этом в рамках заседаний комиссии по ЖНВЛП по ряду лекарственных препаратов часто возникает вопрос о необходимости предоставления данных о РКП применения лекарственного препарата на территории России. Кроме того, текущая процедура комплексной оценки не позволяет получить дополнительную информацию об эффективности инновационных препа-

ратов, в случае ограниченной базы клинических исследований, или востребованных лекарственных препаратов, доступ пациентов к которым необходимо обеспечить как можно быстрее (кандидаты на ускоренную или условную регистрацию).

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

1. Отсутствует механизм учёта результатов исследований РКП при разработке/обновлении клинических рекомендаций

2. Нет специальных норм, позволяющих использовать данные РКП, содержащиеся в информационных системах в сфере здравоохранения, профессиональными некоммерческими организациями при разработке/пересмотре клинических рекомендаций.

3. Нет специальных норм для обработки данной информации при создании систем поддержки принятия врачебных решений (в том числе, с применением технологий искусственного интеллекта) и обеспечения доступа к данной информации для медицинских специалистов, исследователей и разработчиков в сфере искусственного интеллекта.

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

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

В использовании РКП при внедрении информационных систем в качестве источника данных РКП в России на национальном уровне:

1. Низкое качество данных, собираемых медицинскими информационными системами медицинских организаций и их несовместимый формат не позволяют системно обрабатывать и использовать данные РКП при принятии решений в системе здравоохранения.

2. Отсутствует нормативно-правовое регулирование, позволяющее безопасно собирать и анализировать обезличенные данные из информационных систем в сфере здравоохранения, что замедляет исследования, разработки и в итоге доступность данных РКП.

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

1. Федеральный регистр объединяет данные по отдельным категориям пациентов (перечневые нозологии и лица, имеющие право на получение государственной социальной помощи).

2. Отсутствие единого регистра пациентов, получающих медицинскую помощь в рамках государственной системы здравоохранения, т.е. регистр, который бы объединял все регистры.

3. Отмечается необходимость корректировки нормативно-правового регулирования в области обработки персональных данных

В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС:

1. Не формализованы методологические подходы к получению достоверных клинических доказательств на основе соответствующих данных реальной клинической практики, вопросы доступа к данным реальной клинической практики не урегулированы.

2. Использование данных реальной клинической практики существенно ограничено отсутствием проработанных подходов в действующем законодательстве государств-членов ЕАЭС, отсутствуют регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных/приемлемости источников данных реальной клинической практики.

3. Отсутствуют разработанные на уровне нормативных актов ЕАЭС детализированные подходы к сбору и использованию данных реальной клинической практики для целей внесения изменений в регистрационное досье, например в части внесения нового показания к применению лекарственного средства или расширения групп пациентов, для которых возможно применение, включая оценку того, являются ли предоставленные данные релевантными и надёжными для заявленных целей.

4. Сохраняются проблемы стандартизации данных. Эти проблемы включают, но не ограничиваются: (1) разнообразие источников данных реальной клинической практики и их несовместимые форматы; (2) различия в исходных данных, собранных на разных уровнях с использованием различных стандартов, терминологии и форматов обмена для представления одних и тех же или аналогичных элементов данных; (3) широкий спектр методов и алгоритмов, используемых для создания наборов данных, предназначенных для формирования агрегированных данных.

II. В ходе проведения конференции были предложены следующие решения для внедрения РКП.**В нормативно-правовом регулировании в России на национальном уровне необходимы:**

1. Внесение изменений в Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: дополнить ст. 4 определениями «реальная клиническая практика», «данные реальной клинической практики», «исследования реальной клинической практики», «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» (терминология требует гармонизации с учётом Решения Совета ЕЭК № 78 (ред. от 17.03.2022) «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»).

2. Разработка наднациональных нормативно-правовых актов о порядке сбора, обработки и анализа данных РКП. Закрепление требований к методам сбора и анализа данных РКП для дальнейшей оценки их целостности, корректности, прозрачности, качества; закрепление требований к методам работы с возможными ошибками данных; закрепление требований к источникам информации, которые могут использоваться для целей проведения исследований в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС.

3. Данные РКП и/или доказательства, полученные на основе анализа данных РКП, и их использование совместно с результатами клинических исследований должны в будущем (в среднесрочной или долгосрочной перспективе) получить возможность стать научным обоснованием для принятия регуляторных решений при внесении изменений в инструкции по медицинскому применению в отношении безопасности и эффективности ранее зарегистрированных лекарственных препаратов или решений о приостановлении применения лекарственного препарата, о включении/исключении из ограничительных перечней, а также подтверждать валидность результатов клинического исследования для принятия регуляторных решений.

4. Внесение изменений в Постановление Правительства РФ от 28.11.2013 № 1086 «Об утверждении Правил формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями»: дополнить п. 5 формулировкой следующего содержания: «результатов применения ЛП для медицинского применения в реальной клинической практике» после утверждения необходимых актов ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики.

5. Создание комплекса национальных стандартов, требований и этических принципов сбора, хранения и обработки данных реальной клинической практики.

6. Необходимость поддержки национального регистра наблюдательных и иных исследований как публичного источника данных РКП.

7. Создание органа (комитета), контролирующего качество методик и инструментов для сбора и обработки данных реальной клинической практики.

8. Внести в статью 2 Закона №152-ФЗ определение термина «обезличенные персональные данные». Возможный подход: обезличенные персональные данные — совокупность структурированных и неструктурированных обезличенных (в том числе, посредством анонимизации и псевдонимизации) персональных данных больших объёмов, для которых характерна высокая скорость изменчивости, которые подвергаются автоматической обработке с использованием компьютерных алгоритмов с целью выявления определённых корреляций, тенденций и закономерностей.

9. Ввести в пункт 2 статьи 3 Закона №152-ФЗ прямое исключение, указывающее, что не является оператором персональных данных лицо, которому передаются обезличенные персональные данные, касающиеся состояния здоровья, в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.

10. В пункте 9.1 части 1 статьи 6 Закона №152-ФЗ указать, что не требуется согласие субъекта на обработку обезличенных персональных данных в научных и/или медицинских целях, связанных с созданием систем поддержки принятия врачебных решений.

11. В пункте 9.1 части 1 статьи 6 Закона №152-ФЗ указать, что не требуется согласие субъекта на обработку обезличенных персональных данных в научных и/или медицинских целях, связанных с созданием систем поддержки принятия врачебных решений.

12. Необходимо также проработать возможность внесения корреспондирующих изменений в Закон №323-ФЗ.

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

1. Внесение изменений в п. 55 ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» «... анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, в том числе на основе данных реальной клинической практики».

2. Внесение изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 №871, в части учёта доказательств реальной клинической

практики при проведении комплексной оценки лекарственных препаратов. В качестве базового варианта предлагается введение в шкалу оценки достоверности и убедительности доказательств дизайнов исследований РКП с присуждением им баллов, достаточных для набора порогового значения (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

3. Внесение изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 №871, в части обеспечения возможности включения в перечни при условии заключения соглашений о разделении рисков/условного возмещения (со сбором данных и доказательств РКП) (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

В использовании результатов исследований РКП при разработке клинических рекомендаций в России на национальном уровне:

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

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

1. Совершенствование антимонопольного законодательства для исключения рисков необоснованного применения существующих норм к инновационным моделям лекарственного обеспечения.

2. Внедрение механизма учёта данных РКП при анализе информации о клинической эффективности лекарственного препарата для осуществления государственных закупок по инновационным моделям (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

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

При получении данных РКП при эксплуатации информационных систем в сфере здравоохранения в России на национальном уровне необходимы:

1. Внедрение обеспечительных мер по контролю качества данных, собираемых/вводимых в рамках информационных систем в сфере здравоохранения, включая медицинские информационные системы.

2. Разработка комплекса национальных стандартов и единой нормативно-справочной информации для кодирования медицинских записей с целью обеспечения совместимости и повышения интероперабельности данных реальной клинической практики, собираемых из медицинских информационных систем.

3. Создание и использования национального регистра наблюдательных и иных исследований, который позволит публиковать данные об исследованиях и их результатах с целью повышения уровня доступности данных реальной клинической практики.

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

1. Пересмотр подходов к ведению регистров в целях повышения качества и доступности источников достоверной научной информации о популяции больных, о назначаемой и применяемой терапии, об исходах лечения и т. д.

2. Разработка и внедрение единого регистра по всем нозологиям, включая порядок межведомственного взаимодействия с целью ведения и обработки данных такого регистра, а также возможность предоставления ограниченного доступа для формирования данных РКП со стороны медицинского и научного сообщества.

3. Установка обязательности использования регистров в клинической практике, а также в рамках оценки технологий в здравоохранении.

4. В соответствии с утверждённым постановлением Правительства РФ «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения», устанавливающей порядок сбора, хранения и доступа к данным реальной клинической практики на основании информационных систем в сфере здравоохранения, процедуры и сроков предоставления соответствующей информации. Целесообразно предусмотреть организацию системы доступа к данным РКП (а не к отдельным его подсистемам) медицинским специалистам, экспертам, учёным, негосударственным и коммерческим компаниям (ИТ-сектору, фармацевтической индустрии, производителям медицинского и диагностического оборудования) путём проработки отдельного механизма, предоставляющего такой доступ, и обеспечивающего эффективную защиту персональных данных.

В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС необходимо:

1. Стандартизировать подходы в отношении внедрения данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, и их использования совместно с результатами клинических исследований для научного обоснования и принятия соответствующих регуляторных решений.

2. Разработать и унифицировать подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, в том числе для целей:

α. разработать единый регистр исследований РКП в странах ЕАЭС, возможно на площадке уже используемых национальных регистров.

3. Необходимо содействие в ускорении принятия международных требований правил надлежащей клинической практики ICH GCP E6. Приняты — 79 решение соответствует ICH GCP E6 R1. Изменения соответствующие версии R2 на рассмотрении.

4. Необходимо разработать регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных/приемлемости источников РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа РКП.

5. Необходимо разработать специальные подходы в отношении использования данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, при проведении пострегистрационных клинических исследований и/или при организации фармаконадзора.

Рекомендации для пациентских сообществ:

1. Принимать непосредственное участие в разработке рекомендаций относительно новых и эффективных методов сбора доказательств из РКП.

В организации межведомственного и экспертного взаимодействия необходимо:

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

Эксперты, выступившие в рамках конференции; Ассоциация специалистов в области оценки

технологии здравоохранения; Ассоциация клинических фармакологов; Санкт-Петербургским подразделением международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа (ISPOR).

Москва, 29.09.2022 г.

