

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2022 №2 (4)





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
д. м. н., проф., акад. НАН РК, 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-Ok.ru
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка сайта
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 31.12.2022.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 23.11.2021 г.,
номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 - 82354.
ISSN 2782-3784 (Online)
Авторские материалы не обязательно отражают точку
зрения редакции. Редакция не несёт ответственности
за достоверность информации, содержащейся в реклам-
ных материалах.

САЙТЫ

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

ЖУРНАЛЫ

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

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-Ok.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реальная клиническая практика при оценке технологий здравоохранения: состояние на 2022 год
Курылев А. А., Журавков А. А., Колбин А. С. 1

МЕТОДОЛОГИЯ

Оценка качества данных реальной клинической практики
Боровская В. Г., Гомон Ю. М. 10

HARPER — шаблон протокола по исследованиям реальной клинической практики для оценки эффективности лечения

Мухина С. М., Баранова М. И., Балькина Ю. Е. 17

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

DARWIN EU® — электронная платформа для сбора и анализа данных здравоохранения в Европейском союзе

Радаева К. С., Вербицкая Е. В. 26

Руководство NICE по работе с данными из реальной клинической практики

Мотринчук А. Ш., Касимова А. Р., Новодережкина Е. А. 34

CONTENTS

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Real-world clinical practice in health technology assessment: state of the art for 2022

Kurylev AA, Zhuravkov AA, Kolbin AS 1

METHODOLOGY

Quality assessment of real-world data

Borovskaya VG, Gomon YM 10

HARPER — protocol template for real-world trials for evaluating treatment efficacy

Mukhina SM, Baranova MI, Balykina YuE 17

INTERNATIONAL EXPERIENCE

DARWIN EU® is an electronic platform for the collection and analysis of health data in the European Union

Radaeva KS, Verbitskaya EV 26

NICE guidance to working with real-world data

Motrinchuk AS, Kasimova AR, Novoderezhkina EA 34

Реальная клиническая практика при оценке технологий здравоохранения: состояние на 2022 год

Курылёв А. А. ^{1,2}, Журавков А. А. ^{1,3}, Колбин А. С. ^{1,4}

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

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

³ – ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ – Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Данные исследований реальной клинической практики применяют при регистрации лекарственных средств, при изучении сравнительной эффективности и безопасности, для изменения инструкций по медицинскому применению, формированию клинических рекомендаций. Ещё одним вариантом применения исследований RWD/RWE является оценка технологий здравоохранения. Несмотря на совершенно ясную необходимость в качественных рекомендациях по проведению исследований реальной клинической практики, опубликованные на сегодняшний день руководства не содержат подробных инструкций и носят рекомендательный характер.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики; оценка технологий здравоохранения; инструкция по медицинскому применению; исследования сравнительной эффективности; возмещение затрат; FDA; NICE; IQWiG

Для цитирования:

Курылёв А. А., Журавков А. А., Колбин А. С. Реальная клиническая практика при оценке технологий здравоохранения: состояние на 2022 год. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):1-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-21>

Поступила: 16 ноября 2022 г. **Одобрена:** 24 ноября 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Real-world clinical practice in health technology assessment: state of the art for 2022

Kurylev A. A. ^{1,2}, Zhuravkov A. A. ^{1,3}, Kolbin A. S. ^{1,4}

¹ – First St. Petersburg State Medical University, named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

² – Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov», St. Petersburg, Russian Federation

³ – St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russian Federation

⁴ – St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The real-world data are used in drug authorization procedures, comparative efficacy and safety research, to make changes in the Summary of Product Characteristics, clinical recommendations. One more aspect where RWD/RWE can be used is the health technology assessment. Although there is a clear need for high-quality recommendations regarding RWE studies, published today documents do not contain clear instructions.

Keywords: real-world data studies; health technology assessment; summary of product characteristics; comparative efficacy research; reimbursement; FDA; NICE; IQWiG

For citation:

Kurylev A.A., Zhuravkov A.A., Kolbin A.S. Real-world clinical practice in health technology assessment: state of the art for 2022. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):1-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-21>

Received: November 16, 2022. **Accepted:** November 24, 2022. **Published:** December 25, 2022.

Введение

С момента первого упоминания в научной литературе термина RWD (*англ.* real-world data; данные реальной клинической практики) в 1991 году [1], количество публикаций на эту тему демонстрирует экспоненциальный рост. Высокую заинтересованность медицинского сообщества, пациентов и регуляторных органов по всему миру в исследованиях, основанных на данных реальной клинической практики, можно объяснить следующими причинами:

- во-первых, увеличение количества инноваций ведёт к росту потребности в новых доказательствах;
- во-вторых, классический инструмент в виде предрегистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ), из-за сложности, длительности, дороговизны, а нередко и просто невозможности проведения [2], не может обеспечить эту потребность;
- в-третьих, повсеместная цифровизация, рост количества собираемой медицинской информации из реальной практики делает данные реальной клинической практики очень привлекательными для анализа и получения доказательств.

Сам термин RWD и связанный с ним RWE (*англ.* real-world evidence; доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики) к настоящему моменту получили свои определения у регулирующих органов по всему миру [3]. Не остались в стороне и страны, входящие в Евразийский экономический союз (ЕАЭС), для которых термины RWD (данные реальной клинической практики) и RWE (доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики) получили правовой статус в рамках Решения Совета ЕЭК в марте 2022 года [4]. Однако в Российской Федерации определение пока не закреплено на законодательном уровне.

К 2022 году практическое применение RWD и RWE весьма многообразно: от выявления разницы между **действенностью** (*англ.* efficacy) и **эффективностью** (*англ.* effectiveness), преодоления «**разрыва между действенностью и эффективностью**» (*англ.* efficacy-effectiveness gap; EEG), изучения пострегистрационной эффективности и безопасности, изменения инструкций по медицинскому применению, формирования клинических рекомендаций до регистрации лекарственных препаратов на основании гибридных исследований (прагматических клинических исследований; больших упрощённых рандомизированных исследований; исследований с внешним контролем; долгосрочных исследований с RWD) [5].

Одним из не менее важных вариантов использования RWE является применение этих данных в рамках **возмещения затрат** (*англ.* reimbursement; реимбёрсмент) — готовности системы здравоохранения возместить полный или частичный объём прямых медицинских затрат пациента на медицинские технологии (лекарства). Необходимыми составляющими реимбёрсмента являются: ограничительные списки; медицинское страхование; переговоры о цене с поставщиком или держателем регистрационного удостоверения, на основании которых возможно формирование инновационных моделей лекарственного обеспечения; оценка технологий здравоохранения и фармакоэкономика [6].

Оценка технологий здравоохранения

Фактически любое медицинское вмешательство, будь то хирургическая операция или лекарственное средство, является медицинской технологией. Идеология **оценки технологий здравоохранения** (*англ.* health technology assessment; ОТЗ) предлагает систематическую, всестороннюю оценку последствий применения медицинской технологии в конкретной системе здравоохранения. Результат такого подхода важен для конечного пользователя системы здравоохранения, то есть для пациента. Именно ОТЗ даёт лучшее понимание экономической целесообразности медицинского вмешательства, отвечает на вопросы рационального финансирования, благодаря чему формируются ограничительные списки лекарств, решаются вопросы о возмещении затрат и создаётся обоснование для введения инноваций в клиническую практику. В Российской Федерации используют термин «**комплексная оценка лекарственного препарата**» — оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов [7].

Несмотря на различия в организации и функционировании систем здравоохранения разных стран, агентства по оценке технологий здравоохранения стремятся к объединению своих усилий

по совершенствованию методологических принципов и инструментов, для повышения их качества и надёжности, а также стандартизации используемых инструментов, что в полной мере касается и RWD/RWE. В то же время в научном сообществе активно ведутся дискуссии по поводу качества и предвзятости таких данных и методологий для нивелирования их недостатков. В ответ на это некоторые мировые регуляторные агентства представили свои руководства по RWD/RWE [8].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA)

FDA давно заинтересовано в прозрачности проведения и понимания исследований реальной клинической практики. Ещё в 2016 году в так называемом Законе о лечении в XXI веке (*англ.* The 21st Century Cures Act) были озвучены требования в отношении использования доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, а также даны определения для RWD и RWE. Далее в 2018 году была предложена Рамочная программа по совокупности доказательств в реальной клинической практике (*англ.* Framework for FDA's Real-World Evidence Program), суть которой заключалась в привлечении заинтересованных лиц к использованию данных реальной клинической практики для формирования совокупности доказательств в поддержку нормативных решений FDA [9].

В сентябре 2021 г. был опубликован проект по оценке электронных медицинских карт для поддержки принятия нормативных решений [10], в котором обсуждается применимость правил FDA по заявкам на исследования новых лекарственных средств к различным планам клинических исследований, в которых используются RWD, разъясняется позиция агентства в отношении клинических исследований с использованием RWD, представленных в FDA в поддержку регулирующего решения относительно эффективности и безопасности лекарственного средства. Основное внимание уделяется дизайну клинических исследований, которые не являются интервенционными.

Последний же проект руководства, касающегося RWD/RWE, был опубликован в декабре 2021 года [11]. Основываясь на предыдущих документах, он описывает ожидания в отношении прозрачности выбора источников данных, дизайна и проведения исследования. В проекте руководства излагаются некоторые ключевые соображения по интеграции RWD в процессы утверждения таким образом, что-

бы это соответствовало ожиданиям FDA в отношении поведения спонсора и исследователя. К ним относятся:

- прозрачность в отношении источников данных, параметров для отбора данных и обоснования включения или исключения потенциальных источников данных, а также раскрытие любых различий в характеристиках пациентов исходной популяции и исследуемой популяции (подгруппы исходной популяции, подлежащей анализу), которые потенциально могут повлиять на результаты исследования;
- требование размещения протокола на ресурсе ClinicalTrials.gov;
- ясность в отношении того, как данные будут анализироваться в соответствии с протоколом;
- документирование всех анализов с тем, чтобы набор данных, используемый в окончательном анализе, и методы анализа соответствовали исходному вопросу исследования и не способствовали искажениям выводов или результатов;
- поддержание целостности данных;
- гарантия того, чтобы условия доступа спонсора к RWD позволяли представлять в FDA данные на уровне пациента для любого RWD.

Таким образом, агентство изложило свои ожидания относительно того, как должны проводиться исследования с использованием RWD. Можно отметить в целом как позитивный настрой FDA в отношении исследований реальной клинической практики, так и прогресс в разработке и уточнении руководств для проведения таких исследований.

Национальный институт здравоохранения и качества Министерства здравоохранения и социального обеспечения Великобритании (National Institute for Clinical Excellence; NICE)

В своей недавно объявленной пятилетней стратегии NICE изложил, как он планирует использовать исследования реальной клинической практики для устранения пробелов в знаниях и расширения доступа к инновациям для пациентов. Как отмечают многие исследователи, руководство NICE является наиболее подробным руководством для исследований RWD/RWE на сегодняшний день и пытается заполнить многочисленные пробелы в предыдущих рекомендациях по созданию доказательств на основе данных реальной клинической практики [12]. Ключевые моменты приведены в таблице.

Таблица. Краткое изложение ключевых соображений при планировании, проведении и представлении отчётов об исследованиях данных реальной клинической практики

Этап формирования доказательств	Основные соображения
Планирование	- Чётко определите вопрос исследования, включая, по мере необходимости, определения критериев приемлемости для популяции, вмешательств и исходов. - Спланируйте исследование заранее и сделайте протоколы общедоступными (включая план анализа данных). - Выбирайте данные, которые имеют валидный источник, обладают достаточным качеством и актуальны на момент решения вопроса о проведении исследования. - Планируя сбор первичных данных, подумайте о том, как реализовать этот сбор, ориентированный на пациента, при этом минимизировать нагрузку на пациентов и медицинских работников. - Используйте данные в соответствии с местным законодательством, требованиями контролирующих органов
Проведение	- Используйте дизайн исследования и статистические методы, соответствующие вопросу исследования, с учётом ключевых рисков предвзятости. - Используйте анализ чувствительности и/или систематической ошибки для оценки устойчивости исследований к ключевым рискам систематической ошибки и неопределённости при обработке. - Создавайте и внедряйте стандарты и протоколы обеспечения качества для обеспечения целостности и качества исследования
Отчётность	- Достаточно подробно описывайте дизайн исследования и методы анализа, чтобы независимые исследователи могли полностью понять, что было сделано и почему, критически оценить исследование и воспроизвести его. - Отчётность должна охватывать: - происхождение, качество и актуальность данных; - отсев пациентов от исходных данных до окончательных анализов; - характеристики пациентов (включая недостающие данные) и детали последующего наблюдения в целом и по ключевым группам населения; - результаты для всех запланированных и проведённых анализов (с чётким указанием любых анализов, которые не были запланированы заранее); - оценку риска предвзятости и обобщения для целевой группы населения; - ограничения исследования и интерпретацию того, что означают результаты

Институт качества и эффективности в здравоохранении Германии (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IQWiG)

В 2020 году IQWiG опубликовал критерии использования данных реальной клинической практики при оценке пользы лекарственных средств [13]. В кратком отчёте агентство дало производителям и операторам реестров конкретные рекомендации по сбору и анализу RWD. В целом, основные положения данного отчёта имеют много общего с рекомендациями других агентств, при этом делая фокус на сравнительные исследования с использованием данных реальной клинической практики.

Этим же агентством в апреле 2022 года был выпущен пресс-релиз, в котором отмечают, что, несмотря на положительную реакцию научного сообщества в ответ на выпущенные рекомендации, производители и исследователи далеко не всегда правильно интерпретируют требования к использованию данных реальной клинической практики [14]. В пример приводятся четыре недавних исследования в отношении таких препаратов, как: амивантаб, ниволумаб, достарлимаб и ланаде-

лумаб. Так, в исследовании, сравнивающем монотерапию амивантабом, для лечения немелкоклеточного рака лёгкого, со стандартным лечением, производитель использовал информацию из двух реестров, которые, однако, содержали существенные пробелы в данных по важным характеристикам пациентов, и что немаловажно, производитель, зная эти недостатки, никак на них не среагировал. Что касается ниволумаба, то в процессе исследования использовались данные по пациентам, сильно отличающимся по территориальному фактору (США и Германия) и критериям включения, и, как и в случае с предыдущим препаратом, производитель знал об имеющихся недостатках. В двух других исследованиях также были проблемы, на которые IQWiG обращал внимание в своих рекомендациях, но которые были проигнорированы исследователями [14].

Обсуждение

В настоящее время в рамках программы возмещения затрат (реимбёрсмент) чаще всего обсуждают применение RWD при формировании инновационных моделей лекарственного обеспечения, оцен-

ке технологий здравоохранения и фармакоэкономики. Несмотря на заинтересованность медицинского сообщества, пациентских организаций и пристальное внимание со стороны регулирующих органов, до сих пор остаётся множество неясностей, в области как применения исследований RWD/RWE, так и стандартизации их проведения. О необходимости в строгой методологии проведения исследований с использованием данных реальной клинической практики свидетельствует и разное отношение агентств по ОТЗ к таким исследованиям. Приверженность к использованию RWD может сильно зависеть от контекста исследования в пределах одного агентства и сильно расходиться со взглядами других агентств ОТЗ в мире. Такое положение дел вносит дисбаланс в конечные решения о возмещении затрат со стороны плательщика.

В опубликованной в 2017 году аналитической работе, на примере шести европейских агентств по ОТЗ, было показано, как может отличаться политика организаций в отношении к RWD, в трёх различных контекстах [15]. Авторы провели интервью с сотрудниками агентств по ОТЗ (Швеция, Великобритания, Германия, Франция, Италия, Нидерланды), где были рассмотрены следующие направления использования RWD:

- первоначальные обсуждения возмещения (*англ.* initial reimbursement discussions; IRD);
- фармакоэкономический анализ и схемы условного возмещения (*англ.* conditional reimbursement schemes; CRS).

Как отмечают авторы, все агентства используют схожие иерархии фактических данных и единодушно ставят источники RWD на более низкий уровень качества и надёжности, чем у предрегистрационных РКИ. При этом итоговое отношение к приемлемости и влияние RWD на принятие решений в определённой мере отличаются. Так, в отношении IRD, все агентства рассматривают выводы об эффектах лечения, полученные на основе RWD, как осторожные, и только два прямо говорят об ограничениях, связанных со строгим принятием иерархий фактических данных в руководящих принципах, и заявляют, что такие иерархии не должны препятствовать исключению ценных доказательств, не связанных с РКИ, из процесса принятия решений. Что касается CRS, отношение к данным реальной клинической практики было рассмотрено только для трёх агентств, имеющих устоявшиеся процедуры выполнения CRS. Все они заявляют, что влияние RWD на принятие решений будет зависеть от того, будут ли предоставленные данные в достаточной степени устранять пробелы в доказательствах и полностью соблюдать протокол исследования, в то время как два из них отдают предпочтение RWD, третье рассматривает их лишь

в качестве дополнения к РКИ. Больше всего согласованности было выявлено в отношении фармакоэкономического анализа.

- RWD могут представить дополнительные доказательства эффективности лечения.

Как показало исследование, опубликованное в феврале 2022 года, за 5 лет проблема отсутствия согласованности сохраняется, а изменения происходят очень медленно [16]. По результатам опроса 22 организаций, занимающихся ОТЗ в 21 европейской стране, были определены источники данных, которые агентства готовы принимать, а также их отношение к ним. Так, все участвующие организации готовы были принимать в качестве источников данных метаанализы, систематические обзоры и предрегистрационные РКИ. Регистры пациентов, относящиеся к RWD, были приемлемыми для 19 из 22 (86%) организаций. Когда же речь идёт об отчётах о конкретных случаях, неопубликованных данных и экспертных заключениях, лишь треть считает их удовлетворительными источниками RWD. Авторами также была использована шкала Лайкерта (Likert scale, 1932 г.), чтобы охарактеризовать вероятность принятия RWD в различных сложных обстоятельствах. Как оказалось, существовал существенный разрыв (баллы варьировались от 3,2 до 4,3) между наиболее и наименее приемлемой ситуацией: оценка эффективности лекарственных средств при орфанных заболеваниях или в других случаях с небольшим количеством пациентов была представлена как наиболее вероятная для принятия, в то время как использование RWD, полученных за пределами страны агентства, как наименее вероятная. Некоторые участники сообщили, что RWD не будут приняты в качестве единственного источника данных, хотя могут быть дополнением к традиционным данным РКИ. Стоит отметить, что значительная доля респондентов указала на необходимость и готовность как экспертов, так и лиц, принимающих решения, к более широкому систематическому использованию RWD при ОТЗ.

Ещё одним, не менее интересным выводом исследования стало то, что, согласно опросу, сами агентства по ОТЗ основными препятствиями использования данных реальной клинической практики видят отсутствие таких данных, а также существующие проблемы регулирования, в то время как трудности с проверкой и интерпретацией RWD видятся для них менее значимыми.

Считается, что данные реальной клинической практики особенно актуальны в Азии, по причинам того, что там проводят только 17% предрегистрационных клинических исследований [17]. Помимо биологических различий в популяциях, существует и разница в устройстве систем здравоохранения азиатских регионов. Всё это приводит к серьёзным

проблемам обобщения результатов исследований на страны Азии. Несмотря на высокий уровень заинтересованности в использовании исследований реальной клинической практики, до сих пор нет чёткого консенсуса между странами относительно того, когда и как следует включать RWD в существующие процессы ОТЗ.

В опубликованной в 2020 году статье приводятся результаты опроса 11 агентств по ОТЗ из азиатского региона, а также очной встречи и телеконференции [17]. Подавляющее большинство участников признают ценность и уже используют RWD/RWE в ОТЗ, учитывая отсутствие соответствующих данных клинических исследований для региона. Однако отмечают, что RWE следует рассматривать только как дополнительные доказательства и вряд ли они заменят доказательства, полученные в результате предрегистрационных РКИ, для принятия решений о возмещении затрат. Среди основных проблем, участники отметили отсутствие инфраструктуры, человеческого потенциала, поддержки клиницистов, учреждений или законодательных органов для сбора данных и отсутствие опыта в сборе RWD и интерпретации RWE.

Данные по отношению экспертов к целесообразности, а также о реальной частоте использования данных реальной клинической практики (РКП) в рамках ОТЗ в России ограничены. Есть фрагментарные исследования в области анализа формирования ограничительных национальных списков. Так, в рамках проведения фармакоэкономических исследований при подаче лекарственных препаратов для включения в тот или иной ограничительный список за период 2014-2020 гг., RWD применяли в 2,0-3,5%, в зависимости от показания [18-20].

Согласно резолюции III ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения» (29.09.2022 г.) выделены существенные барьеры для РКП в области ОТЗ в России [21]. Так, в нормативно-правовом регулировании на национальном уровне — отсутствие нормативно-правовых конструкций. Согласно № 871, в части шкалы оценки достоверности и убедительности доказательств, РКП приводит к получению более низкого балла, чем при отсутствии. В рамках процедуры комплексной оценки: не предусмотрена возможность предоставления результатов исследований РКП как отдельных клинических данных без потери балла по качеству доказательств, кроме случая орфанных препаратов; не позволяет получить дополнительную информацию об эффективности инновационных лекарственных средств, 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 ходе проведения конференции были предложены следующие решения для внедрения РКП [21]: во-первых, 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»;

- во-вторых, внесение изменений в 871: в части учёта доказательств реальной клинической практики проведение комплексной оценки лекарственных препаратов — *введение в шкалу исследований реальной клинической практики 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)*; в части обеспечения возможности включения в перечни при условии заключения соглашений о разделении рисков/условного возмещения (со сбором данных и доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики) (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).

Заключение

Политика в области возмещения затрат на терапию лекарственными средствами и применения других медицинских технологий должна оставаться суверенной в рамках отдельно взятого государства, что подтверждает и международный опыт. Однако разработка руководств и рекомендаций по методологии проведения исследований RWD/RWE для оценки технологий здравоохранения является крайне важным этапом в развитии здравоохранения и экономики здравоохранения и должна быть гармонизирована.

В 2022 году ведущее мировое профессиональное общество по исследованию экономики здравоохранения и исходов применения медицинских технологий (HEOR) поставило RWD/RWE на первое место в стратегических инициативах общества на 2022-2023 гг. [22]. Однако проведённый ранее обзор 41 рекомендации ведущих мировых агентств по ОТЗ, профессиональных сообществ и регуляторов, таких как:

- Агентство медицинских исследований и качества (AHRQ; США);
- Канадское агентство по лекарствам и технологиям (AHRQ; Канада);
- Европейское агентство по лекарственным средствам (EUNETa; Европа);
- Европейская сеть по оценке технологий здравоохранения (G-BA; Европа);
- Федеральный объединённый комитет (HAS; Германия);
- Высшее управление здравоохранения (HTAI; Франция);
- Международная оценка технологий здравоохранения (Институт качества и эффективности в здравоохранении) (IQWiG; Германия);
- Институт клинического и экономического обзора (ICER; США);
- Международная сеть агентств по оценке медицинских технологий (INATA);
- Международное общество фармакоэпидемиологии (ISPE);
- Международное общество фармакоэкономики и исследований исходов (ISPOR);

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Курылёв А.А., Журавков А.А., Колбин А.С. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курылёв 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>

Журавков Андрей Андреевич — аспирант ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: ah3715@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2628-6003>

- Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE; Великобритания);
- Агентство стоматологических и фармацевтических льгот (TLV; Швеция),

показал, что отсутствуют единые исчерпывающие международные руководства, описывающие лучшие практики для исследований RWD/RWE.

В связи с этим исследователям приходится использовать фрагментированный набор соответствующих руководств, опубликованных регулирующими органами, экспертными сообществами, агентствами ОТЗ и академическими группами [23].

Российская Федерация в tandem с ЕАЭС находится на ранних этапах становления и правового регулирования RWD/RWE, в том числе в области ОТЗ и возмещения затрат. Необходимо учитывать и использовать международный опыт с учётом региональной и экономической специфики стран ЕАЭС и России. Безусловно, разработка национальной концепции, рекомендаций и руководств — необходимый и первоочередной шаг.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Kurylev A.A., Zhuravkov A.A., Kolbin A.S. — 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, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

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

Zhuravkov Andrei A. — Post-graduate student, First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation; St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical

e-mail: ah3715@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2628-6003>

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

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

Kolbin Alexey S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

Литература/References

1. Woolery LK, & Grzymala-Busse JW (1994). Research Paper: Machine Learning for an Expert System to Predict Preterm Birth Risk. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*. 1994;1 (6):439-46.
2. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract*. 2010;114 (3):c173-7. doi: 10.1159/000262299. Epub 2009 Nov 28. PMID: 19955822.
3. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; (on behalf of GetReal Work Package 1). What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health*. 2017 Jul-Aug;20 (7):858-65. doi: 10.1016/j.jval. 2017.03.008. Epub 2017 May 11. PMID: 28712614.
4. 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.)].
5. Исследования реальной клинической практики/А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов, В. В. Омеляновский, Д. А. Сычёв, А. Л. Хохлов, С. Л. Плавинский, Б. К. Романов, М. В. Журавлёва, Е. В. Вербицкая, Е. А. Вольская, Д. А. Рождественский, С. В. Глаголев, М. Ю. Фролов, А. В. Рудакова, А. В. Павлыш, Ю. Е. Балыкина, А. А. Курылёв, А. В. Иванов, Д. С. Козлов, С. Б. Васильченко, Т. И. Галимов, О. А. Логиновская, С. А. Мишинова, Т. А. Гольдина, В. А. Булатов, Е. В. Лаврентьева, В. В. Горин, Л. А. Худова, В. В. Секачёв, И. В. Ефименко, Л. И. Карпенко, А. А. Поликарпова. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. — <https://izdat-oki.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki> (In Russ).
6. Варианты лекарственного обеспечения для России. Уроки стран Европы и всего мира/В. В. Власов, С. Л. Плавинский. — М.: Медиа Сфера, 2013. — 118 с.
7. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 26.03.2022). Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе, и Статья 60. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения. <http://www.consultant.ru>. Дата запроса 10.07.2022.
8. Simpson A, Ramagopalan SV. R WE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 8. *J Comp Eff Res*. 2022 Sep;11 (13):915-7. doi: 10.2217/ce-2022-0103. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35703134.
9. Framework for FDA's Real-world Evidence Program. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
10. 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. Posted by the Food and Drug Administration on Sep 30, 2021. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2020-D-2307-0002>.
11. Guidance Document. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Draft Guidance for Industry. December 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug>.
12. National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework (2022). <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/real-world-evidence-framework>.
13. IQWiG Reports — Commission No. A19–43. Concepts for the generation of routine practice

- data and their analysis for the benefit assessment of drugs according to §35a Social Code Book V (SGB V). <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-43.html>.
14. Press releases: routine practice data in manufacturer dossiers: things are not yet running smoothly. IQWiG. Apr 19, 2022. https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_67103.html.
 15. 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 Apr;20 (4):520-32. doi: 10.1016/j.jval. 2016.12.003. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28407993.
 16. Hogervorst M, Pontén J, Vreman R, et al. Real-World Data in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies. *Front Pharmacol*. 2022;13:837302. doi: 10.3389/fphar. 2022.837302
 17. Lou J, Kc S, Toh KY, Dabak S, Adler A, Ahn J, Bayani DBS, Chan K, Choiphel D, Chua B, Genuino AJ, Guerrero AM, Kearney B, Lin LW, Liu Y, Nakamura R, Pearce F, Prinja S, Pwu RF, Shafie AA, Sui B, Suwantika A, Teerawattananon Y, Tunis S, Wu HM, Zalcberg J, Zhao K, Isaranuwatthai W, Wee HL. Real-world data for health technology assessment for reimbursement decisions in Asia: current landscape and a way forward. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Oct;36 (5):474-80. doi: 10.1017/S0266462320000628. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32928330.
 18. Гомон Ю.М., Колбин А.С. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований антимикробных лекарственных средств (данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 гг.). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19 (3):260-4.
 19. Мосикян А.А., Курылёв А.А., Колбин А.С. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 годах. *Качественная клиническая практика*. 2017; (3):16-22. Доступно по: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/90>. [Mosikyan AA, Kurylev AA, Kolbin AS. Analysis of effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the essential drug list in 2014-2016 in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2017; (3):16-22. (In Russ.)].
 20. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Касимова А.Р., Курылёв А.А., Бем А.Э. Реальная практика проведения клинко-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокостратных нозологий. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15 (1):87-105. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107>.
 21. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы III ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (3):35-41. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-20>. [Kolbin AS. Resolution based on the results of the III annual scientific and practical conference «Real clinical practice in a changing world. Challenges and Solutions». *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (3):35-41. (In Russ.)].
 22. TOP 10 HEOR Trends. <https://www.ispor.org/strategic-initiatives/real-world-evidence>.
 23. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vitito S, Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res*. 2021 Jun;10 (9):711-31. doi: 10.2217/ce-2020-0228. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33928789. [Myrd](https://www.myrd.ru)

Оценка качества данных реальной клинической практики

Боровская В. Г. ¹, Гомон Ю. М. ^{1, 2}

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

² – СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

В последние годы разработка методологии получения доказательств клинической эффективности и безопасности медицинских технологий на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики (real-world data; RWD, и real-world evidence; RWE) становится крайне актуальной. Методология RWD/RWE предполагает использование различных видов исследований, что определяет наличие как преимуществ, так и недостатков, что требует разработки как единой методологии проведения подобных исследований, так и подходов к оценке достоверности их результатов. Одним из таких направлений является ранжирование достоверности результатов исследований на основе оценки качества исходных данных: популяции пациентов, воздействий, исходов — и конфаундинга факторов (вмешивающихся факторов). Оптимальная оценка уровня достоверности достигается в случае наличия подробного описания использованных источников данных; методик, применённых при их обработке.

Ключевые слова: RWD; RWE; клинические исследования; достоверность; оценка качества

Для цитирования:

Боровская В.Г., Гомон Ю.М. Оценка качества данных реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):10-16. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-22>.

Поступила: 14 октября 2022 г. **Одобрена:** 14 ноября 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Quality assessment of real-world data

Borovskaya V. G. ¹, Gomon Y. M. ^{1, 2}

¹ – First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

² – St. George the Martyr City hospital, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Recently, the development of a methodology for obtaining evidence of clinical efficacy and safety of medical technologies based on the collection and analysis of real clinical practice data (real-world data; RWD; real-world evidence; RWE) has become extremely relevant. Different types of research are used in RWD/RWE. It must develop a unified methodology for conducting and approach the reliability of the results of such studies. One of these approaches is the ranking of the reliability of research results based on an assessment of the quality of the original data: patient populations, exposures, outcomes and confounding factors (interfering factors). Simultaneously, for an optimal assessment of reliability, the following should be considered: a description of the data sources implemented during the study; techniques used to transform them; the techniques used to make up for missing information in the collection of these data.

Keywords: RWD; RWE; clinical trials; reliability, quality assessment

For citation:

Borovskaya V. G., Gomon Y. M. Quality assessment of real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):10-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-22>.

Received: October 14, 2022. **Accepted:** November 14, 2022. **Published:** December 25, 2022.

Введение

В последние годы разработка методологии получения доказательств клинической эффективности и безопасности медицинских технологий на основе данных реальной клинической практики (*англ.* real-world evidence; RWE, и, соответственно, real-world data; RWD) становится крайне актуальной [1, 2]. Это связано с тем, что в рамках проведения RWD/RWE возможно оценить любые исходы, связанные с ис-

пользованием медицинской технологии. Под данными реальной клинической практики понимают данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников. В свою очередь, под RWE понимают доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, то есть клинические доказательства в отноше-

нии применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [3]. Методологические подходы к проведению таких исследований крайне разнообразны: они могут быть проспективными или ретроспективными, продольными (*англ.* longitudinal study) или срезовыми, открытыми или заслепленными, наблюдательными или интервенционными, а также прагматическими, которые вобрали в себя преимуще-

щества и наблюдательных, и рандомизированных клинических исследований (РКИ). В качестве источников данных для RWD/RWE могут быть использованы регистры, электронные медицинские карты, электронные приложения и другие источники информации [4, 5, 6]. В определённых ситуациях исследования RWD/RWE приходят на смену «золотому стандарту» дизайна клинических исследований — РКИ. Как видно из табл. 1, исследования RWD/RWE и РКИ имеют свои преимущества и недостатки.

Таблица. Преимущества и недостатки сбора данных об эффективности/безопасности медицинских технологий в рамках РКИ и исследований RWD/RWE

Показатель	РКИ	RWD/RWE
Объём выборки	Соответствует необходимой мощности исследования	Ограничен только размерами используемых баз данных
Выборка пациентов	Сформирована на основании критериев включения/исключения	Сформирована из лиц, обращавшихся за медицинской помощью по поводу данного заболевания
Горизонт наблюдения	Ограничен целями исследования	Ограничен сроками ведения баз данных
Влияние внешних факторов на результат	Низкое	Высокое
Возможность систематизации данных	Высокая: однородность собираемой информации	Низкая: отсутствие структурированности собираемой информации
Организационные сложности	Этические и финансовые аспекты	Регуляторные аспекты: доступность сведений для исследователей

В рамках РКИ с помощью критериев отбора, а также методики рандомизации создаётся однородная по своим демографическим и клиническим характеристикам выборка пациентов, что позволяет при последующем анализе результатов применения медицинской технологии свести к минимуму воздействие внешних факторов на исходы. При этом чрезмерно строгие критерии отбора приводят к тому, что выбранная популяция не отражает реальную популяцию пациентов, в которой медицинская технология будет использоваться. Так, при проведении РКИ из изучаемой популяции, как правило, исключаются лица с декомпенсированной сопутствующей патологией, лица младше 18 и старше 75 лет, беременные, пациенты с нарушением функции органов, что приводит к нерепрезентативности выборки [6, 7]. Исследование *Mamtani R с соавт.* (2021 г.) продемонстрировало, что в США менее 5% взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями принимают участие в РКИ, при этом участвующие оказались статистически значимо моложе и имели значительно меньше сопутствующих заболеваний, чем пациенты, наблюдаемые в клинической практике [8].

Все указанные факторы, вместе с относительно короткими сроками наблюдения пациентов в рам-

ках РКИ, не позволяют в полной мере оценить отдалённые результаты эффективности, определяя разрыв между данными о действенности (*англ.* efficacy), полученной в рамках РКИ, и эффективности (*англ.* effectiveness) в реальной клинической практике [9, 10]. Данный разрыв обусловлен многими факторами, ведущий из которых заложен в саму методологию проведения РКИ, когда путём рандомизации и ослепления осуществляется попытка изолировать чистый эффект применения медицинской технологии, в то время как RWD отражает реальную практику её применения, в которой лечение назначается систематически, а не случайным образом, в том числе с предвзятостью отбора [11, 12].

Те же проблемы связаны с оценкой профиля безопасности изучаемой медицинской технологии. Хорошо известно, что в рамках РКИ III и IV фазы ввиду ограниченности объёмов выборок пациентов чаще выявляются нежелательные реакции, относящиеся к типу А (предсказуемые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственных средств (ЛС)), которые встречаются с частотой более 1%. В то же время выявление реакций типа С, возникающих при длительном приёме ЛС (толерантность, зависимость, синдром отмены и т. д.), а также типа D (отсроченные эффек-

ты: мутагенные, тератогенные, эмбриотоксическое действие и т. д.) в рамках РКИ крайне затруднительно или практически невозможно [13].

В то же время неоднородность выборки, отсутствие рандомизации и ослепления, характерные для исследований реальной клинической практики, создают сложности в статистической обработке полученных данных: какие бы сложные статистические методики ни использовались для исправления смещения выборки данных, полностью исключить влияние внешних факторов при их анализе не представляется возможным [4, 5, 6, 14, 15]. Имеющиеся сложности статистической обработки дополняются сложностями, связанными с интерпретацией исходных данных: наличие пропущенных данных, данных, представленных неструктурированно, без использования единых нормирующих шкал, препятствует отслеживанию динамики состояния пациента во времени [16]. Таким же препятствием систематизации данных о пациентах является тот факт, что во многих странах мира пациенты не имеют единого идентификационного номера, который использовался бы во всех организациях здравоохранения, что не позволяет отслеживать исходы у пациентов, которые могут консультироваться и лечиться одновременно в нескольких медицинских учреждениях [16].

Общими проблемами RWD/RWE исследований и РКИ является публикационная ошибка (т. е. предпочтение журналов публиковать только положительные результаты), а также организационные сложности проведения: финансовые и этические — для РКИ, организационные (получение доступа к базам данных, а также отслеживание качества собираемой информации) — для RWD/RWE-исследований [6, 14].

Использование данных RWD/RWE на практике

Исследования с использованием RWD позволяют оценить не только эффективность и безопасность медицинской технологии, но и приверженность пациентов к терапии, проанализировать реальные затраты в связи с её использованием, что может позволить лицам, принимающим решения, оценить не только её клинические, но и экономические преимущества в сравнении с альтернативами. В 2016 году в США Конгрессом был принят Закон о лекарствах XXI века (*англ.* the 21st Century Cures Act), регламентирующий необходимость использования данных реальной клинической практики при принятии решений о доступе ЛС на фармацевтический рынок, что особенно актуально для регистрации ЛС, используемых для патогенетической терапии орфанных заболеваний, когда проведение традиционных РКИ может быть неосуществимым или неэтичным ввиду малочисленности популяции пациентов, отсутствия эф-

фективных и безопасных альтернатив [6]. В таких случаях RWD/RWE могут стать единственным инструментом для обоснования эффективности и безопасности медицинских технологий, в том числе при их регистрации по ускоренной программе [17].

Так, Европейское агентство по лекарственным средствам (*англ.* The European Medicines Agency; EMA) использовало RWD/RWE для изучения долгосрочной эффективности и безопасности нусинерсена («Спинраза»), зарегистрированного в качестве средства патогенетической терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией [18]. Также с помощью RWD/RWE были зарегистрированы два ЛС для CAR-T-терапии: аксикабтаген цилолейсел (Yescarta) и тизагенлеклейсел (Kymirah). Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* Food and Drug Agency; FDA) в процессе регистрации блинамомумаба для применения у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом в качестве источника данных об эффективности и безопасности также было использовано RWD/RWE-исследование — открытое неконтролируемое исследование MT103–211 [19]. Совершенствование системы наблюдения за безопасностью лекарственной терапии в Японии также стало возможным за счёт внедрения методики RWD/RWE: благодаря интенсивному развитию баз данных начиная с 2011 года отслеживание нежелательных реакций лекарственной терапии осуществлялось внешними аудиторами при систематическом анализе электронных карт пациентов, результатов лабораторных исследований пациентов 23 крупнейших стационаров [6]. В настоящее время FDA рассматривает возможность расширения использования данных реальной клинической практики для принятия решений об эффективности, включая изменения в инструкциях по применению (например, добавление или изменение показаний, изменение информации о дозировании) и добавление новой информации о сравнительной эффективности [15, 16]. Однако FDA всё же с осторожностью использует эти данные для принятия регуляторных решений, ввиду сложности сбора данных и их анализа в рамках исследований подобного дизайна. В связи с этим заявитель при подаче заявки на регистрацию ЛС должен доказать обоснованность использования данного дизайна исследования [17].

Одной из проблем RWD/RWE является колоссальный объём информации, часто представленной в неструктурированном виде. Эта проблема решается с помощью методологии искусственного интеллекта — программ машинного обучения для распознавания и обработки информации. Перспективы этого направления наглядно отражены результатами поиска статей в базе данных ClinicalTrials.gov

с использованием поисковых запросов AI (англ. artificial intelligence; искусственный интеллект), ML (англ. Machine Learning; машинное обучение), DL (англ. Deep Learning; глубокое обучение) — более 300 публикаций за последние 3 года [6]. Несмотря на крайне осторожное отношение к использованию RWD/RWE при принятии решений, осенью 2020 г. FDA объявило о выделении нескольких грантов на изучение процесса сбора данных реальной клинической практики с целью создания на их основе доказательной базы, используемой для поддержки при принятии регуляторных решений [17]. Данные гранты направлены как на разработку возможности суммирования данных реальной клинической практики и РКИ с целью объединения сильных сторон обеих методологий и нивелирования недостатков, так и на стандартизацию и совершенствование как методологии проведения самих RWD/RWE-исследований, так и валидированных инструментов их статистической обработки [17].

Концепция оценки достоверности результатов RWD/RWE-исследований

Ключевым вопросом RWD/RWE-исследований является стандартизация методологии их проведения. В 2020 году *Cocoros N с соавт.* было подготовлено практическое руководство для исследователей и регуляторных органов по планированию и оценке качества подобных исследований [15]. Для разработки собственной классификации авторами была использована концепция «уровней диагностической достоверности» Брайтонского сотрудничества с ранжированием уровней достоверности на оптимальный, достаточный и вероятный [20]. Эта трёхуровневая структура позволяет оценить качество четырёх основных переменных исследования: характеристик, определяющих когорту исследования, воздействия, исхода и наличия дополнительных факторов, влияющих на исходы (конфаундинг-факторы). Схематично общие принципы концепции представлены на рис.



Рис. Принципы определения достоверности результатов RWD/RWE-исследований

Достоверность считается *оптимальной*, если данные получены в популяции пациентов, характеристики которой полностью соответствуют целям исследования, а когорта идентифицирована с использованием «золотых стандартов» диагностики [15]. Например, при оценке эффективности мер профилактики и лечения гриппа целесообразно использовать базы данных, содержащие информацию о лабораторно подтверждённых случаях гриппа; для изучения эффективности лечения онкологических заболеваний — данные национальных раковых регистров, куда включают только пациентов с гистологически подтверждёнными случаями заболевания.

Достоверность также будет считаться оптимальной, если имеются лабораторные тесты или иные данные, которые позволяют однозначно идентифицировать и измерить воздействие медицинской технологии. Например, определение когорты пациентов, использующих лекарственные препараты из группы ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), на основании идентификации самих лекарственных средств или их метаболитов в биологических образцах; использование данных медицинских карт пациентов с отметками о назначении и факте введения внутривенных иммуноглобулинов при оценке их эффективности и безопасности.

Достоверность результатов проведенного исследования по исходу будет считаться оптимальной, если учитывались только те исходы, которые были подтверждены клинически и/или лабораторно путём ручного просмотра медицинской документации врачом-экспертом. Например, взаимосвязь случаев инвагинации кишечника у детей с вакцинацией от ротавирусной инфекции должна быть установлена врачом-экспертом на основании анализа медицинских карт каждого пациента. Или применение баз данных с диагнозами, выставленными на основании устойчивых критериев, на которые воздействие внешних факторов минимально (например, диагноз сахарный диабет, основанный на лабораторном показателе — уровне гликированного гемоглобина) [15].

Достаточная достоверность может быть установлена, если данные были получены вне текущего исследования или исходной популяции. Например, достоверность считается достаточной, если для оценки эффективности вакцинации используются не медицинские карты каждого конкретного вакцинированного пациента, а оценки охвата населения вакцинацией министерствами здравоохранения или Всемирной организацией здравоохранения [15]. Достоверность также будет считаться достаточной, если, например, в RWD/RWE-исследовании использованы данные о вероятности развития инвагинации кишечника после вакцинации от ротавирусной инфекции, обладающие высокой прогностической ценностью, но полученные в популяции детей в другой стране/регионе.

Вероятная достоверность устанавливается в случае, если данные не валидированы внутри или вне текущего исследования или исходной популяции. Достоверность может считаться вероятной в случае, если использованы данные о популяции пациентов с гриппом, диагноз у которых был установлен на основании клинической картины заболевания во время сезонного подъёма заболеваемости, без лабораторного подтверждения. Достоверность может считаться вероятной, если были использованы базы данных электронных медицинских карт, содержащих сведения о назначении изучаемых лекарственных средств: в этом случае можно только предполагать, что назначенные лекарственные средства действительно принимались пациентом.

В то же время при экспертной оценке методологическое качество может не соответствовать указанным уровням достоверности. Так, примером *низкой* достоверности может считаться использование баз медицинских карт пациентов, содержащих данные о назначении аспирина, в качестве источника данных о лицах, принимающих аспирин, так как часто пациенты принимают аспирин вне врачебных рекомендаций.

Для того чтобы достоверность полученных результатов была оценена верно, необходимо подробное описание источников данных, методик, использованных для их преобразования, методик, использованных для восполнения информации при пропуске данных и т. д., в том числе с возможностью проведения внешнего аудита RWD/RWE-исследований с целью контроля качества их проведения.

По своей сути, использование данных реальной клинической практики для принятия клинических или нормативных решений представляет собой баланс между осуществимостью сбора данных и обеспечением их достоверности, надёжности. Так, при оценке эффективности или безопасности нового метода лечения орфанного заболевания или новой инфекционной патологии (например, пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19) проведение исследований с меньшей достоверностью полученных данных лучше, чем отсутствие доказательств вообще.

Таким образом, концепция оценки достоверности результатов RWD/RWE-исследований может использоваться исследователями во время разработки и планирования исследований и регулирующими органами или внешними рецензентами после проведения исследования при принятии нормативных, клинических решений и для других целей [15, 16].

Заключение

Для целого ряда ситуаций, связанных как с регистрацией ЛС, так и с пострегистрационным мониторингом их эффективности и безопасности, исследования RWD являются единственным инструментом сбора подобной информации. Тем не менее в настоящее время регулирующие органы во всём мире редко учитывают результаты RWD/RWE-исследований при принятии решений. В то же время такой опыт уже имеется у Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям в здравоохранении (англ. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CADTH), Европейского медицинского агентства (англ. European Medicines Agency; EMA), FDA, Южно-Корейского министерства безопасности пищевых продуктов и медикаментов (англ. Ministry of Food and Drug Safety; MFDS), Китайского Национального управления по медицинским изделиям (англ. National Medical Products Administration; NMPA), Японского Агентства по фармацевтическим препаратам и медицинским изделиям (англ. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA). Разработка стандартизированных методик проведения RWD/RWE-исследований, наряду со стандартизацией статистических подходов к анализу полученных результатов, с одной

стороны, а также интеграцией методологии проведения RWD/RWE и РКИ — с другой, позволит в будущем минимизировать существующие не-

достатки и максимально использовать преимущества, связанные с проведением исследований реальной клинической практики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Боровская В. Г. — написание текста; Гомон Ю. М. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровская Валентина Геннадьевна — врач-терапевт, ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: valentine.borovskaya@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: gomonmd@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Литература/References

1. Исследования реальной клинической практики/А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов, В.В. Омеляновский, Д.А. Сычёв, А.Л. Хохлов, С.Л. Плавинский, Б.К. Романов, М.В. Журавлёва, Е.В. Вербицкая, Е.А. Вольская, Д.А. Рождественский, С.В. Глаголев, М.Ю. Фролов, А.В. Рудакова, А.В. Павлыш, Ю.Е. Балыкина, А.А. Курылёв, А.В. Иванов, Д.С. Козлов, С.Б. Васильченко, Т.И. Галимов, О.А. Логиновская, С.А. Мишинова, Т.А. Гольдина, В.А. Булатов, Е.В. Лаврентьева, В.В. Горин, Л.А. Худова, В.В. Секачёв, И.В. Ефименко, Л.И. Карпенко, А.А. Поликарпова. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. [Real-world clinical practice/AS Kolbin, DYU Belousov, SK Zyryanov, VV Omelyanovsky, DA Sychev, AL Khokhlov, SL Plavinsky, BK Romanov, MV Zhuravleva, EV Verbitskaya, EA Volskaya, DA Rozhdestvensky, SV Glagolev, MYu Frolov, AV Rudakova, AV Pavlysh, YuE Balykina, AA Kurylev, AV Ivanov, DS Kozlov, SB Vasilchenko, TI Galimov, OA Loginovskaya,

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Borovskaya VG — text writing; Gomon YM — text writing, editing; article design.

ABOUT THE AUTHORS

Borovskaya Valentina G. — Cand. Sci. Med., Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: valentine.borovskaya@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>

Gomon Yulia M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine I. P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation; St. George the Martyr City hospital, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: gomonmd@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

- SA Mishinova, TA Goldina, VA Bulatov, EV Lavrentiev, VV Gorin, LA Khudova, VV Sekachev, IV Efimenko, LI Karpenko, AA Polikarova. — M.: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. — ISBN 978-5-4465-2902-5. (In Russ.)].
2. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE — Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1 (1). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-5>. [Kolbin AS. Resolution based on the results of the conference: «RWD/RWE — Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow». *Real-World Data & Evidence*. 2021;1 (1). (In Eng.)].
3. Решение Совета ЕЭК от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Режим доступа: <https://www.alta.ru/tamdoc/22sr0036/>. [Decision of the EEC Council dated March 17,

- 2022 No. 36 «On Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicinal Products for Medical Use» (In Russ.)).
4. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Гольдина Т.А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020;3 (41):9-16. doi: 10.17116/med-tech2020410319. [Solodovnikov AG, Sorokina EYu, Goldina TA. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020; (3):9-16. (In Russ.)].
 5. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика*. 2021; (1):56-63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>. [Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DYU, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021; (1):56-63. (In Russ.)].
 6. Гольдина Т.А., Суворов Н.И. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;31 (1):21-9. [Goldina TA, Suvorov NI. Routine Clinical Practice Research: From Data Acquisition to Medical Technology Assessment and Healthcare Decision Making. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;31 (1):21-9. (In Russ.)].
 7. Самсонов М.Ю., Погребной Н.О., Вольская Е.А. Новые технологии в области анализа Данных реального мира (RWD): вопросы и перспективы. *Ремедиум*. 2020;1:3-9. doi: 10.21518/1561-5936-2020-1-2-3-3-9. [Samsonov MYu, Pogrebnoy NO, Vol'skaya EA. New Technologies in Real-World Data Analysis (RWD): challenges and potential solutions. *Remedium*. 2020;1:3-9. (In Russ.)].
 8. Mamtani R, Lund J, Hubbard RA. Considering the totality of evidence: Combining real-world data with clinical trial results to better inform decision-making. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2021;30 (6):814-6. doi:10.1002/pds. 5218
 9. Thompson D. Replication of Randomized, Controlled Trials Using Real-World Data: What Could Go Wrong? *Value Health*. 2021;24 (1):112-5. doi: 10.1016/j.jval. 2020.09.015
 10. Nordon C, Karcher H, Groenwold RHH, et al. The «efficacy-effectiveness gap»: Historical background and current conceptualization. *Value Health*. 2016;19:75-81.
 11. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med*. 2020;382:674-8.
 12. Miksad RA, Abernethy AP. Harnessing the power of real-world evidence (RWE): A checklist to ensure regulatory-grade data quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:202-5.
 13. Фармаконадзор/под общ. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 248 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2373-3. [Pharmacovigilance/under the general ed. Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. — M.: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2019. — 248 p.: ill. — ISBN 978-5-4465-2373-3].
 14. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;9 (26):1033-9. doi: 10.1002/pds. 4297
 15. Cocoros NM, Arlett P, Dreyer NA, et al. The Certainty Framework for Assessing Real-World Data in Studies of Medical Product Safety and Effectiveness. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;5 (109):1189-96. doi:10.1002/cpt. 2045
 16. FDA Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
 17. Борзова М.А., Колбин А.С. Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США. *Качественная клиническая практика*. 2021; (1):64-9. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-64-69>. [Borzova MA, Kolbin AS. Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021; (1):64-9. (In Russ.)].
 18. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;106 (1):36-9. doi:10.1002/cpt. 1426
 19. Przepiorka D, Ko C, Deisseroth A, et al. FDA approval: Blinatumomab. *Clinical Cancer Research*. 2015;18 (21):4035-9. doi:10.1158/1078-0432. CCR-15-0612
 20. Kohl K, Bonhoeffer J, Braun MM, et al. The Brighton Collaboration: Creating a Global Standard for Case Definitions (and Guidelines) for Adverse Events Following Immunization. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation*. Volume 2: Concepts and Methodology. 2005. [myRWD](https://www.myRWD.ru)

HARPER – шаблон протокола ISPE/ISPOR по исследованиям реальной клинической практики для оценки эффективности лечения

Мухина С. М. ¹, Баранова М. И. ¹, Балыкина Ю. Е. ²

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

² – Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Международное общество фармакоэпидемиологии (ISPE) и Международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов (ISPOR) создали совместную рабочую группу, включающую представителей ключевых международных заинтересованных сторон, чтобы разработать согласованный шаблон протокола для исследований реальной клинической практики (RWE), которые оценивают эффект лечения и предназначены для принятия взвешенных, обоснованных решений. Шаблон основан на существующих действиях по повышению прозрачности и включает в себя новейшие идеи относительно уровня детализации, необходимого для обеспечения воспроизводимости исследования RWE. Основополагающий принцип заключался в достижении достаточной чёткости в отношении данных, дизайна исследования и анализа результатов для достижения 3 основных целей. Во-первых, помочь исследователям тщательно продумать, а затем задокументировать выбор и обоснование ключевых параметров исследования. Во-вторых, улучшить принятие решений, позволяя экспертам легко оценивать потенциальные отклонения, связанные с этим выбором, и, в-третьих, облегчить воспроизводимость результатов исследований.

Ключевые слова: протокол HARPER; доказательства, собранные в реальной клинической практике; RWE; воспроизводимость; прозрачность

Для цитирования:

Мухина С. М., Баранова М. И., Балыкина Ю. Е. HARPER — шаблон протокола по исследованиям реальной клинической практики для оценки эффективности лечения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):17-25. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-23>

Поступила: 25 декабря 2022 г. **Одобрена:** 26 декабря 2022 г. **Опубликована:** 30 декабря 2022 г.

HARPER – ISPE/ISPOR protocol template for real-world clinical trials for evaluating treatment efficacy

Mukhina S. M. ¹, Baranova M. I. ¹, Balykina Yu. E. ²

¹ – FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH, St. Petersburg, Russian Federation

² – Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE) and the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) have created a joint task force, including representatives of key international stakeholders, to create a coordinated protocol template for RWE studies that assess the effect of treatment and is designed to inform decision-making. The template is based on existing transparency efforts and includes the state-of-art ideas regarding the level of detail required to ensure reproducibility of the RWE study. The underlying principle was to achieve sufficient clarity regarding research data, design, analysis and implementation to achieve the three main objectives. Firstly, to help researchers carefully consider and document the choice and justification of the key parameters of the study, secondly, to facilitate decision-making by allowing reviewers to easily assess potential bias associated with the choice, and thirdly, to ensure research reproducibility.

Keywords: protocol HARPER; real-world evidence; RWE; reproducibility; transparency

For citations:

Mukhina S. M., Baranova M. I., Balykina Yu. E. HARPER — protocol template for real-world trials for evaluating treatment efficacy. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):17-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-23>

Received: December 25, 2022. **Accepted:** December 26, 2022. **Published:** December 30, 2022.

Введение

В мире растёт интерес к использованию данных реальной клинической практики, а также преобразованию этих данных в клинические доказательства, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики, для принятия обоснованных решений, как регуляторными органами, так и практикующими врачами.

Данные реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD), согласно определению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* Food and Drug Administration; FDA, США), — это информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученная вне контекста предрегистрационных рандомизированных исследований. В свою очередь, RWE (*англ.* real-world evidence) определяют как клинические доказательства об использовании и потенциальных выгодах или рисках применения технологий здравоохранения, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [8].

Регуляторные органы, эксперты по оценке технологий здравоохранения, в том числе Национальный институт здравоохранения и передового опыта Великобритании (*англ.* The National Institute for Health and Care Excellence; NICE), FDA, а также Европейское агентство по лекарственным средствам (*англ.* European Medicines Agency; EMA), взяли на себя обязательство оценить возможности для расширения использования доказательств реальной клинической практики в процессах принятия решений [3].

В настоящее время RWE чаще используют для описательного анализа (например, эпидемиологии заболевания, схемы лечения и бремени заболевания), а также для оценки безопасности лечения (частоты побочных эффектов), но не его эффективности. В некоторых случаях в отношении исследований сравнительной эффективности в той или иной степени используют RWD. Однако, с ростом внимания к применимости доказательств на основе данных реальной клинической практики для конкретных, узко определённых групп пациентов, организации по оценке технологий здравоохранения и разработчики клинических руководств могут обратиться к RWE для принятия более информированных решений в области здравоохранения с учётом получения информации, выходящей за рамки того, что было рассмотрено в рандомизированных клинических испытаниях (часто плацебо-контролируемых) [4].

При этом ряд представителей научного сообщества обеспокоены тем, что представители регуляторных органов вынуждены полагаться на «плохие» доказательства, поскольку опасения, обычно выска-

зываемые по поводу исследований RWD, включают неуверенность в их внутренней валидности, неточную регистрацию событий, связанных со здоровьем, недостающие данные и непрозрачные отчёты о проведении и результатах исследования, т.е. проведение нескольких анализов до тех пор, пока один из них не даст ожидаемого результата, и выборочной публикации (т.е. предпочтение журналами публикаций положительных результатов) [4]. Несколько нашумевших «катастроф», в том числе недавний отзыв исследования RWE об эффективности применения лекарственных препаратов по новым показаниям, связанным с лечением COVID-19, из крупных журналов, укрепили опасения, что RWE может привести к неточным результатам и нежелательным последствиям для пациентов [3].

Необходимость повысить доверие к RWE становится всё более важной, поскольку исследования RWE играют значительную роль в принятии решений в области здравоохранения. Исследования RWE, основанные на вторичном анализе существующих данных, подвержены систематическим ошибкам, которые менее важны для заранее спланированных исследований проспективно собранных данных (например, первичный анализ РКИ). Например, исследования RWE более восприимчивы к изменениям дизайна исследований, ориентированных на результат, а также имеют больший разброс в плане методов анализа. Поэтому понимание всей совокупности доказательств является неполным из-за предвзятого отношения к публикациям таких исследований [7].

В административных структурах, на потребительском рынке и в финансовом секторе прозрачность является важнейшим политическим инструментом, позволяющим завоевать доверие между заинтересованными сторонами и дать им возможность оценить качество информации, используемой при принятии решений. Прозрачность может помочь лицам, принимающим решения, расставлять приоритеты и принимать законные и справедливые решения. В доказательной медицине эти потребности аналогичны. Те, кто принимает решения в области регулирования, в том числе покрытия и возмещения расходов, должны иметь возможность оценивать и принимать обоснованные решения на основе соответствующих доказательств высокого качества.

Прозрачность улучшает способность ответственных лиц оценивать качество и достоверность исследования, давая им более глубокое понимание того, почему и как проводилось исследование, а также отражают ли результаты ответы на заранее сформулированные вопросы и методы. Прозрачная отчётность также способствует вос-

произведению результатов и пониманию того, почему результаты внешне похожих исследований различаются. И, наоборот, из-за отсутствия прозрачности исследования лицам, принимающим решения, трудно провести различие между высококачественными и некорректно проведёнными исследованиями [7].

Без прозрачной предварительной спецификации гипотез, источников данных, протоколов и планов анализа опасения по поводу выбора параметров исследования, ориентированного на результаты, и выборочное сообщение о благоприятных результатах могут подорвать доверие к опубликованным результатам исследований.

Ещё одна проблема, которая не является уникальной для исследований RWE, — это предвзятость публикаций. Публикация только положительных результатов и решение некоторых журналов не публиковать исследования с отрицательными результатами ограничивают доступ к полной доказательной базе по данной теме [7].

Совместная целевая группа Международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов (*англ.* International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; ISPOR) и Международного общества фармакоэпидемиологии (*англ.* International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) рекомендовала исследователям предварительно регистрировать свои исследования RWE и публиковать протоколы исследований на общедоступном форуме до начала исследований, чтобы уменьшить предвзятость публикации и повысить прозрачность методов исследования [5].

Предварительная регистрация протокола исследования — большой шаг к прозрачности, но административные лица и иные заинтересованные стороны всё ещё должны определить, какие пункты необходимо включить в этот протокол. Несмотря на то что существует множество инструментов, на данный момент отсутствует консенсус в отношении того, какой из них является наиболее подходящим [3]. Ещё одной критической областью, которая недавно привлекла внимание, является неоднородность качества RWE и проблемы с доступом к данным. Большой толчок к включению исходов, сообщаемых пациентами, в источники RWD может расширить применимость RWE по мере того, как отрасль переходит к более персонализированной медицине [9].

Современные научные данные в медицине помимо того, что они должны быть внутренне достоверными, должны быть ещё и воспроизводимыми. Воспроизводимость — это возможность получить те же результаты при повторном анализе исходных данных, следуя исходной стратегии анализа.

В принципе, все сообщаемые результаты должны быть идеально воспроизводимыми. Вывод может быть воспроизводимым, но недействительным из-за проблем с выборкой, дизайном исследования, измерением или статистическим выводом. Но если результат не воспроизводим, мало оснований для оценки его достоверности. Таким образом, достижение воспроизводимости является фундаментальным шагом для оценки достоверности исследования [6].

Причинами невоспроизводимости могут быть:

- неполная информация о деталях дизайна исследования и параметрах анализа;
- внутренне противоречивая информация между текстом, таблицами, расчётными схемами и приложениями;
- отклонения в результатах ввиду неполной информации о версии исходных данных [6].

Разделы, посвящённые методам, в исследовательских публикациях должны содержать достаточно подробностей, чтобы другие специалисты, имеющие доступ к данным, могли воспроизвести результаты исследований [2].

Стремясь повысить качество и надёжность RWE, исследователи, профессиональные сообщества, государственные учреждения и общественные инициативы выпустили многочисленные рекомендательные документы, рецензируемые публикации и документы с изложением позиции, чтобы установить стандарты и шаблоны для повышения прозрачности RWE, включая ясность в отношении происхождения и обработки данных, точного описания выбора дизайна исследования, деталей алгоритмов измерения и деталей статистического анализа [3]. Стремление оптимизировать процессы, поддерживающие рутинную регистрацию исследований RWE, оценивающих гипотезы, аналогичные требованиям публичной регистрации исследований, поддерживается несколькими профессиональными организациями [6].

Создание согласованного шаблона протокола [1]

Для обеспечения прозрачности проведения исследований была создана Совместная рабочая группа ISPOR и ISPE для разработки согласованного шаблона протоколов, в которых вторично используются RWD. Эти протоколы позволят провести оценку гипотезы об эффекте лечения и предназначены для информирования при принятии решений в области здравоохранения. Главным образом, целевая группа была сосредоточена на протоколах пострегистрационных исследований, которые касаются выводов о причинной зависимости с использованием RWD из-за их важности для принятия реше-

ний и сложности дизайна и анализа при выявлении причинно-следственных связей. Примерами таких исследований являются сравнительные исследования эффективности или безопасности, связанные с клиническими вмешательствами, исследования воздействия таких программ, как планы льготного субсидирования или модели оказания медицинской помощи, расходы на здравоохранение или расходы, связанные с различными видами лечения, и так далее. Процесс разработки согласованного шаблона включал как оценку внешней валидности (путём сравнения существующих шаблонов протоколов или руководств, разработанных международными группами заинтересованных сторон), так и внутренней валидности (путём тестирования и разработки примеров использования шаблона протокола с различными вариантами и источниками данных). Для разработки согласованного шаблона в первую очередь был проведён систематический поиск, в результате которого были выявлены пять шаблонов протокола для исследований RWE, наиболее известных на сегодняшний день:

1. Шаблон Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), приведённый в Руководстве по надлежащей практике фармаконадзора (*англ.* Good pharmacovigilance practices; GVP).
2. Модуль VIII — шаблон пострегистрационных исследований безопасности (*англ.* post-authorizations safety studies; PASS).
3. Шаблон Международного общества фармакоэпидемиологии (ISPE), описанный в Правилах надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (*англ.* Good pharmacoepidemiology practice; GPP), раздел о разработке протокола [10].
4. Протокол из руководства по Национальной системе оценки технологий здравоохранения (*англ.* National Evaluation System for health Technology; NEST).
5. Структурированный шаблон и инструмент отчётности для данных о доказательствах, собранных в реальной клинической практике (*англ.* Structured Template and Reporting Tool for Real World Evidence; STaRT-RWE) [11].

В качестве основы было взято самое старое руководство EMA по GVP, а именно модуль VIII — PASS.

Рабочая группа оценивала различные разделы, руководства и/или структуру недавно разработанных шаблонов протоколов, совместно принимая решения о включении обновлений в согласованный шаблон протокола. Затем утверждённые разделы были разделены на:

- основные элементы, необходимые для любого протокола исследования RWE;

- второстепенные элементы, которые предоставляют важную контекстную, организационную и другую информацию.

Основные элементы протокола — это разделы, являющиеся ключевыми для оценки воспроизводимости и достоверности исследования либо общими для нескольких шаблонов и важными по административным или другим причинам. После заполнения первоначального макета шаблона рабочая группа пришла к выводу, что сочетание произвольного текста и структурированных таблиц повысит точность и ясность при информировании о решениях по проведению исследования.

Тестирование согласованного шаблона протокола

Чтобы проверить удобство использования проекта согласованного шаблона, рабочая группа была разделена на 5 подгрупп. Перед ними была поставлена задача: заполнить проект согласованного шаблона протокола для нескольких вариантов использования, которые включали различные дизайны исследований, источники и типы данных. Четыре из этих вариантов использования были основаны на уже опубликованных исследованиях эффективности и безопасности, а один был для исследования, которое находилось на стадии планирования. После группового тестирования согласованный шаблон протокола был пересмотрен для обеспечения удобства использования, а именно расширен ряд основных разделов, добавлен вспомогательный текст в руководство исследователям в использовании шаблона и ему было присвоено название **HARPER** (*англ.* The HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility) [1].

Основные разделы HARPER [1]

Согласованный протокол представлен следующими разделами:

- титульный лист в виде таблицы с общей справочной информацией, такой как название протокола, краткие цели, дата составления, имена исследователей и спонсоров, а также потенциальные конфликты интересов;
- аннотация, которая представлена в виде текстового раздела, описывающего цели и дизайн исследования, а также источники данных;
- изменения и обновления.

После титульного листа, аннотации и таблицы для внесения изменений и дополнений в шаблоне представлено 9 основных разделов, каждый из которых включает структурированный произвольный текст, структурированную таблицу или рисунок.

Основные разделы согласованного протокола представлены в таблице.

Таблица. Основные разделы согласованного протокола

1	Титульная страница
2	Аннотация
3	Изменения и обновления
4	Основные этапы
5	Обоснование и предпосылки исследования
6	Цель и задачи исследования
7	Методы исследования
7.1	Дизайн исследования
7.2	Схема дизайна исследования
7.3	Условия проведения исследования
7.3.1	Контекст и обоснование определения начала отсчёта времени (и других основных временных привязок) для включения в исследуемую популяцию
7.3.2	Обоснование критериев включения в исследование
7.3.3	Обоснование критериев исключения из исследования
7.4	Переменные
7.4.1	Обоснование воздействия (ий)
7.4.2	Обоснование исхода (ов)
7.4.3	Обоснование последующего наблюдения
7.4.4	Обоснование ковариат
7.5	Анализ данных
7.5.1	Обоснование плана анализа
7.6	Источники данных
7.6.1	Контекст и обоснование источников данных
7.7	Управление данными
7.8	Контроль качества
7.9	Размер исследования и его реализация
8	Ограничения методов
9	Защита персональных данных
10	Информирование о нежелательных явлениях
11	Использованная литература
12	Приложения

1. Основные этапы исследования. Раздел с таблицей, включающей информацию об ожидаемых сроках выполнения основных этапов исследования.

2. Обоснование и справочная информация. Этот раздел содержит структурированные текстовые подсказки, включающие важную контекстуальную информацию. Например, абзац о том, что известно об исследуемых воздействиях и ожидаемых результатах исследования, описанного в протоколе.

3. Вопрос и цели исследования. В заметках пользователю предлагается обобщать информацию посредством структуры PICO (*англ.* P — Patient — пациент; I — Intervention — вмешательство; C — Comparison — сравнение; O — Outcome — результат) — мнемоника, используемая в доказательной медицине для формулирования и ответа на клинический или связанный со здравоохранением вопрос, такой как популяция, вмешательство/воздействие,

сравнение, начало и окончание исследования, а также ожидаемый эффект. Текстовые ремарки откорректированы с данными, необходимыми для сравнения проекта исследования RWE, указания целей и гипотез.

4. Методы исследования.

а) Дизайн исследования. В этом подразделе включены структурированные текстовые «подсказки», в которых пользователю предлагается указать название дизайна и обоснование его выбора. Совместная целевая группа также рекомендовала графическую структуру для описания дизайна исследований, проводимых с помощью RWD. Эта схема является важной частью шаблона согласованного протокола, поскольку на ней можно представить краткую визуальную аннотацию, обобщающую дизайн исследования.

б) Настройка и переменные. Эти части шаблона включают текстовые поля для обсуждения обоснования вопросов, связанных с дизайном исследования (выбор начального момента времени (1), критерии включения (2), критерии исключения (3) и переменные исследования). За каждым текстовым фрагментом следует структурированная таблица, в которой пользователям предлагается указать, что измеряется, время измерения, условия оказания помощи (например, стационарное или амбулаторное лечение, отделение неотложной помощи и т.д.), тип кодов, используемых для определения воздействий (например, коды лекарственных препаратов, диагноза, медицинских процедур или лабораторных исследований), а также источники данных для любых алгоритмов, используемых для получения исследуемых показателей, например определение воздействий, результатов или ковариат (будь то из публикации или клинического обзора).

Каждая таблица также включает поля, указывающие, был ли параметр задан заранее, изменялся ли он для повышения чувствительности, а также поле с указанием источника алгоритма для определения этого показателя. В таблице результатов есть дополнительное поле для указания того, какие результаты являются первичными, а какие — вторичными.

Для таблицы ковариат также есть поля для указания типов моделируемых переменных (например, как непрерывные или категориальные переменные).

В таблице с данными о наблюдении используются структурированные поля, чтобы указать, когда начинается наблюдение относительно начала наблюдения всей когорты пациентов и когда оно заканчивается. Такой подход позволяет эксперту понять, как именно определяется момент завершения наблюдения. В эту таблицу также следует включить

поля для указания различных условий, которые могут явиться причиной окончания наблюдения, таких как смерть, исключение из числа участников исследования, фиксированная календарная дата или окончание воздействия, при этом каждое такое условие сопровождается текстовым полем для предоставления более подробной информации.

с) Анализ данных. В этом разделе описываются первичный, вторичный и подгрупповой анализы. Помимо контекста и обоснования в текстовой форме, раздел содержит структурированную таблицу, которая включает поля для проверяемой гипотезы, используемых программных средств, конкретных используемых моделей, способов выявления смешивающихся факторов (конфаундинг) и вариантов соответствующей корректировки. При этом в текстовом виде указывается информация о характеристиках ключевых параметров, таких как коэффициент соответствия и максимально допустимая разница между совпадающими объектами для процедуры подбора пар пациентов, формулы для весов, правила отсечения и т.д. В этой таблице также предусмотрены поля для указания того, как обрабатываются отсутствующие для анализа данные. Второй таблицей, входящей в данный раздел, является таблица с подробным описанием проводимых анализов чувствительности и обоснованием их проведения. Это обоснование особенно важно, поскольку способствует пониманию и интерпретации результатов конечными пользователями протокола.

д) Источники данных. В данном разделе присутствует как свободный текст, так и таблица с указанием причин выбора данных, сильных сторон и ограничений источников данных, а также информации о происхождении источников данных. Этот раздел может включать в себя подробную оценку применимости источников данных для определённых целей. В структурированной таблице указаны такие детали, как название источника данных, версия данных, дата загрузки данных, критерии выборки и прочее.

е) Управление данными. В упомянутый раздел включён только элемент произвольного текста, в котором исследователь может указать процедуры безопасного получения, проверки качества, хранения, резервного копирования и подготовки данных.

ф) Контроль качества. Так же как и в предыдущем разделе, в раздел контроля качества включается только текст, в котором исследователь описывает этапы по обеспечению качества или процедуры проверки качества, такие как оценка надёжности данных (например, отсутствующие или неправильно закодированные данные).

g) **Объём исследования.** В этом пункте также присутствует только текстовая часть, в которой описаны соответствующие оценки точности, мощности и размера исследования с описанием сделанных предположений и источников, которые использовались для этих предположений.

5. Ограничения методов. Названный раздел представлен для описания потенциальных ограничений методов исследования и имеющихся данных.

6. Защита персональных данных. Этот раздел с произвольным текстом предназначен для исследователей, чтобы описать средства, используемые для защиты персональных данных пациентов и сохранения конфиденциальности данных. Например, исследователи могут сообщить, каким образом данные были анонимизированы или псевдоанонимизированы и/или был ли протокол исследования подвергнут этической экспертизе.

7. Сообщения о нежелательных явлениях. В этом пункте протокола исследователи должны изложить схему информирования о нежелательных реакциях, возможных при проведении исследований, что является обязательным для определения типов пострегистрационных исследований.

8. Используемая литература. Этот раздел предназначен для предоставления выходных данных цитируемых в исследовании научных работ.

9. Приложения. Представленные в протоколе таблицы должны сопровождаться приложениями, где перечислены алгоритмы клинического кодирования. Это позволяет программам непосредственно считывать их для облегчения создания переменных исследования. Приложения, подробно описывающие другие аспекты, такие как решения, принятые при преобразовании исходных данных в общую модель данных или привязке данных, также могут быть актуальными, в зависимости от исследования.

Выводы

Сформированная совместная целевая группа ISPE и ISPOR создала согласованный шаблон протокола для исследований RWE, который может оценивать эффект лечения и предназначен для предоставления информации для принятия обоснованных решений.

Согласованный шаблон протокола для повышения воспроизводимости гипотезы (HARPER) обеспечивает ясность, структуру и «общий знаменатель» для проведения прозрачного, воспроизводимого исследования, в том числе для достижения трёх основных целей:

1. помочь исследователям тщательно обдумать, а затем задокументировать свои решения и обоснование в отношении ключевых параметров исследования, которые определяют цель исследования;

2. облегчить принятие решений, дав экспертам возможность легко оценить потенциальную предвзятость, связанную с чётко изложенным выбором исследователя и его обоснованием;
3. обеспечить воспроизводимость результатов исследования.

Согласованный шаблон протокола призван помочь исследователям чётко и эффективно общаться с экспертами и согласуется с текущими рекомендациями и стратегиями ключевых заинтересованных сторон.

В структурированном согласованном шаблоне протокола излагаются необходимые сведения об исследовательском вопросе, дизайне и данных, позволяющих оценить их соответствие цели исследования.

В дополнение к повышению прозрачности исследований по оценке гипотез, проводимых с помощью RWD, использование согласованного шаблона протокола поможет исследователям задуматься о вопросах дизайна исследования, а также используемых эпидемиологических и статистических методов, тем самым уменьшив количество возможных ошибок [1].

Однако у HARPER есть несколько ограничений:

- существует компромисс между установлением общих стандартов для информирования о дизайне, анализе и реализации исследования и полной свободой их описания тем способом, который выберет исследователь;
- согласованный шаблон протокола для документирования и обеспечения чёткой передачи научных решений в исследованиях не распространяется на все аспекты прозрачности в течение жизненного цикла исследования;
- руководящие документы и шаблоны, выявленные и использованные при разработке предлагаемого согласованного шаблона, могут не включать все соответствующие руководства, которые были разработаны различными организациями по всему миру;
- хотя шаблон является гибким, он нуждается в периодическом пересмотре в связи с эволюцией данных. Поэтому планируется пересматривать и обновлять HARPER по мере необходимости в рамках постоянного процесса проверки, который является частью политики ISPE в отношении утверждённых документов или продуктов.

Отсутствие золотого стандарта в определении и создании RWE для принятия решений ещё больше способствует изменчивости качества исследований RWE, что, в свою очередь, ставит под сомнение достоверность RWE и подпитыва-

ет скептицизм. Хотя заинтересованные стороны соглашаются с тем, что научная строгость RWE имеет важное значение, исследователям требуется чёткий план по достижению высококачественных RWE, которые будут приняты лицами, принимающими решения во всём научном мире, и успокоят опасения критиков [3].

Протокол HARPER был разработан, чтобы уменьшить неопределённость, помогая исследовательским группам ясно понимать научные решения, принятые при разработке и проведении исследования RWE, и позволяя другим исследователям или экспертам иметь общее понимание обоснований этих решений. Это достигается за счёт создания общей текстовой, табличной и визуальной структуры, чтобы междисциплинарные исследовательские группы и эксперты знали, какую информацию и где можно найти. Шаблон содержит набор основных требований к чётким, воспроизводимым

протоколам исследования RWE и предназначен для использования в качестве основы на протяжении всего исследовательского процесса от разработки протокола исследования до регистрации, реализации и отчётности по этим решениям.

Следует также отметить, что помимо исследований, посвящённых оценке гипотез об эффектах лечения, протокол HARPER можно также использовать в качестве основы для протоколов описательных исследований, исследований обращения лекарственных препаратов, прогностических и других типов RWE-исследований. Однако при этом могут быть некоторые различия в шаблоне протокола в отношении того, какие разделы считаются основными, а какие необязательными для разных заинтересованных сторон, например регулирующие органы, агентства по оценке технологий здравоохранения (*англ.* Health Technology Assessment; HTA), академические учреждения и т. д.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Мухина С.М., Баранова М.Н., Балыкина Ю.Е. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухина Софья Михайловна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Баранова Марина Ивановна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

Балыкина Юлия Ефимовна — к. ф.-м. н., доцент кафедры математического моделирования энергетических систем, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: julia.balykina@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Mukhina SM, Baranova MI, Balykina YuE. — text writing, editing, article design.

ABOUT THE AUTHORS

Mukhina Sofia M. — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Baranova Marina I. — assistant of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

Balykina Yulia E. — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Mathematical Modeling of Energy Systems, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: julia.balykina@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

Литература/References

1. Wang SV, Pottegård A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, Berger ML, Crane G, Goetsch W, Hua W, Kabadi S, Kern DM, Kurz X, Langan S, Nonaka T, Orsini L, Perez-Gutthann S, Pinheiro S, Pratt N, Schneeweiss S, Toussi M, Williams RJ. HARMonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating Real-World Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report of a Joint ISPE/ISPOR Task Force. *Value Health*. 2022 Oct;25 (10):1663-72. doi: 10.1016/j.jval.2022.09.001. PMID: 36241338.
2. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *BMJ*. 2021;372: m4856. doi: 10.1136/bmj. m4856
3. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vittoe S, Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res*. 2021 Jun;10 (9):711-31. doi: 10.2217/ce-2020-0228. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33928789.
4. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goetsch W, Madigan D, Makady A, Schneeweiss S, Tarricone R, Wang SV, Watkins J, Daniel Mullins C. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep;26 (9):1033-9. doi: 10.1002/pds. 4297. PMID: 28913966; PMCID: PMC5639372.
5. Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, Brown J, de Vries F, Douglas I, Gagne JJ, Gini R, Klungel O, Mullins CD, Nguyen MD, Rassen JA, Smeeth L, Sturkenboom M; joint ISPE-IPOR Special Task Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep;26 (9):1018-32. doi: 10.1002/pds. 4295. Erratum in: *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Dec;26 (12):1570. PMID: 28913963; PMCID: PMC5639362.
6. Wang SV, Sreedhara SK, Schneeweiss S; REPEAT Initiative. Reproducibility of real-world evidence studies using clinical practice data to inform regulatory and coverage decisions. *Nat Commun*. 2022 Aug 31;13 (1):5126. doi: 10.1038/s41467-022-32310-3. PMID: 36045130; PMCID: PMC9430007.
7. Orsini LS, Berger M, Crown W, Daniel G, Eichler HG, Goetsch W, Graff J, Guerino J, Jonsson P, Lederer NM, Monz B, Mullins CD, Schneeweiss S, Brunt DV, Wang SV, Willke RJ. Improving Transparency to Build Trust in Real-World Secondary Data Studies for Hypothesis Testing-Why, What, and How: Recommendations and a Road Map from the Real-World Evidence Transparency Initiative. *Value Health*. 2020 Sep;23 (9):1128-36. doi: 10.1016/j.jval. 2020.04.002. PMID: 32940229.
8. Исследования реальной клинической практики/А.С. Колбин и соавт. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. [Real-world data. Kolbin AS et al. — М.: Publishing House OKI: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. — ISBN 978-5-4465-2902-5].
9. Мухина С.М., Орлова Е.В. Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):1-7. [Mukhina SM, Orlova EV. Patient-reported outcomes: an overview of applications. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2):1-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-12>.
10. Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика (НФП). — М.: ООО Группа «Ремедиум», 2017. — 36 с. — Режим доступа: <http://labclinpharm.ru/library/2019/GPP-2017.pdf>.
11. Плавинский С.Л., Барина А.Н. STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчетности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (3):20-34. [Plavinskij SL, Barinova AN. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (3):20-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-19>. 

DARWIN EU® – электронная платформа для сбора и анализа данных здравоохранения в Европейском союзе

Радаева К. С. , Вербицкая Е. В. 

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Растущий объём и сложность данных, которые в настоящее время собираются в различных условиях и с разных устройств, имеют различную степень и качество, что ставит перед здравоохранением задачу для создания устойчивой электронной системы, позволяющей собирать, анализировать и обеспечивать к ним доступ клиницистов. Создание системы, развитие возможностей и потенциала информационных технологий для получения, управления и анализа большого массива данных позволит выявлять факты, касающиеся безопасности и эффективности применения лекарственных средств, исследовать обоснованность заявлений, сделанных фармакологическими компаниями, получать более точную характеристику методов лечения в отдельных отраслях здравоохранения и обеспечить быстрый и постоянный доступ врачей к данной информации, что облегчит её применение при лечении пациентов. Разработка такого инструмента является приоритетной задачей системы здравоохранения в меняющемся мире. Примером такого инструмента является сеть анализа данных и опроса в реальном мире DARWIN EU® (Data Analysis and Real World Interrogation Network), создание которой было инициировано 9 февраля 2022 года Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency).

Целью данной статьи является просмотр истории создания, организационной структуры, принципов работы, текущего опыта регуляторной сети Европейского союза и сравнение с опытом международных регулирующих органов.

В статье наряду с опытом Европейского агентства лекарственных средств также рассматриваются аналогичные инициативы США и Канады.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; доказательства, основанные на данных клинической практики; данные реальной клинической практики; DARWIN EU

Для цитирования:

Радаева К. С., Вербицкая Е. В. DARWIN EU® — электронная платформа для сбора и анализа данных здравоохранения в Европейском союзе. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):26-33. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-24>

Поступила: 21 декабря 2022 г. **Одобрена:** 22 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

DARWIN EU® is an electronic platform for the collection and analysis of health data in the European Union

Radaeva K. S. , Verbitskaya E. V. 

First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The growing volume and complexity of data that is currently being collected in a variety of settings and devices is of varying degrees and quality, posing a challenge for the public health sector to develop a robust electronic system that can be collected, analyzed and made available to clinicians. The creation of a system, the development of the capabilities and potential of information technologies for obtaining, managing and analyzing a large amount of data, will allow to identify facts regarding the safety and effectiveness of the use of drugs, to investigate the validity of statements made by pharmaceutical companies, to obtain a more accurate characterization of treatment methods in individual healthcare sectors and to provide doctors with quick and constant access to this information, which will facilitate its use in the treatment of patients. The development of such a tool is a priority for the health care system in a changing world. An example of such a tool is the Data Analysis and Real Word Interrogation Network (DARWIN EU®), which was launched on February 9, 2022 by the European Medicines Agency.

The purpose of this article is to review the history of creation, organizational structure, operating principles, current experience of the European Union regulatory network and comparison with the experience of international regulatory bodies.

The article, along with the experience of the European Medicines Agency, also considers similar initiatives in the US and Canada.

Keywords: real-world data; real-world evidence; DARWIN EU

For citation:

Radaeva K. S., Verbitskaya E. V. DARWIN EU® is an electronic platform for the collection and analysis of health data in the European Union. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):26-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-24>

Received: December 21, 2022 **Approved:** December 22, 2022 **Published:** December 25, 2022

Создание Data Analysis и Real World Interrogation Network

Источники данных, которые принято называть «большие данные» (*англ.* Big Data), имеют большой объём информации, накапливающийся быстро и поступающий стихийно, включающий в себя данные реального мира, такие как данные электронных медицинских карт, регистрационные данные и данные о претензиях в страховых компаниях, объединённые данные клинических исследований, наборы данных из спонтанных сообщений в системе фармаконадзора, а также данные геномики, протеомики и метаболомики. Эти данные дают возможность дополнить результаты клинических исследований и предлагают большие возможности для улучшения доказательной базы, на основании которой работники здравоохранения принимают решение о применении лекарственных препаратов и технологий здравоохранения.

Сложность интерпретации этих данных и обеспечения доступа к ним ставит перед системой здравоохранения задачу по созданию экспертного потенциала для анализа полученных данных, что обеспечит возможность решать проблемы, связанные с их практическим использованием, и, кроме того, реализовывать преимущества больших данных для общественного здравоохранения и инноваций в данной области, понимание представленных доказательств Big Data и проведение анализа этих данных позволит быстрее доставлять лекарства пациентам и оптимизировать их использование на рынке.

Так, для решения данной проблемы в 2019 году НМА-ЕМА было выпущено руководство Joint Big Data Taskforce Phase II report: «Evolving Data-Driven Regulation», в котором были определены приоритеты рекомендаций для первого этапа работы и предложены пути продвижения европейской регуляторной сети и заинтересованных сторон, имеющих целью реализацию потенциала Big Data с точки зрения общественного здравоохранения и инноваций, путём эволюции подхода к использованию данных для получения доказательств. Группа исследователей НМА-ЕМА ставит целью своего руководства предоставить информацию для принятия стратегических решений и планирования органам и заинтересованным сторонам, помочь им при принятии надёжных решений на основании данных, основанных на доказательствах, которые будут лежать в основе разработки, авторизации и мониторинга безопасности и эффективности лекарственных средств и технологий здравоохранения, а также внести вклад в сетевую стратегию Европейского союза до 2025 года [1, 2].

В 2017 и 2018 годах Руководящая группа по большим данным НМА-ЕМА (BDTF) работала

над отчётом первого этапа, в котором рассматривался спектр Big Data и определены возможности для улучшения деятельности в области регулирования лекарственных средств. Первый этап был опубликован в начале 2019 года и использовался для стимулирования обратной связи с заинтересованными сторонами. Параллельно с консультациями, BDTF начала второй этап своей работы, уделяя особое внимание определению приоритетности рекомендаций первого этапа и подготовке практических предложений о том, как выполнить рекомендации и как европейская регуляторная сеть может сотрудничать с заинтересованными сторонами для реализации потенциала Big Data [1].

Из большого количества рекомендаций, определённых и разработанных в ходе первого этапа, в ходе второго этапа были отобраны 10 приоритетных рекомендаций, которые полностью совместимы с действующей правовой базой ЕС по регулированию лекарственных средств:

1. создать устойчивую платформу для доступа и анализа данных о здравоохранении со всего ЕС — Сеть анализа данных и опроса в реальном мире (*англ.* Data Analysis and Real World Interrogation Network; DARWIN). Совместно с заинтересованными сторонами разработать экономическое обоснование и обеспечить финансирование для создания и поддержания безопасной платформы данных ЕС, которая будет поддерживать принятие более эффективных решений по лекарственным средствам, подкрепляя эти решения с помощью надёжных доказательств из области здравоохранения [1];
2. создать структуру ЕС для обеспечения качества и репрезентативности данных. Разработать руководящие принципы, усилить процесс квалификации данных через научные рекомендации и способствовать внедрению в государствах-членах электронных медицинских карт, реестров, геномных данных и данных по безопасности и обеспечить доступность этих данных [1];
3. обеспечение доступности данных. Определить ключевые метаданные для принятия регуляторных решений по выбору источника данных, укрепить существующую базу данных ресурсов Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (*англ.* European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; ENCePP) для адресации к наиболее подходящим данным и содействовать использованию принципов FAIR (*англ.* Findable — Находимые, Accessible — Доступные, Interoperable — Взаимодействующие, Reusable — Многократно используемые) [1];
4. развивать сетевые навыки ЕС в области Big Data. Разработать учебную программу и стра-

тегию обучения по Big Data на основе анализа навыков всей сети, сотрудничать с внешними экспертами, включая академические институты и целевой набор учёных по данным, специалистов по OMICS-технологиям, биостатистиков, эпидемиологов, а также экспертов в области передовой аналитики и искусственного интеллекта [1];

5. усилить сетевые процессы ЕС для представления Big Data. Запустить «инициативу по изучению Big Data», в рамках которой заявки, включающие Big Data, будут отслеживаться, результаты анализироваться, а полученные знания будут включены в документы для размышления и в методические рекомендации. Усовершенствовать существующий в ЕС реестр PAS для повышения прозрачности методов исследования [1];
6. создание сетевых возможностей ЕС для анализа Big Data. Создать вычислительные мощности для получения, хранения, управления и анализа больших массивов данных, включая данные на уровне пациента (PLD), создать сеть аналитических центров, связанных с регулирующими органами, и усилить способность сети проверять алгоритмы искусственного интеллекта [1];
7. модернизировать предоставление экспертных консультаций. На основе существующей структуры рабочих групп создать рабочую группу по методологии, которая будет охватывать биостатистику, моделирование, экстраполяцию, фармакокинетику, реальные данные, эпидемиологию и передовую аналитику, а также создать рабочую группу по OMICS-технологиям, которая будет опираться на существующую группу по фармакогеномике [1];
8. обеспечить управление данными и их анализ в рамках безопасного и этичного управления. Участие в инициативах по внедрению правил защиты данных ЕС для обеспечения защиты данных путём проектирования, взаимодействие с пациентами и медицинскими работниками по вопросам управления данными, а также создание консультативного комитета по этике [1];
9. сотрудничать с международными инициативами в области Big Data. Поддерживать разработку руководящих принципов на международных многосторонних форумах, стратегии стандартизации данных, реализуемых через органы по стандартизации, а также двустороннее сотрудничество и обмен передовым опытом с международными партнёрами [1];
10. создать «форум по внедрению Big Data» в Европейском союзе. Активный диалог с ключевыми заинтересованными сторонами ЕС, включая пациентов, медицинских работников, промыш-

ленность, агентства по оценке технологий здравоохранения, плательщиков, государственных регуляторов по медицинским устройствам и технологические компании. Установить ключевые точки коммуникации в каждом агентстве и создать ресурс ключевых сообщений и коммуникационных материалов по вопросам регулирования и Big Data [1].

Хотя очевидно, что анализ баз данных RWD может предоставить ценную информацию для поддержки нормативных решений, существуют серьёзные проблемы, связанные с их использованием. Ключевым является доступ к данным, позволяющий эффективно и своевременно использовать их на протяжении всего процесса оценки регуляторных требований, и система DARWIN EU® может помочь решить эту проблему.

Одной из проблем является пробел в регулировании: для адекватного и проактивного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственных средств по всей Европе, потенциально в течение десятилетий после начальной точки лечения, европейской регуляторной системе необходимы своевременные данные, репрезентативные для всей Европы, достаточного качества и объёма для поддержки принятия решений. Возможность воспроизведения анализа RWD в нескольких источниках данных позволит убедить лиц, принимающих решения, в надёжности доказательств [1].

Хотя это не единственный источник данных, можно утверждать, что RWD имеют самый непосредственный потенциал для удовлетворения потребностей в дополнительных доказательствах в течение всего жизненного цикла продукта. До недавнего времени доступ к таким данным в широких масштабах был технически невозможен. Однако за последнее десятилетие технологические достижения открыли новые возможности для доступа и анализа многочисленных дополнительных массивов данных, и всё чаще они могут принести реальную пользу при принятии регуляторных решений.

В настоящее время несколько национальных ведомств прямо или косвенно обращаются к своим национальным базам данных здравоохранения для обоснования принятия решений. Аналогичным образом ЕМА регулярно использует три набора RWD и за последние 5 лет провело 72 собственных исследования для непосредственной поддержки потребностей в доказательствах комитетов ЕМА, в основном Фармаконадзорного комитета по оценке рисков. В дополнение к этим собственным исследованиям ЕМА напрямую заказало через сеть академических центров по всей Европе 15 внешних исследований, большинство из которых имеют несколько баз данных, кото-

рые являются многонациональными. Хотя такой подход обеспечивает уверенность, позволяя воспроизводить результаты исследований в многочисленных базах данных, он требует времени для проведения закупок, обеспечения академического времени, согласования протоколов и обеспечения доступа к данным из многочисленных источников и, следовательно, задерживает принятие решений. Кроме того, он в основном ограничен данными общей практики и имеет ограниченное географическое распространение по странам — членам ЕС [1, 2].

Концепция DARWIN EU® заключается в предоставлении EMA и национальным компетентным органам в странах — членах ЕС доступа к достоверным и надёжным реальным данным, например, о заболеваниях, популяциях пациентов, применении, безопасности и эффективности лекарственных средств, включая вакцины, на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата [2].

Благодаря поддержке принятия решений о разработке, разрешении и надзоре за лекарственными средствами выиграет широкий круг заинтересованных сторон — от пациентов и специалистов здравоохранения до органов оценки технологий здравоохранения и фармацевтической промышленности. Кроме того, DARWIN EU® станет бесценным ресурсом для подготовки и реагирования на будущие кризисы и пандемии в области здравоохранения [1].

EMA будет сотрудничать с Медицинским центром Университета Эразма Роттердамского для создания Координационного центра DARWIN EU®. Контракт был заключён с Медицинским центром Университета Эразма Роттердамского после объявления тендера на поиск поставщика услуг, опубликованного в июне 2021 года. Подрядчик создаст необходимую инфраструктуру Координационного центра и наладит требуемые бизнес-услуги. Он будет проводить научные исследования для ответа на исследовательские вопросы, возникающие в ходе оценки лекарственных средств в ЕС, а также вести каталог реальных источников данных и метаданных для использования в деятельности по регулированию лекарственных средств. Все исследования будут публиковаться в каталоге наблюдательных исследований ЕС [1, 2].

DARWIN EU® также будет выступать в качестве первопроходца для European Health Data Space (EHDS) и в конечном итоге подключится к услугам EHDS, что позволит использовать EHDS в контексте регулирования лекарственных средств в Европе [1, 2].

Первые пилотные исследования DARWIN EU® будут проведены в 2022 году. EMA будет осу-

ществлять надзор за работой Координационного центра, подключать его к работе комитетов EMA по лекарственным средствам и контролировать его работу [2].

В долгосрочной перспективе DARWIN EU® смогут использовать такие организации, как Европейский центр профилактики и контроля заболеваний, органы оценки технологий здравоохранения и плательщики [1, 2].

DARWIN EU® будет способствовать принятию регуляторных решений путём:

- создания и расширения каталога источников данных наблюдений для использования в регулировании оборота лекарственных средств [1, 2];
- обеспечения источника высококачественных, проверенных реальных данных о применении, безопасности и эффективности лекарственных средств [1, 2];
- решения конкретных вопросов путём проведения высококачественных неинтервенционных исследований, включая разработку научных протоколов, опрос соответствующих источников данных, интерпретацию и представление результатов исследований [1, 2].
- Сеть анализа данных и опроса в реальном мире будет использовать различные виды ресурсов, в числе которых:
- источники, собирающие данные о здоровье на регулярной основе и представляющие различные типы реальных данных с точки зрения элементов данных, условий (первичная и вторичная медицинская помощь), населения, происхождения (например, электронные медицинские карты) [1, 2];
- источники данных, которые в совокупности обеспечивают широкий географический охват [1, 2];
- источники данных, содержащие данные на уровне пациента с уникальным идентификатором пациента, связывающим все записи, относящиеся к данному пациенту [1, 2];
- выписанные или выданные лекарственные препараты, идентифицируемые по количеству (например, дозы, размер упаковки) и датам, позволяющим рассчитать кумулятивные дозы и длительность применения, и связанные с отдельными, но неидентифицируемыми пациентами [1, 2];
- клинические события, официально закодированные, с точными датами и связанные с отдельными, но неидентифицируемыми пациентами;
- данные уже преобразованные или планируемые к преобразованию в общую модель данных [1, 2].

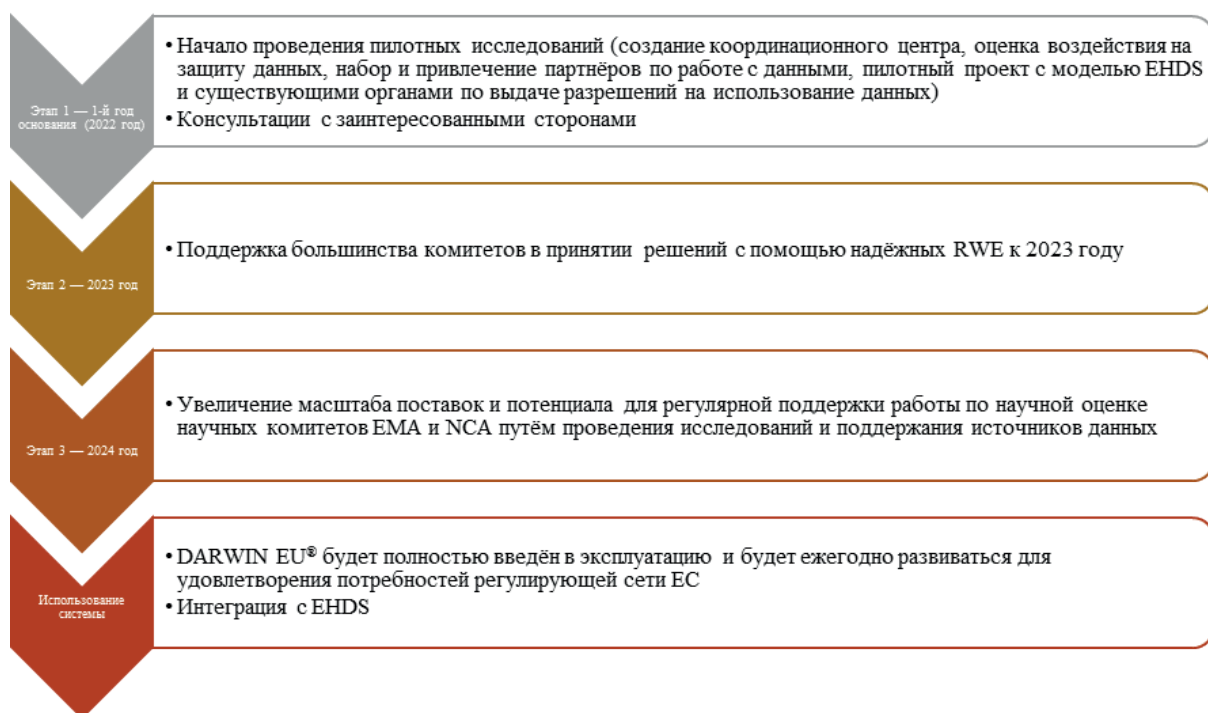


Рис. План реализации проекта [2]

Текущий опыт и доступ для регуляторной сети Европейского союза

На данный момент меньшинство национальных компетентных органов (НКА), включая, но не ограничиваясь ими, органы Великобритании, Дании, Франции и Испании, могут получать доступ и анализировать национальные RWD. Ещё несколько НКА активно развивают компетенции и доступ к данным. Недавний обзор электронных баз данных здравоохранения в Европе выявил 34 базы данных в 13 странах ЕС с различным уровнем доступа. Однако в ряде стран доступ к данным о здравоохранении постепенно расширяется [1].

К тому же ЕМА приобрело доступ к псевдоанонимизированным электронным медицинским картам из Великобритании, Франции и Германии, а также заключило контракты с академическими консорциумами, позволяющие проводить исследования RWD на основе большего числа баз данных из всех стран ЕС (36 баз данных из 10 стран). С 2013 по 2019 год ЕМА провело 74 исследования с использованием собственных баз данных электронных медицинских карт и заказало 18 внешних исследований. В основном они проводились в области безопасности лекарственных препаратов и поддерживали решения Комитета по оценке рисков в фармаконадзоре (англ. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC) и Комитета по лекарственным средствам для человека (англ. The Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) [1].

Проведённые ранее проекты заложили прочный фундамент для развития устойчивой платформы, примерами таких проектов являются:

- PROTECT был одним из первых проектов частного партнёрства, осуществлённых в рамках IMI; в нём была протестирована и применена общая для всего ЕС модель протоколов для исследований с использованием нескольких баз данных и изучены условия успеха такой сетевой модели [1, 2];
- база данных исследовательских ресурсов Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (ENCePP) может способствовать созданию таких сетей, позволяя идентифицировать центры и наборы данных по странам и типам исследований [1, 2];
- несколько исследовательских проектов также разработали (и продолжают разрабатывать) инструменты и инфраструктуру для отображения и использования европейских источников данных в общей модели данных в рамках федеративной сети данных. Поддерживая стандартизацию данных и внедрение общей системы качества, эти проекты будут способствовать проведению высококачественных и воспроизводимых исследований по всей Европе. Данные могут быть извлечены из местных баз данных с помощью специфического для конкретного исследования извлечения из базы данных в простую общую

модель данных (CDM). Полученные данные могут быть переданы в центральное хранилище данных в виде данных на уровне пациента или агрегированных данных для дальнейшего анализа. Примерами исследовательских сетей, которые использовали этот подход, применяя CDM для конкретных исследований, являются EU-ADR, SOS, ARITMO, SAFEGUARD, GRIP, EMIF, EUROmedICAT и ADVANCE [1, 2];

- несколько организаций также применяют общее управление сборами и базами данных (преобразование всей базы данных), аналогично проектам US Sentinel и OHDSI. Основное преимущество заключается в том, что его можно использовать практически для любого исследования с использованием данной базы данных. Проект OHDSI основан на Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) и сотрудничает с финансируемым IMI проектом EHDS, целью которого является создание крупномасштабной, объединённой сети источников данных, стандартизированных под общую модель данных в Европе [1, 2].

Сравнение с опытом международных регулирующих органов

В США существует национальный ресурс для сбора доказательств реальной клинической практики — Sentinel, создание которой было инициировано в мае 2008 года. Тогда была создана система Mini-Sentinel — пилотный проект, который имел своей целью информирование о разработке системы Sentinel. Начало работы основной официальной версии Sentinel произошло в феврале 2016 года [3].

За последние десять лет Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) инвестировало около миллиарда долларов США в RWD. Это было основано на чёткой правовой базе и финансировании, включая Закон США о методах лечения 21 века (англ. 21st Century Cures Act), принятый 13 декабря 2016 года. В октябре 2019 года FDA объявило о заключении нового 5-летнего контракта с Harvard Pilgrim на сумму 220 млн долларов США на программу Sentinel [4].

Система Sentinel собирает данные об эффективности и безопасности лекарственных средств, биологических препаратов и медицинских технологий и осуществляет её анализ на основе статистических методов для изучения взаимосвязей и закономерностей в полученной информации. Основной массив данных система получает из сведений административных отчётов и отчётов организаций, сотрудничающих с Sentinel. Полученные данные проходят тщательный анализ и проверку на качество, преобразуются в общую модель,

включающую все полнотекстовые данные, полученные о пациенте, и сохраняющую конфиденциальность этих данных [3].

Во время пандемии COVID-19 FDA потребовало расширения и усовершенствования работы системы Sentinel. Данная система участвовала в мониторинге использования, безопасности и эффективности лекарственных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции, получала и анализировала информацию о характере течения и тяжести заболевания в различных группах пациентов и участвовала в оценке методов воздействия, применявшихся в реальной клинической практике [3].

Ещё в одной стране Северной Америки существует и активно используется система сбора и анализа данных реальной клинической практики. В Канаде Министерство здравоохранения Канады и Директорат исследований в области здравоохранения создали CNODES — Федеративную сеть баз данных здравоохранения — в своих провинциях, которая проводит исследования RWD по общим протоколам. Ежегодное оперативное финансирование канадской модели составляет около 5 млн евро [5].

CNODES создала общеканадскую сеть для наблюдательных исследований лекарственных средств, а также инфраструктуру и набор процессов для проведения высококачественных исследований влияния лекарств на население [5].

CNODES получает запросы от заинтересованных сторон через Научно-консультативный комитет DSEN. В этот комитет входят представители DSEN, члены групп DSEN, включая CNODES, и представители компаний, подающих запросы (обычно это Министерство здравоохранения Канады). Основная часть исследований CNODES посвящена сравнительной безопасности; другие исследования включают исследования использования лекарственных препаратов, исследования качества обслуживания и сравнительной эффективности. Заинтересованные стороны (в основном федеральные органы регулирования лекарственных средств, федеральные и провинциальные финансисты лекарственных льгот) вносят важный вклад в ключевые моменты исследовательского процесса CNODES. Они предоставляют первоначальные запросы и протоколы обзора для исследовательских проектов CNODES, а также помогают уточнить вопросы исследования и научные протоколы. Они также помогают в интерпретации и контекстуализации результатов и адаптируют эту информацию для целевых пользователей знаний [5].

Запросы сначала оцениваются на предмет целесообразности членами CNODES — учёными и аналитиками, работающими в восьми канадских провинциях. Работа обычно начинается с обо-

ра литературы для оценки состояния литературы на сегодняшний день. Затем в тесном сотрудничестве с соответствующими заинтересованными сторонами запросы уточняются до исследовательских вопросов. После того, как запрос признан выполнимым, составляется научный протокол и план действий по управлению проектом (англ. Performance Management Appraisal Program; PMAP). Научный протокол регистрируется на сайте clinicaltrials.gov. Составляется подробный план статистического анализа, чтобы обеспечить воспроизводимость результатов и свести к минимуму ненужную гетерогенность в разных местах. Анализы проводятся независимо в каждом центре и направляются в координирующий центр без ослепления аналитиков и исследователей относительно работы других центров. При необходимости результаты подвергаются метаанализу исследовательской группой. Наконец, составляется несколько кратких отчётов, включая одностраничный «информационный листок», и полный отчёт об исследовании. За этими отчётами обычно следует публикация в рецензируемых журналах [5].

В Российской Федерации на данный момент не существует единой системы для сбора и анализа данных реальной клинической практики, однако ведётся работа в данном направлении. Так, за 2021 год был проведён ряд конференций и симпозиумов в содружестве со странами-членами Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Данные мероприятия были нацелены на постановку вопросов, анализ результатов текущей работы и поиск решений в отношении цифровизации системы и улучшения административно-правовой базы в рамках RWD/RWE [6]. Так, в рамках ЕАЭС с 27 марта 2022 года официально были введены понятия «данные реальной клинической практики» (RWD) и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» (RWE). В 2022 году состоялась III ежегодная научно-практическая RWD/RWE-конференция: «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения», в ходе которой специалисты рассмотрели и вопросы, касающиеся цифровых единых систем сбора информации. В конференции приняли участие как российские, так и международные эксперты в области RWD/RWE. Экспертами были выявлены проблемы, ведущими из которых являются низкое качество и отсутствие единого формата данных, что ограничивает возможность их системного анализа; отсутствие нормативно-правового регу-

лирования в рамках безопасности сбора и анализа анонимизированных данных, получаемых из системы здравоохранения; отсутствие единого регистра пациентов, который бы объединял все данные о пациентах, получающих медицинскую помощь в рамках системы здравоохранения Российской Федерации [7].

Существуют и другие регулирующие органы по всему миру, которые разработали и продолжают разрабатывать устойчивые платформы для доступа и анализа данных здравоохранения, уделяя основное внимание электронным медицинским картам и данным о страховых случаях.

Вывод

Регуляторная сеть Российской Федерации отстаёт от международных партнёров в области доступа и анализа RWD. Однако всё ещё есть возможность ускорить разработку продуктов и оптимизировать их использование на рынке за счёт повышения эффективности принятия решений с использованием данных о здравоохранении.

Для реализации этого потенциала потребуются крупная инициатива, включающая поддержку всех заинтересованных сторон.

Инициативы ЕМА, сети ЕС и ЕК соответствуют потребностям и желаниям заинтересованных сторон в использовании данных для улучшения здравоохранения.

Одной из важных инициатив является создание и инициация проекта Сети анализа данных и опроса в реальном мире (DARWIN EU®), имеющего своей целью обеспечить ЕМА и национальным компетентным органам в странах — членах ЕС доступ к достоверным и надёжным реальным данным, о заболеваниях, популяциях пациентов, применении, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства.

DARWIN EU® соединит европейскую сеть регулирования лекарственных средств с Европейским пространством данных о здоровье (EHDS), инициативой Европейской комиссии, направленной на улучшение обмена и доступа к различным типам данных о здоровье.

DARWIN EU®, выступая в качестве флагмана EHDS, обеспечит обмен медицинскими данными для использования в сфере здравоохранения, разработки политики и исследований по всей Европе при полном соблюдении требований по защите данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Участие авторов. Радаева К.С. — основной автор статьи; Вербицкая Е.В. — общее руководство работой.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Радаева Ксения Сергеевна — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

Вербицкая Елена Владимировна — к. б. н., доцент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: elena.verbitskaya@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

Литература/References

1. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: «Evolving Data-Driven Regulation» | EMA. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/hma-ema-joint-big-data-taskforce-phase-ii-report-evolving-data-driven-regulation_en.pdf.
2. Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN EU) | EMA. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>.
3. Еременко Е.О., Баранова М.И. SENTINEL SYSTEM — национальная электронная система для сбора данных реальной клинической практики FDA. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):32-40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-my-rwd-15>. [Eremenko EO, Baranova MI. SENTINEL SYSTEM — electronic system for collecting real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2):32-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-my-rwd-15>].
4. Behrman RE, Benner JS, Brown JS, McClellan M, Woodcock J, Platt R. Developing the Sentinel System — A National Resource for Evidence Development. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):498-9. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp1014427>.
5. Platt RW, Henry D, Suissa S. The Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES): reflections on the first eight years, and a look to the future. — 2019. <https://doi.org/10.1002/pds.4936>.
6. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчет о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (1):1-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-my-rwd-6>. [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. (In Russ.)].
7. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы III ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (3):35-41. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-my-rwd-20>. [Kolbin AS. Resolution based on the results of the III annual scientific and practical conference «Real clinical practice in a changing world. Challenges and Solutions». *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (3):35-41. (In Russ.)]. 

Participation of authors. Radaeva KS — the main author of the article; Verbitskaya EV — general management of work.

ABOUT THE AUTHORS

Radaeva Ksenia S. — First St. Petersburg State Medical University, named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

Verbitskaya Elena V. — candidate of biological sciences, associate professor of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: elena.verbitskaya@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

Руководство NICE по работе с данными из реальной клинической практики

Мотринчук А. Ш. ¹, Касимова А. Р. ^{1,2}, Новодережкина Е. А. ³

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

² - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ - ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В данной статье представлен краткий обзор ключевых аспектов планирования, проведения и представления результатов исследований по сбору и анализу данных реальной клинической практики NICE, а также общая информация об источниках данных реальной клинической практики и их использовании в алгоритмах принятия управленческих решений организацией NICE. Описаны трудности поиска и использования данных реальной клинической практики, а также методы их преодоления, даны краткие рекомендации NICE по оценке пригодности данных и алгоритм проведения количественных исследований по сбору доказательств реальной клинической практики.

Ключевые слова: рекомендации; данные реальной клинической практики; RWD; RWE; NICE

Для цитирования:

Мотринчук А. Ш., Касимова А. Р., Новодережкина Е. А. Руководство NICE по работе с данными из реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):34-44. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-25>

Поступила: 29 декабря 2022 г. **Одобрена:** 30 декабря 2022 г. **Опубликована:** 31 декабря 2022 г.

NICE guidance to working with real-world data

Motrinchuk A. Sh. ¹, Kasimova A. R. ^{1,2}, Novoderezhkina E. A. ³

¹ - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

² - Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

³ - LLC «Novartis Pharma», Moscow, Russian Federation

Abstract

This article provides a brief overview of the key aspects of planning, conducting, and reporting NICE clinical practice data collection and analysis studies, as well as general information about the sources of real-world data (RWD) and their use in NICE management decision-making algorithms. The difficulties of finding and using RWD are described, as well as methods for overcoming them, brief NICE recommendations for assessing the suitability of data and an algorithm for conducting quantitative studies to collect evidence from RWD are given.

Keywords: real-world data; RWD; RWE; NICE

For citations:

Motrinchuk A. S., Kasimova A. R., Novoderezhkina E. A. NICE guidance to working with real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):34-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-25>

Received: December 29, 2022. **Accepted:** December 30, 2022. **Published:** December 31, 2022.

Введение

В последние годы возрос интерес к данным реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD) и доказательствам, основанным на данных реальной клинической практики (*англ.* real-world evidence; RWE), для ускорения и обогащения разработки новых биофармацевтических продуктов,

чему способствовал Закон о лекарствах XXI века (*англ.* The 21st Century Cures Act) в Соединённых Штатах и аналогичные политические усилия в других странах, готовность регулирующих органов учитывать RWE в своих решениях, требования со стороны сторонних плательщиков, а также по-

нимание низкого уровня внешней валидности традиционных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

В данной статье рассматривается самое полное на сегодняшний день руководство по RWD/RWE, изданное Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (англ. National Institute for Health and Care Excellence; NICE).

Руководство NICE по RWE является частью большого пятилетнего стратегического плана, сфокусированного на использовании RWE для ответов на имеющиеся вопросы, связанные с доказательной базой, улучшении принятия решений и способствовании процессов, связанных с обеспечением пациентов инновационными технологиями здравоохранения. Руководство NICE по RWE представляет лучшие подходы и практики для планирования, проведения и репортирования исследований RWE.

Общая информация об использовании доказательств реальной клинической практики в алгоритмах принятия решений NICE

Согласно NICE, **данные реальной клинической практики** — это данные о состоянии здоровья, опыте пациентов или данные об оказании медицинской помощи, собранные вне строго контролируемых клинических исследований. Данные реальной клинической практики могут быть собраны в процессе оказания медицинской или социальной помощи. Такие данные также можно собирать проспективно, для изучения одного или нескольких исследовательских вопросов.

Большая часть источников данных реальной клинической практики являются наблюдательными (неинтервенционными), то есть без какого-либо predetermined протокола исследования вмешательства.

Некоторые интервенционные исследования, например прагматические клинические исследования (англ. pragmatic clinical trials), которые позволяют объединить преимущества наблюдательного исследования в реальной клинической практике с научной строгостью рандомизированного клинического исследования и тем самым более точно ответить на вопросы реальной клинической практики, могут стать источником доказательств, основанных на данных реальной клинической практики. Кроме того, источники данных реальной клинической практики могут использоваться также при разработке дизайна таких исследований, наборе участников или сборе данных о клинических исходах.

Согласно стратегии на период с 2021 по 2026 г. NICE стремится использовать данные реальной клинической практики для устранения пробелов

в доказательной базе обеспечения доступности инновационных разработок для пациентов. С целью реализации этого намерения исследования, основанные на данных реальной клинической практики, следует проводить прозрачным и добросовестным образом с использованием соответствующих задачам исследования данных, а также с учётом потенциальных систематических ошибок и других ограничений. Для прозрачного сбора данных и обеспечения высокого качества доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, NICE публикует рекомендации по оптимальному проведению соответствующих исследований. Такой подход крайне важен для повышения доверия к исследованиям, основанным на данных реальной клинической практики, и использования соответствующих полученных доказательств при принятии решений.

Данные реальной клинической практики могут быть количественными или качественными. Наиболее часто анализируемые типы данных включают демографические характеристики пациентов, анамнестические данные, данные о клинических исходах (включая исходы, сообщаемые пациентами), опыте пациентов или пользователей, использовании ресурсов и затратах, результаты исследований множества омиксных технологий (генома, протеома, транскриптома, эпигенома, метаболома и микробиома), данные лабораторных исследований и визуализации, данные, полученные от пациентов. При этом могут учитываться как национальные, так и международные данные.

Данные, полученные в условиях реальной клинической практики, широко используются для обоснования рекомендаций NICE, например, чтобы:

- 1) охарактеризовать состояние здоровья, вмешательства, маршруты оказания медицинской помощи, исходы лечения и опыт пациентов;
- 2) разработать, валидировать и использовать (в качестве переменных) экономические модели (включая оценку использования ресурсов, качества жизни, частоты событий, распространённости, заболеваемости и долгосрочных исходов);
- 3) разработать или валидировать цифровые технологии здравоохранения (например, цифровые технологии могут основывать алгоритмы принятия клинических решений, разработанные с использованием реальных данных);
- 4) выявлять, описывать и устранять факторы неравенства в отношении здоровья;
- 5) оценивать и мониторировать безопасность медицинских технологий, включая лекарственные средства, изделия и процедуры. медицинских технологий, включая лекарственные средства, изделия и процедуры.

Краткий обзор ключевых аспектов планирования, проведения и представления результатов исследований по сбору доказательств из реальной клинической практики по методологии NICE

На этапе планирования исследования:

- 1) необходимо чётко определить исследовательский вопрос, критерии отбора популяции, характеристики вмешательств, исходы и целевое количество данных;
- 2) следует заранее планировать исследование и размещать протоколы (включая план анализа данных) в открытом доступе;
- 3) следует использовать валидные данные достаточного качества, релевантные для изучения исследовательских вопросов;
- 4) при планировании сбора первичных данных следует продумать порядок сбора данных с ориентацией на пациента, при этом минимизируя нагрузку на пациентов и медицинских работников;
- 5) при использовании данных следует соблюдать местное законодательство, кодексы практики и требования контролёра данных.

На этапе проведения исследования:

- 1) дизайн исследования и методы статистического анализа должны быть разработаны в соответствии с предметом исследования и с учётом ключевых рисков возникновения систематической ошибки;
- 2) необходимо проводить анализ чувствительности и (или) анализ систематических ошибок для оценки устойчивости исследований к ключевым рискам возникновения систематической ошибки, курирования неопределённых данных или принятия аналитических решений;
- 3) необходимо создавать и внедрять стандарты и протоколы обеспечения качества для обеспечения целостности и качества исследования.

На этапе проведения отчётности:

- 1) следует достаточно подробно описать дизайн исследования и аналитические методы, чтобы независимые исследователи могли в полной мере установить, какие мероприятия были проведены и с какой целью, критически оценить исследование и воспроизвести его;
- 2) кроме того, в отчётность следует включить следующую информацию: происхождение, качество и актуальность данных, курирование данных, отсев пациентов, начиная от исходных данных до итогового анализа, характеристики пациентов (включая недостающие данные) и сведения о последующем наблюдении в целом

и по ключевым группам населения, результаты всех запланированных и проведённых анализов (с чётким обозначением любых видов анализа, которые не были запланированы заранее), оценку риска возникновения систематической ошибки, ограничения исследования и интерпретацию результатов.

Какие исследования наиболее предпочтительны по методологии NICE?

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются предпочтительным источником доказательств эффективности вмешательств. Рандомизация гарантирует, что любые различия в исходных характеристиках между группами являются случайными. Слепой метод (если применяется) позволяет предотвратить влияние информации о распределении в группы лечения на поведение участников и организаторов исследования. Однако рандомизированные исследования иногда недоступны или не оказывают прямого влияния на принятие решений Национального центра здоровья Великобритании (*англ.* National Health Service; NHS) в отношении пациентов.

Нерандомизированные исследования часто проводятся для оценки эффектов медицинских изделий и процедур, а также вмешательств в области общественного здравоохранения, для которых РКИ проводятся реже. Они получают всё более широкое распространение в качестве метода первоначальной оценки лекарственных средств, поскольку всё больше лекарственных препаратов регистрируются регуляторными органами на основании неконтролируемых исследований. Наконец, повышенное внимание к оценке жизненного цикла технологий и опыта пациентов в условиях реальной клинической практики после первичной регистрации основано на данных нерандомизированных исследований. Среди нерандомизированных исследований с использованием данных реальной клинической практики для оценки сравнительных эффектов наиболее часто проводятся наблюдательные когортные исследования и однокогортные исследования (*англ.* single-arm) с внешним контролем, полученным в условиях реальной клинической практики.

Что является источником данных реальной клинической практики для NICE?

- *Электронная медицинская документация* — компьютеризированные записи отдельных пациентов, как правило, они используются медицинскими специалистами при ведении пациентов, иногда они объединяют данные из других информационных систем, включая лабораторные, геномные системы и системы визуализации.

- *Административные данные* — данные, собранные в административных целях службами здравоохранения и социального обеспечения.
- *Данные по страховым выплатам* — тип административных данных об использовании медицинских услуг, которые часто собирают в рамках системы страхования.
- *Регистры пациентов* — структурированные системы, в которых собраны единообразные (клинические и другие) данные для выявления конкретных исходов конкретного заболевания, состояния или воздействия в конкретной популяции, данные регистров могут использоваться в разных целях, в том числе при проведении научных исследований, оказании медицинской помощи или разработке законодательных норм. Регистры могут содержать также данные интервенционных исследований.
- *Исходы, сообщаемые пациентами*, — данные о состоянии здоровья, полученные напрямую от пациентов или лиц, осуществляющих за ними уход, включая данные, поступающие с носимых медицинских или персональных устройств, через мобильные приложения, социальные сети или интернет-инструменты. Данные можно собирать активно (например, при введении данных в форму самим пациентом) или пассивно (например, с помощью умных часов, которые измеряют уровень активности человека, его частоту сердечно-сосудистых сокращений и прочее).
- *Анализ амбулаторных карт пациентов* — данные, полученные ретроспективно в результате анализа амбулаторных медицинских карт пациентов (включая бумажные или электронные карты). Данные анализа карт широко используют в исследованиях по оценке естественного течения заболевания. С их помощью можно получить данные, не представленные в стандартных источниках данных.
- *Аудит и оценка услуг* — клинические аудиты проводят с целью сопоставления стандартов лечения с передовой практикой или установленным стандартом, чтобы впоследствии исходя из этих данных повышать качество медицинской помощи. Данные могут быть собраны проспективно или ретроспективно, оценка услуг проводится для определения и оценки актуальных моделей оказания медицинской помощи.
- *Наблюдательные когорты с первичным сбором данных* — традиционные проспективные исследования с одним или несколькими предметами исследования.
- *Исследования в области здоровья, интервью и фокус-группы* — исследования в области здоровья предусматривают систематический сбор данных о состоянии здоровья и заболеваниях

у населения посредством опросов. Их проводят с разными целями, в том числе для изучения тенденций в отношении здоровья населения или опыта пациентов в связи с получением медицинской помощи. Интервью и фокус-группы используются для сбора качественных данных, например о мнениях и опыте пациентов.

Примеры использования доказательств реальной клинической практики

Данные реальной клинической практики уже используются в программах NICE для получения различных типов доказательств, особенно если предмет исследования не связан с оценкой эффективности вмешательств.

Примеры использования данных реальной клинической практики NICE:

- 1) описание состояния здоровья, вмешательств, методов лечения, клинических исходов и опыта пациентов, включая данные о естественном течении заболевания: при подготовке специализированного руководства NICE по применению онасемогена абепаровека для лечения спинальной мышечной атрофии — для описания характеристик этого заболевания использовалось большое количество разных источников данных реальной клинической практики;
- 2) оценка экономической нагрузки: руководство NICE по оценке технологии применения бенрализумаба для лечения тяжёлой эозинофильной бронхиальной астмы — использовались данные из базы данных CPRD GOLD в системе изучения Больничной статистики (англ. Hospital Episode Statistics; HES);
- 3) изучение опыта пациентов: в руководстве NICE по использованию медицинской технологии Kardia Mobile для выявления фибрилляции предсердий использовались данные опроса пациентов о простоте использования технологии;
- 4) выявление, описание и устранение факторов неравенства в отношении здоровья: руководство NICE по оценке применения кризанлизумаба для профилактики серповидно-клеточных кризов при серповидно-клеточной анемии содержит данные из Национального реестра гемоглобинопатии о состоянии здоровья пациентов с серповидно-клеточной анемией и её преобладающей встречаемостью у представителей определённых этнических групп;
- 5) оценка показателя неэффективности изделия или вмешательства: в клинических рекомендациях NICE по эндопротезированию тазобедренных, коленных и плечевых суставов использованы данные из национального реестра данных о частоте проведения повторных операций эндопротезирования коленных суставов;

- 6) измерение влияния вмешательств (включая исследования) на предоставление услуг и принятие решений об уходе: руководство NICE по диагностическому профилированию опухоли для принятия решений о проведении адъювантной химиотерапии при раке молочной железы на ранней стадии содержит результаты нескольких проспективных наблюдательных исследований;
- 7) исходы, сообщаемые пациентами, включая качество жизни: в специализированном руководстве NICE по применению элосульфазы альфа для лечения мукополисахаридоза IVA типа были использованы данные по качеству жизни, полученные в ходе опроса пациентов.

Трудности при получении доказательств реальной клинической практики

Данные реальной клинической практики имеют большой потенциал для улучшения нашего понимания значимости вмешательств в повседневной клинической практике. Тем не менее существуют важные проблемы, которые необходимо решить для получения надёжных результатов и повышения доверия к доказательствам. Далее описаны основные проблемы.

1. Доверие к исследованиям, основанным на данных реальной клинической практики

Повысить доверие к исследованиям, основанным на данных реальной клинической практики, можно с помощью:

- a) регистрации протокола исследования до старта исследования;
- b) публикации контрольных списков или инструментов отчётности;
- c) установления требований к заявлениям авторов о подтверждении целостности доступа к данным и проведения исследования с публикацией данных, перечней кодов и аналитических кодов в открытом доступе;
- d) предоставления доступа к данным через защищённую среду данных и отслеживания документального следа.

2. Качество и актуальность данных

В источниках данных реальной клинической практики нередко отсутствуют некоторые виды данных, например, сведения о размере опухоли или функциональном статусе. Однако всё чаще применяются специальные методы извлечения элементов данных из данных, например из записей врача. Данные по другим переменным могут быть недостаточно подробными. Например, для проведения исследования может потребоваться информация о конкретном лекарственном препарате или медицинском изделии, тогда как доступны могут быть

сведения только о классе лекарственного препарата или медицинского изделия. Другой пример: для проведения исследования могут потребоваться данные для определения критериев дифференциации геморрагического и ишемического инсульта, тогда как источник данных может содержать данные обо всех видах инсультов без дополнительного уточнения. Даже если соответствующие элементы данных содержат достаточно подробные сведения, данные могут отсутствовать или быть неточными, что может привести к возникновению

систематической ошибки информации. Кроме того, могут существовать различия в методах регистрации и качестве данных в разных центрах или у разных пациентов, а также в процессах управления качеством разных источников данных.

Помимо доступности данных по соответствующим элементам исследования, на релевантность конкретного источника данных для предмета исследования могут влиять несколько факторов. К ним относятся репрезентативность выборки исследования и сходство схем лечения и оказания медицинской помощи с рутинной практикой оказания медицинской помощи в NHS, релевантность данных, размер выборки и продолжительность последующего наблюдения.

Ключевой вопрос заключается в том, достаточно ли данных для получения надёжных расчётных результатов для принятия необходимого решения и планируется ли экстраполяция или обобщение данных для целевой популяции в NHS.

3. Риск возникновения систематической ошибки

Исследования с использованием данных реальной клинической практики подвержены риску возникновения систематической ошибки в связи с использованием нескольких источников в зависимости от назначения. В несравнительных исследованиях может возникнуть систематическая ошибка отбора, если участники исследования не являются репрезентативными для целевой популяции. Это может быть связано с неслучайным отбором выборки из исходной популяции, отсутствием ответов на вопросы анкеты или различиями в поведении и клинических исходах у добровольцев, участвующих в исследовании. Систематическая ошибка информации может возникнуть в результате отсутствия или неточности данных о критериях включения популяции в исследование, вмешательствах или воздействии, исходах и ковариатах (в зависимости от обстоятельств). Эти ограничения могут быть обусловлены низким качеством данных, схем лечения или процедур сбора данных. Кроме того, они могут быть вызваны ошибками в определении периода наблюдения. Вмешивающиеся факторы возникают

при наличии общих причин выбора вмешательства и исхода. Предполагается, что такие факторы часто возникают в здравоохранении, поскольку медицинские работники и пациенты принимают решения о начале и продолжении лечения на основе своих ожиданий в отношении пользы и рисков (то есть под влиянием систематической ошибки, связанной с показанием или предубеждением). Систематическая ошибка, связанная с вмешивающимся фактором, может возникнуть при сравнении методов лечения по разным показаниям и типам вмешательств (например, хирургическое вмешательство и лекарственная терапия), а также в исследованиях внешних воздействий.

Проведение количественных исследований, основанных на данных реальной клинической практики

В настоящее время основное внимание NICE уделяется исследованиям по сбору количественных данных для получения доказательств реальной клинической практики. Однако некоторые описанные аспекты планирования, проведения и представления результатов применимы также к качественным исследованиям. При изучении аспектов, с которыми связаны различия, следует применять признанные методы анализа, синтеза и представления качественных данных. Следует консультироваться с пациентами по всем аспектам планирования и проведения исследования.

Принципы получения доказательств

При проведении любых исследований, основанных на данных реальной клинической практики, следует соблюдать указанные принципы:

- a) использовать актуальные данные достаточного качества и надлежащего и установленного происхождения для ответа на вопрос исследования;
- b) собирать доказательные данные прозрачным и целостным образом на всех этапах от планирования исследования до его проведения и составления отчётности;
- c) использовать методы анализа, которые позволяют минимизировать риск систематической ошибки и охарактеризовать неопределённость.

Планирование исследования

- 1) Определение исследовательского вопроса — разработчики доказательств должны чётко указывать исследовательские вопросы независимо от дизайна исследования.
- 2) Планирование проведения исследования — разработчики должны по возможности заранее спланировать максимум аспектов проведения исследования. В протоколах следует описать цели исследования, порядок идентификации

и сбора данных, курирование данных, дизайн исследования и методы выполнения всех, запланированных видов анализа, включая анализ подгрупп и анализ чувствительности.

- 3) Выбор данных, соответствующих назначению.

Разработчики должны обосновать выбор окончательных источников данных, проверив происхождение данных и соответствие предмету исследования. Рекомендуется по возможности идентифицировать источники данных-кандидатов с помощью систематического, прозрачного и воспроизводимого поиска.

4. Сбор данных

В некоторых случаях может потребоваться сбор первичных данных. Сбор данных следует осуществлять в соответствии с заранее установленным протоколом, при этом необходимо разработать и внедрить процедуры обеспечения качества для получения целостных и непротиворечивых данных.

5. Выбор дизайна исследования и методов анализа

Данные реальной клинической практики можно использовать для получения нескольких видов доказательств, включая информацию о распространённости или заболеваемости, использовании медицинских услуг или затратах на них, методах лечения, а также характеристиках пациентов, исходах и опыте. Дизайн соответствующих исследований и применяемые методы анализа должны соответствовать предмету исследования и отражать характеристики данных, включая: характер и распределение данных по переменной, размер выборки, структуру данных, включая иерархию или кластеризацию данных (например, можно сгруппировать данные по больницам или по каждому пациенту в разные временные точки), неоднородность исходов в разных группах популяции; одномоментный или проспективный дизайн исследования.

6. Минимизация риска возникновения систематической ошибки

При необходимости следует выявлять угрозы для внутренней обоснованности, связанные с источниками возникновения систематической ошибки, и устранять путём сбора и анализа данных.

7. Оценка устойчивости результатов исследования

Разработчикам следует стремиться к минимизации риска возникновения систематической ошибки на различных этапах разработки дизайна исследования и анализа его результатов. При выполнении анализа чувствительности следует учи-

тивать аспекты, связанные с наибольшим риском возникновения систематической ошибки, и ситуации, когда осуществляется курирование данных или принимаются аналитические решения, несмотря на существенную неопределённость. Следует обратить внимание на следующие общие аспекты: использование разных рабочих определений ключевых переменных исследования, использование разных временных окон для определения переменных исследования и последующего наблюдения, использование альтернативных критериев отбора пациентов, устранение недостающих данных и погрешностей в измерении, использование альтернативных спецификаций моделей, решение проблем, связанных со сменой терапии или утратой возможностей для последующего наблюдения, поправка на несоблюдение режима лечения.

8. Использование пропорциональных процессов обеспечения качества

Обеспечение качества управления данными, аналитического кодирования и анализа имеет большое значение для обеспечения целостности исследования и снижения риска возникновения ошибок кодирования. Процессы обеспечения качества должны быть пропорциональны рискам исследования.

9. Отчётность по исследованию

Отчётность об исследованиях должна быть достаточной для того, чтобы независимый исследователь, имеющий доступ к данным, мог воспроизвести исследование, интерпретировать результаты и в полной мере оценить его сильные стороны и ограничения.

10. Отчётность по источникам данных

Необходимо предоставить достаточно информации для понимания характеристик источника данных, их происхождения, а также качества и актуальности в отношении предмета исследования. При этом следует учитывать рекомендации, представленные в разделе об оценке пригодности данных.

11. Отчётность о курировании данных

Процедура курирования данных должна быть подробно описана, чтобы эксперты могли определить, какие меры были приняты и каким образом это может повлиять на результаты. Такая процедура должна по возможности включать в себя любое курирование данных, выполненное до того, как разработчик доказательств получит доступ к данным.

12. Отчётность по методам

Следует привести чёткие рабочие определения для всех переменных исследования и подробных данных о последующем наблюдении, если это

применимо. Переменные исследования обычно включают в себя критерии отбора пациентов, вмешательства или воздействия, исходы и ковариаты. Также необходимо чётко описать используемые методы статистического анализа.

13. Представление результатов в отчётности

Результаты должны включать в себя оценки по центральным точкам, показатели прецизионности и другую важную информацию о распределении, при необходимости. Следует представить результаты основного анализа и всех видов анализа подгрупп и чувствительности. Из описания должно быть понятно, какие из указанных видов анализа были предварительно установлены, а какие нет. Для анализа с поправкой на вмешивающиеся факторы следует также представить нескорректированные результаты.

14. Интерпретация результатов

Необходимо предоставить информацию для интерпретации результатов. Необходимо обсудить ограничения источников данных, дизайна исследования и анализ.

Оценка пригодности данных

Полная прослеживаемость происхождения данных имеет большое значение для формирования доверия к возможности использования данных и оценки их пригодности для применения по конкретному назначению. Во многих исследованиях, основанных на данных реальной клинической практики, используется более одного источника данных. Для этого данные либо связывают между собой, либо объединяют. Объединение данных используется для увеличения размера выборки или охвата данных и часто применяется в исследованиях по изучению редких заболеваний. В отчёте об источниках данных в первую очередь следует указать объединённые данные, использованные для исследования. При этом следует чётко описать значимые различия между наборами данных.

Основные характеристики данных

Информация, позволяющая идентифицировать источники данных, должна быть представлена в чёткой форме. К ней относятся названия общих и сопутствующих источников данных, версии (при наличии) и даты извлечения данных.

Общие модели данных используются для стандартизации структуры, а также иногда систем кодирования различных источников данных. Если данные были преобразованы в общую модель данных, следует указать модель и её версию, а также следует предоставить полную информацию для сопоставления, включая упоминание фактов поте-

ри информации. Указанные сведения необходимы для воспроизведения результатов исследования. В то время как полная и точная связь данных повышает их качество и ценность, при ненадлежащем их связывании могут быть исключены записи о пациентах или они могут быть неправильно классифицированы. Таким образом, при наличии связи между несколькими источниками данных необходимо сообщать следующую информацию:

- a) кто осуществлял связывание данных;
- b) каким образом связывались данные, включая применение детерминированных или вероятностных методов, а также переменные, используемые для связывания;
- c) рабочие характеристики процесса связывания данных.

Сбор данных

Изучение источника данных требует понимания цели и методов сбора данных. Информация о первоначальной цели сбора данных должна включать в себя следующие сведения:

- 1) осуществлялся ли сбор данных в условиях рутинной практики (не для целей заранее определённого анализа) или сбор данных был проведён для конкретной исследовательской цели (или оба подхода);
- 2) тип источника данных и основное назначение, например:
 - электронные медицинские карты с информацией о медицинской помощи, оказанной пациентам;
 - административные данные о возмещении расходов поставщикам;
 - регистр оценки безопасности медицинских изделий;
 - проспективное наблюдательное когортное исследование для оценки качества жизни после вмешательства;
 - ретроспективный анализ амбулаторных карт для моделирования естественного течения заболевания.

Дополнительная информация о важных типах данных:

- a) какие типы данных были собраны, например, клинические диагнозы, анализы, процедуры и рецепты;
- b) каким образом они были закодированы или записаны, например, с использованием кодов МКБ-10 для обозначения клинических диагнозов или данных о стадии злокачественного новообразования или биомаркеров в свободной форме;
- c) каким образом данные были собраны, например, непосредственно медицинскими работниками в ходе клинических обследований, посредством

удалённого мониторинга или административным персоналом. Если данные регистрируются с помощью цифровой технологии здравоохранения, необходимо представить подтверждение её валидности;

- d) изменения в сборе данных с течением времени, например:
 - добавление новых элементов данных (например, опросник для оценки качества жизни);
 - удаление элементов данных;
 - изменение метода сбора данных (например, переход к рутинному мониторингу исходов);
 - изменения в системах кодирования;
 - обновления программного обеспечения для систем сбора данных, включая цифровые технологии здравоохранения, которые оказали существенное влияние на сбор данных, действующие процедуры обеспечения качества сбора данных (включая обучение или анализ с применением слепого метода);
 - способы преобразования данных, в том числе в общую модель данных или другие стандарты данных.

Следует описывать любые различия между поставщиками данных в аспекте выбора данных для сбора и их обработки. Указанная рекомендация особенно важна при объединении источников данных из разных систем и стран.

Охват данных

Предоставление чёткой информации об области охвата данных, включая популяцию, условия лечения, географию и время. Такая информация имеет большое значение для оценки релевантности данных, что может послужить основой для последующих оценок пригодности данных.

Должна быть предоставлена следующая информация:

- 1) степень охвата целевой популяции источником данных:
 - если источник данных не включает всю целевую популяцию, следует отметить репрезентативность собранных данных;
 - для исследований, предполагающих проспективный анализ данных, включая регистры пациентов, следует сообщать информацию о включении пациентов в исследование;
- 2) условия, в которых проводился сбор данных:
 - при этом следует разграничивать условия оказания медицинской помощи (например, первичная медико-санитарная помощь по сравнению со вторичной медицинской помощью), типы медицинских организаций (например, специализированные медицинские центры по сравнению с больницами об-

щего профиля) и другие факторы в соответствующих случаях;

- если информация была собрана вне системы здравоохранения или социального обеспечения, это следует описать (например, удалённый мониторинг повседневной деятельности);
- 3) географический охват данных, включая страны и регионы (если возможно);
 - 4) период сбора данных.

Управление данными

Информация об управлении данными важна для понимания готовности полученных данных и их надёжности. Данная категория должна включать следующую информацию:

- наименование контролёра обработки данных;
- источник финансирования сбора и ведения данных;
- документация по данным, включая такие элементы, как словарь данных и модель данных;
- подробные сведения о процессе обеспечения качества и управления данными, включая аудит.

Качество данных

Ограничения качества данных включают отсутствие данных, погрешность измерения, неправильную классификацию и неправильное указание дат. Такие ограничения распространяются на все переменные исследования, включая критерии отбора пациентов, исходы, вмешательства или воздействия и ковариаты. Из-за них могут возникать искажения информации, которые приводят к получению необъективных оценок при анализе данных из реальной клинической практики. Прозрачность отчётности о качестве данных важна для специалистов по оценке данных, благодаря ей эксперты могут определить риск систематической ошибки и понять, был ли он надлежащим образом учтён в ходе анализа данных или изучен в ходе анализа чувствительности. Два основных аспекта качества данных — полнота и корректность. Полнота данных означает долю записей без пропущенных данных в определённой временной точке. Показатель полноты данных не отражает корректности таких данных. Процентное соотношение часто легко рассчитывается на основе источника данных. Это необходимо сделать перед исключением или подстановкой соответствующих данных. Правильность измерения, которая отражает соответствие данных действительности, зависит от типа переменной. Ниже описаны общие параметры правильности данных для разных типов переменных:

- непрерывных и дискретных переменных (ошибка среднего, средняя абсолютная ошибка, среднеквадратическая ошибка);

- категориальных переменных (показатели правильности диагностики, такие как чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость и отрицательная прогностическая значимость);
- переменных продолжительности периода до развития явления (разница между фактическим временем развития явления и зарегистрированным временем развития явления).

Релевантность данных

Релевантность данных является вторым компонентом, необходимым для подтверждения соответствия данных целям исследования. Оценка релевантности данных должна основываться на информации о происхождении данных. NICE предпочтительно отдаёт данным, относящимся непосредственно к популяции жителей Великобритании, которые отражают текущее состояние оказания медицинской помощи в этой стране. Тем не менее NICE признаёт потенциальную ценность международных данных в случае, если актуальная для NHS Великобритании информация ограничена, либо ожидается, что результаты могут быть экстраполированы на популяцию страны. В некоторых случаях будет применяться компромиссный подход между использованием локальных данных и другими важными характеристиками данных, включая их качество, новизну, клинические характеристики, размер выборки и длительного наблюдения.

Содержание данных

Для того чтобы определить, является ли содержание данных достаточным для ответа на вопрос исследования, следует ответить на три основных вопроса:

- 1) Содержит ли источник данных достаточное количество элементов данных, чтобы можно было надлежащим образом определить критерии отбора популяции, исходы, вмешательства и ковариаты?
- 2) Достаточна ли глубина детализации (степень подробности) полученных элементов данных?
- 3) Релевантные ли временные точки или интервалы, в которые проводятся измерения?

Охват данных

Возможность экстраполяции результатов исследований на пациентов в Великобритании зависит от нескольких факторов, включает:

- сходство характеристик пациентов в аналитической выборке и целевой популяции;
- сходство методов и условий лечения;
- изменения в схемах оказания медицинской помощи (включая диагностические тесты) и исходах с течением времени.

Сходство аналитической выборки и целевой популяции особенно важно в описательных исследованиях (например, проводимых для оценки распространённости заболевания). В сравнительных исследованиях данный фактор может играть меньшую роль в случае, если ожидается, что эффекты вмешательства будут распространяться на пациентов с различными характеристиками; в таком случае акцент должен быть сделан на обеспечении внутренней обоснованности данных. В случае существенной неоднородности эффектов лечения в подгруппах более важное значение приобретает сходство характеристик пациентов. Обычно более эффективной экстраполяции между подгруппами подвержены оценки эффекта по относительной, нежели чем по абсолютной шкале. В других случаях (например, подразумевающих прогностическое моделирование) для обеспечения адекватного представления важных подгрупп пациентов предпочтение может отдаваться нерепрезентативной выборке.

Характеристики данных

Последняя категория актуальности данных касается размера аналитической выборки и продолжительности (а также распределения) последующего наблюдения.

Для получения надёжных оценок размер выборки должен быть достаточно большим. Однако необходимо понимать, что в некоторых ситуациях размер выборки всегда ограничен. Последующее наблюдение должно быть достаточно длительным для получения и накопления (в случае таких исходов, как расходы на здравоохранение) результатов, представляющих интерес. Для получения информации о вмешивающихся факторах и выявления новых по-

лучателей лечения также может оказаться важным объём данных, доступных до начала последующего наблюдения. Благодаря использованию источников данных с меньшим временным интервалом между сбором данных и их доступностью для исследования можно достичь более длительного периода последующего наблюдения для анализа.

Заключение

Согласно определению NICE, доказательства, основанные на данных реальной клинической практики, — это доказательства, полученные в результате анализа данных реальной клинической практики. Они могут включать в себя широкий спектр типов доказательств, включая эпидемиологические характеристики, результаты исследований службы здравоохранения или оценки причинно-следственной связи. Их можно получить в целом ряде исследований с различным дизайном и с применением разных методов анализа (включая методы количественного и качественного анализа) в зависимости от предмета исследования или назначения. В исследованиях, основанных на данных реальной клинической практики, можно использовать данные, собранные в рутинном порядке, для заранее заданных целей или путём комбинации двух подходов. Однокогортные исследования, в которых в качестве внешнего контроля используются источники данных реальной клинической практики, также считаются исследованиями, основанными на данных реальной клинической практики. Несмотря на то что доказательства реальной клинической практики уже находят широкое применение в рамках системы здравоохранения, их потенциал и возможности использования значительно шире текущего состояния.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Мотринчук А. Ш. — написание текста; Касимова А. Р., Новодережкина Е. А. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aitesha555@yandex.ru

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Motrinchuk A. Sh. — text writing; Kasimova A. R., Novoderezhkina E. A. — text writing, editing; article design.

ABOUT THE AUTHORS

Motrinchuk Aiten S. — resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: aitesha555@yandex.ru

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

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

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

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

Новодережкина Евгения Алексеевна — старший менеджер по локальным исследованиям, ООО «Новартис Фарма», Москва, Российская Федерация

e-mail: evgeniya.novoderezhkina@novartis.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>

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

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

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

Novoderezhkina Evgeniya A. — Senior Real World Evidence Manager, LLC «Novartis Pharma», Moscow, Russian Federation

e-mail: evgeniya.novoderezhkina@novartis.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>

Литература/References

1. NICE real-world evidence framework. Corporate document [ECD9]. Published: 23 June 2022. <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>.
1. Makady A, van Veelen A, Jonsson P, Moseley O, D'Andon A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics*. 2018 Mar;36(3):359-68. doi: 10.1007/s40273-017-0596-z. PMID: 29214389; PMCID: PMC5834594.
1. Leahy TP, Ramagopalan SC. 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;20:675. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05529-3>.
2. Шевченко О.Р., Колбин А.С. Прагматические клинические исследования. Качественная клиническая практика. 2020; (3):52-60. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-3-52-60>. [Shevchenko OR, Kolbin AS. Pragmatic clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020; (3):52-60. (In Russ.)].
3. 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. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-11>. [Kasimova AR, Kolbin AS. Real-world evidence market: key players and key segments. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (1):40-3. (In Russ.)]. 

