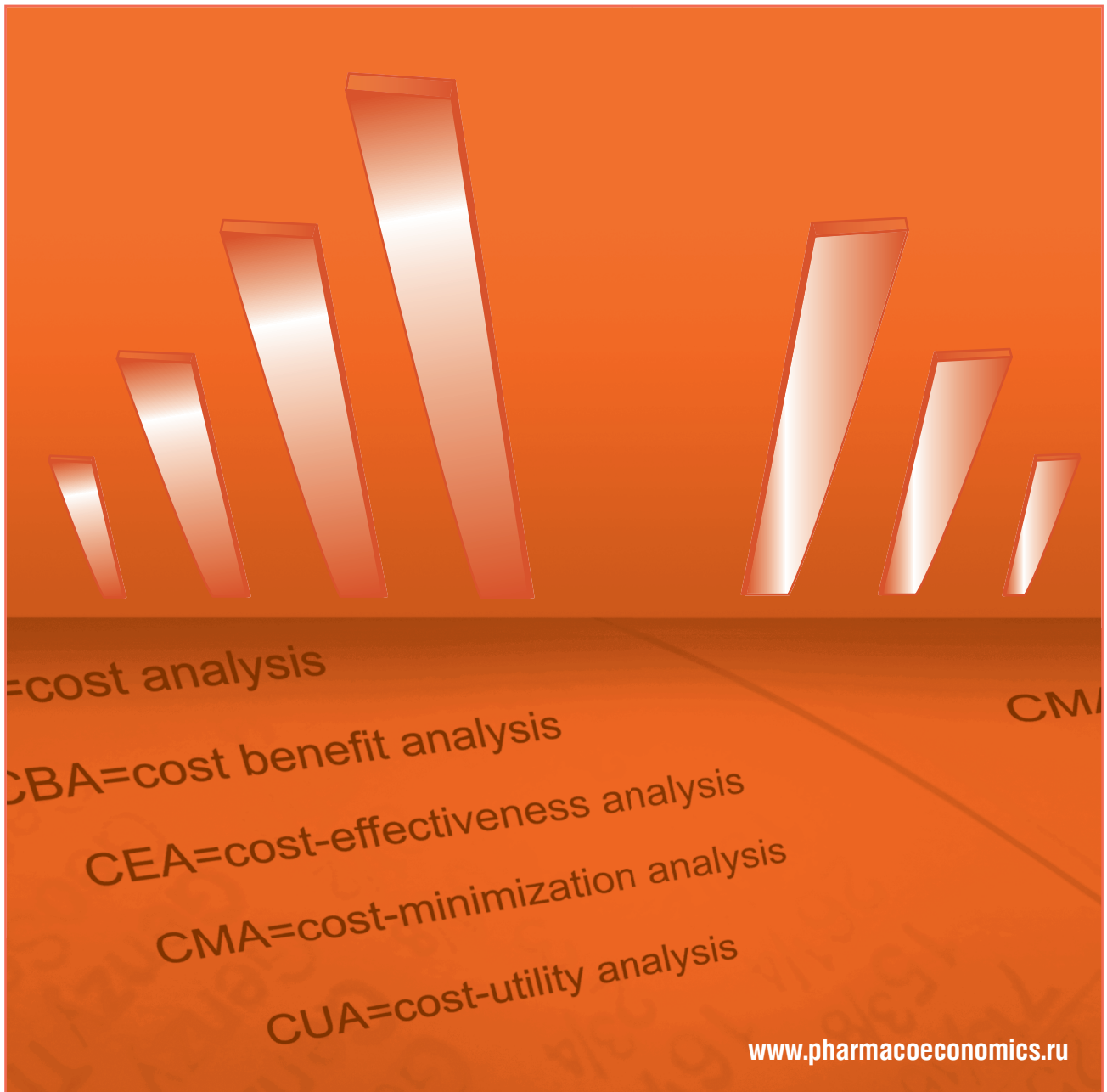


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 3

№3

Том 15

2022



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.120>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения

Новодережкина Е.А., Зырянов С.К.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 3, Москва 117198, Россия)

Для контактов: Новодережкина Евгения Алексеевна, e-mail: evgeniyanovoderezhkina@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В современном мире область данных, собираемых в условиях реальной клинической практики (РКП; англ. real world data, RWD), а также доказательств, получаемых путем анализа данных РКП (англ. real world evidence, RWE), является одной из наиболее быстро развивающихся направлений в системе здравоохранения, что вызвано развитием технологий сбора и анализа информации, появлением новых источников данных, а также формированием потребности со стороны как регуляторных органов, агентств по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ), так и клинического и научного сообществ. Однако в настоящий момент не существует универсального подхода к генерации и применению данных и доказательств РКП в контексте ОТЗ. Несмотря на наблюдающееся в последние несколько лет увеличение частоты включения данных РКП в досье для ОТЗ, природа существующих руководств и рекомендаций достаточно фрагментарна, что осложняет процесс разработки исследований РКП. Целью данного обзора является описание и суммирование основных и наиболее быстро развивающихся сфер использования данных и доказательств РКП, а также анализ возможностей применения данных РКП в различных областях ОТЗ в мире и Российской Федерации с учетом основных тенденций развития ОТЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Оценка технологий здравоохранения, ОТЗ, реальная клиническая практика, РКП, доказательства в условиях реальной клинической практики, фармакоэкономический анализ, исследование экономики и результатов здравоохранения.

Статья поступила: 23.11.2021 г.; в доработанном виде: 29.03.2022 г.; принята к печати: 04.07.2022

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (3): 380–389. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.120>.

The role of real world data and real world evidence in health technology assessment

Novoderezhkina E.A., Zyryanov S.K.

Peoples' Friendship University of Russia (10 corp. 3 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

Corresponding author: Evgeniya A. Novoderezhkina, e-mail: evgeniyanovoderezhkina@gmail.com

SUMMARY

Real world data (RWD) and real world evidence (RWE) is one of the most rapidly developing areas in the modern health care systems, which is caused by the development of technologies for both collecting and analyzing data, the emergence of new data sources and the formation of needs both by regulatory bodies, health technology assessment (HTA) agencies, and by the clinical and scientific communities. However, at the moment, there is no universal approach to RWD/E generation and application in the context of HTA. Over the past few years, the rate of including RWD/E in the HTA dossier has noticeably increased, but the nature of the existing guidelines and recommendations is rather fragmentary, which might create obstacles in the way of RWD/E study development and submission. The publication is aimed to describe and summarize the main and most rapidly developing spheres of RWD/E applications and analyze the possibilities of using RWD/E in various HTA areas in the world and in the Russian Federation considering the main trends in the further HTA development.

KEYWORDS

Health technology assessment, HTA, real world data, RWD, real world evidence, RWE, pharmacoeconomic analysis, health economics and outcomes research, HEOR.

Received: 23.11.2021; **in the revised form:** 29.03.2022; **accepted:** 04.07.2022

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Novoderezhkina E.A., Zyryanov S.K. The role of real world data and real world evidence in health technology assessment. *FARMAKO-EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (3): 380–389 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.120>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Изучение данных реальной клинической практики (РКП) и формирование на их основе доказательной базы относятся к самым быстро развивающимся сферам современного мирового здравоохранения
- ▶ Регуляторные органы и агентства по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ), клинические сообщества начинают использовать данные РКП и доказательства, полученные на их основе, в сферах регуляции, клиники, финансовых затрат и т.д.
- ▶ Ежегодно появляется все больше документов, руководств, методологических рекомендаций по использованию данных и доказательств РКП в принятии различных типов решений

Что нового дает статья?

- ▶ Обобщены и систематизированы определения данных РКП, потенциальные области их применения
- ▶ Суммирован международный опыт по данным РКП при проведении комплексной ОТЗ. Определены основные барьеры на пути принятия решений с использованием данных РКП
- ▶ Выделены ключевые международные вопросы в области ОТЗ с возможным использованием данных/доказательств РКП с определением потребностей/перспектив в Российской Федерации

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Развитие области данных РКП и внесение изменений в нормативно-правовое регулирование приведет к совершенствованию процесса принятия решений по регуляции/возмещению затрат
- ▶ Создание всеобъемлющей парадигмы данных РКП в российской системе здравоохранения может способствовать внедрению ценностноориентированного подхода, инноваций в сфере лекарственного обеспечения и цифровизации системы здравоохранения в целом
- ▶ В итоге концепция данных РКП направлена на совершенствование оказания медицинской помощи и улучшение исходов лечения

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ The study of real world data (RWD) and real world evidence (RWE) generation are one of the fastest growing areas of modern health care
- ▶ Regulatory bodies, health technology assessment (HTA) agencies, and clinical societies start using RWD/E in regulatory and clinic areas, financial costs, etc.
- ▶ The number of regulatory documents, guidelines, methodological recommendations for the use of RWD/E in making various types of decisions increases annually

What are the new findings?

- ▶ The existing definitions of RWD and potential areas of application are summarized and systematized
- ▶ The international experience in RWD and in the conduct of a comprehensive HTA is summarized. The main barriers to RWD acceptance and use are identified
- ▶ Key international issues of HTA with possible use of RWD/E identifying needs/prospects in the Russian Federation are determined

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The development of RWD area and the amendments to the legal regulation will lead to an improvement in the decision-making process for regulation/cost reimbursement
- ▶ The creation of a comprehensive RWD paradigm in the Russian health care system can contribute to the implementation of a value-based approach, innovations in drug provision and digitalization of the health care system as a whole
- ▶ As a result, RWD concept is aimed at enhancing the provision of medical care and improving treatment outcomes

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Основатель доказательной медицины Арчи Кокрейн в книге «Действенность и эффективность: случайные размышления о медицинской службе», опубликованной в 1972 г. [1], отметил: «Между измерениями, полученными в рандомизированных контролируемых исследованиях, и действительно приносимой пользой... имеется пропасть, которая очень часто недооценивается» (“Between measurement based on RCTs and benefit... in the community there is a gulf which has been much under-estimated”).

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) считаются «золотым стандартом» получения доказательной

базы в области генерации данных и доказательств, однако в последнее время все больше внимания со стороны медицинского и научного сообществ уделяется данным, получаемым в условиях реальной клинической практики (РКП), или рутинной практики, а также доказательствам, полученным на ее основе. Несмотря на все преимущества РКИ, включая высокий уровень внутренней валидности, существующие ограничения РКИ с одной стороны и быстрое развитие технологий, изменение потребностей, а также ускорение основных процессов с другой, не позволяют доказательствам, собранным традиционным путем, ответить всем потребностям быстро развивающейся системы здравоохранения [2].

В условиях трансформации системы здравоохранения все большее внимание уделяется ценностно-ориентированному подходу, границы между моментом регистрации, возмещением затрат и доступностью технологий для пациентов становятся все менее четкими и для оценки инновационных терапевтических решений недостаточно традиционных РКИ. Поэтому регуляторные агентства, агентства по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ) во всем мире проявляют все большую готовность принимать данные и доказательства РКП для рассмотрения и учета действенности новых терапевтических подходов.

Цель – описание и суммирование основных и наиболее быстро развивающихся сфер использования данных и доказательств РКП, а также анализ возможностей применения данных РКП в различных областях ОТЗ в мире и Российской Федерации (РФ) с учетом основных тенденций развития ОТЗ.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ / DEFINITIONS AND AREAS OF APPLICATION

Определения / Definitions

Интересно отметить, что, несмотря на быстрое развитие области данных и доказательств РКП как в РФ, так и в мире, разработку множества регулирующих документов и методологических рекомендаций, до сих пор не существует единого общепринятого определения данных и доказательств РКП. Вариативность в определениях приводит к несоответствиям и путанице в отношении того, какие доказательства необходимо собирать и как их следует использовать в процессе принятия решений.

Авторы обзора литературы, дополненного интервью с экспертами, обнаружили 38 определений данных РКП [3]. Существующие определения данных и доказательств РКП часто сфокусированы на противопоставлении РКИ и выявлении ключевых отличий РКП от РКИ. В них встречаются такие сочетания, как «рутинно собираемые данные», «данные, собираемые в рутинных условиях системы здравоохранения», «в условиях, отличных от РКИ». Сохраняющееся огромное разнообразие определений может приводить к расхождениям между различными организациями в их интерпретации использования данных и доказательств РКП при принятии различных типов решений в рамках системы здравоохранения.

Определения регуляторных агентств, в частности Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (англ. USA Food and Drug Administration, FDA) [4], Европейского медицинского агентства (англ. European Medical Agency, EMA) [5] и Международного общества фармакоэкономических исследований (англ. International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research, ISPOR) [6], цитируются наиболее часто. Разработанный FDA и опубликованный в декабре 2018 г. документ [7], который обозначил ключевые планы и подходы FDA к вопросу использования доказательств, полученных на основе данных РКП, для поддержки принятия регуляторных решений, ввел определение термина «данные РКП» (англ. real world data, RWD) и конкретизировал термин «доказательства РКП» (англ. real world evidence, RWE). Данные РКП определяются как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников» (англ. data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources), доказательства РКП – как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основании анализа данных РКП» (англ.

the clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD).

Несмотря на полноту этих определений, очевидно, что они не отражают всех сфер и областей получения и, главное, использования данных РКП и доказательств, полученных на их основе. Так, если в 2019 г. доказательства, полученные путем анализа данных РКП, занимали 3-е место в рейтинге трендов развития здравоохранения (по информации ISPOR), то в 2020 г. данные и доказательства РКП занимали уже лидирующую позицию, играя значимую роль в принятии решений, касающихся сектора здравоохранения [8]. Именно поэтому регуляторные агентства многих стран разработали (или разрабатывают) руководства по правильному сбору данных РКП, их анализу, а также дальнейшему использованию, в т.ч. при взаимодействии с регуляторным органом в целях регистрации или расширения регистрационного профиля продуктов. Ценность данных РКП была признана многими регулирующими органами и агентствами по ОТЗ, в т.ч. FDA [4, 9, 10], EMA [11], Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (англ. United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [12].

Области применения / Application areas

Рассмотрим основные области применения данных РКП и доказательств, полученных на их основе.

Разработка лекарственных препаратов

Данные РКП могут использоваться для изучения природы заболевания, существующей клинической практики, эпидемиологии, что способствует более грамотному, подходящему под потребности конкретной нозологии планированию дизайна РКИ, обнаружению и сегментации пациентов. Они могут являться источником генерации гипотез для дальнейшей валидации (например, в случае сбора геномных данных, биомаркеров) [13].

Инновационные типы исследований: рандомизированные исследования, основанные на данных, собираемых в регистрах (англ. registry-based randomized clinical trials, RRCT) [9, 14], использование в качестве группы контроля/сравнения подобранной в соответствии с критериями включения/исключения когорты пациентов из РКП (например, в случаях, когда получение пациентами плацебо является неэтичным [15]), обогащение РКИ данными, получаемыми в РКП, моделирование и репликация исходов запланированных, идущих и завершенных РКИ [16, 17].

Имплементационная наука

Результаты анализа данных РКП могут играть значимую роль в одном из таких современных направлений, как имплементационные исследования. Их целью, как правило, является закрытие существующего разрыва между результатами РКИ и эффективностью технологии/подхода/препарата, показываемой в условиях реальной практики, т.е. «трансляция знаний и результатов» и их успешная имплементация в реальных клинических условиях для большой популяции пациентов [18–22].

Оценка технологий здравоохранения

Данные РКП могут являться базой для соглашений и моделей вывода на рынок лекарственных препаратов, основанных на добавленной ценности (англ. value-based contracts). Это ценностно-ориентированный подход инновационных моделей лекарственного обеспечения.

Данные и доказательства, полученные из РКП, могут быть использованы в различных типах фармакоэкономического анализа.

При этом в фармакоэкономические исследования могут быть включены локальные демографические показатели, сведения по распространенности и заболеваемости, применяемым методам терапии и соотношению между используемыми лекарственными препаратами. Более того, помимо эффективности фармакоэкономический анализ может учитывать качество жизни пациентов, данные абсентеизма и презентеизма и многие другие показатели, которые могут быть получены только в исследованиях РКП.

Регистрация лекарственного препарата

Данные РКП все чаще применяются для регистрации лекарственных препаратов, при расширении показаний, при регистрации на условиях (англ. conditional marketing authorization), при адаптивных путях рассмотрения фармацевтического продукта или медицинской технологии. РКИ позволяют оценить возможность регистрации препарата. Последняя часто включает не внедрение нового фармацевтического агента, а расширение возможностей применения уже известного [23–26]. Существующие подходы регистрации на условиях (для препаратов, преимущества которых значительно перевешивают возможные риски их применения) позволяют ускорить момент регистрации при условии наложенных на производителя обязательств по предоставлению необходимых дополнительных данных в рамках проводимых исследований или, например, пострегистрционных исследований эффективности и безопасности регистрируемого препарата [27].

Фармаконадзор

Классическим и наиболее ранним по времени разработки подходом к использованию данных, полученных в РКП, является фармаконадзор.

ДАнные РКП и Доказательства, полученные на их основе, в принятии регуляторных решений / REAL WORLD DATA AND EVIDENCE IN MAKING REGULATORY DECISIONS

Несмотря на то что основная задача публикации состоит в описании потенциала данных РКП в вопросах ОТЗ, важно еще раз подчеркнуть ключевые моменты в эволюции использования данных и доказательств РКП при принятии решений в контексте системы здравоохранения.

В декабре 2016 г. был принят закон США о методах лечения XXI в. (англ. 21st Century Cures Act). Основной его целью было ускорение процесса одобрения новых медицинских технологий. Особенно важно, что он включал положения о принятии доказательств РКП вместо результатов РКИ, если FDA сочтет это уместным. А в декабре 2018 г. FDA сделало первый шаг в этом направлении, составив руководство по программам РКП [4], обозначившее некоторые цели и вопросы, на которые необходимо ответить: например, как данные РКП будут использоваться для принятия регистрационных решений, при рассмотрении дизайна наблюдательных и рандомизированных интервенционных исследований, стандартов данных для подачи в регуляторные органы, нормативных вопросов, связанных с использованием электронных источников данных, и т.д.

Затем, в мае 2019 г., последовал фактический проект руководства для подачи досье с использованием данных РКП и доказательств, полученных путем их анализа [4]. В 2020 г. FDA объявило о специальной программе грантов для разработки подходов к применению данных РКП в принятии регуляторных решений (RFA-FD-20-020). Целями этой инициативы являлись усиление и масштабирование генерации данных путем связи РКИ и РКП,

применение новых статистических подходов для разработки концепции гибридных моделей РКИ, включающих сведения из источников РКП, усовершенствование стандартов и методологий генерации данных и доказательств РКП, а также трансформирование неструктурированных и структурированных источников данных РКП (англ. Transforming Real-world evidence with Unstructured and Structured data to advance Tailored therapy, TRUST) [28].

В сентябре 2021 г. FDA выпустило руководство, сфокусированное на использовании электронных медицинских карт, а также страховых баз данных для принятия регуляторных решений [29]. В то же время Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (англ. UK's Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) опубликовало черновой вариант руководства по применению данных и доказательств РКП в клинических исследованиях [30].

Анализ регистрационных досье, поданных с 2017 г. по март 2020 г. в FDA, EMA, австралийскую Администрацию лекарственных средств (англ. Therapeutic Goods Administration, TGA), Министерство здравоохранения Канады (англ. Health Canada, HC), показал, что использование данных РКП значительно увеличилось в 2018 и 2019 гг. по сравнению с 2017 г. вследствие повышения приемлемости этого типа данных для регуляторных агентств. Так, 44% всех поданных содержали какой-либо тип данных РКП (55% – из исследований, основанных на регистрах). Примерно в 10% всех одобренных доказательств, полученных на базе РКП, служили основными данными, играя важную роль при оценке эффективности и безопасности. В ряде случаев (от 5% в TGA до 10% в EMA) данные РКП выполняли функцию внешней контрольной группы. В некоторых случаях (от 1% в TGA до 5% в HC) источниками доказательств эффективности/безопасности служили программы благотворительно-испытательного использования, программы расширенного доступа или другие доступные сведения [31–34].

Существует множество документов, руководств, методологических рекомендаций по сбору и анализу данных РКП, генерации доказательств РКП, их применению на различных этапах жизненного цикла продуктов. Однако фрагментарная природа имеющихся документов создает множество препятствий как для исследователей, инициаторов исследований, которым необходимо больше ясности в отношении требований к доказательствам РКП, так и для самих организаций, принимающих решения. При этом руководство (единый документ) могло бы задавать направления работы над исследованиями РКП, включая четкие критерии определения качества и соответствия цели, научно обоснованные подходы к планированию дизайна исследования для исключения известных систематических ошибок, валидированные и применяемые аналитические методы, способные устранить конфаундинг-эффекты, влияние факторов, искажающих результаты исследований, а также обеспечить прозрачность и доступность всей информации по исследованию. Это способствовало бы воспроизводимости, а соответственно, и доверию к доказательствам, полученным на основе данных РКП. Подробные инструкции улучшат качество и надежность доказательств РКП и повысят доверие к результатам [35, 36].

РОль ДАнных РКП и Доказательств, полученных на их основе, в оценке технологий здравоохранения / THE ROLE OF REAL WORLD DATA AND EVIDENCE IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Международный опыт / International experience

Одна из основных проблем современного здравоохранения – условный разрыв между результатами РКИ, которые отражают

действенность медицинской технологии или лекарственного препарата, и результатами, регистрируемыми в условиях РКП (например, эффективностью). Одной из очевидных причин служит то, что в большинстве стран мира получение регуляторного одобрения является необходимым, но недостаточным условием для доступа пациентов к терапии. ОТЗ по сути представляет собой мультидисциплинарный процесс систематического, прозрачного обобщения информации о медицинских, экономических, социальных и этических последствиях применения технологий в здравоохранении. Наблюдаются существенные различия в организации национальных систем ОТЗ. Могут различаться объекты экспертизы, статус агентств, инструменты и методы экспертизы, утвержденные процедуры, а также степень вовлеченности экспертного сообщества и пациентских организаций.

При этом оценка (качественная и количественная) данных, собираемых в рутинной практике, т.е. в условиях, в которых оперируют агентства по ОТЗ, – ключевой приоритет развития области. Анализ, проведенный в 2018 г., показал, что с 2011 по 2016 гг. агентства по ОТЗ пяти европейских стран не увеличили использование данных РКП, а применение РКП для оценки сравнительной эффективности было крайне редким явлением [37]. Несмотря на внедрение новых методов в сфере ОТЗ, определенного фокуса на стандартизацию, локальный уровень признан окончательной инстанцией в принятии решения о возмещении затрат на медицинские технологии.

Вопросы, на которые могут ответить данные и доказательства РКП в контексте ОТЗ, можно условно разделить на две группы:

- клинические:
 - оценка бремени (включая эпидемиологические характеристики: заболеваемость и распространенность) и естественного течения заболевания,
 - оценка локальных паттернов терапии,
 - определение сравнительной эффективности и безопасности в условиях рутинной практики относительно соответствующих препаратов сравнения,
 - оценка долгосрочной эффективности и безопасности;
- экономические:
 - оценка стоимости и использования ресурсов,
 - оценка качества жизни и т.д.

Все агентства по ОТЗ принимают все доступные доказательства по продуктам, проходящим оценку, что включает в неявном виде и данные и доказательства РКП. Агентства не приводят спецификацию по конкретным источникам данных РКП, а также применяемым методам их сбора. Однако в некоторых случаях можно встретить рекомендации для использования определенных источников и предварительные руководства для оценки соответствия собираемых данных научным целям [38–42]. Агентства по ОТЗ могут принимать данные РКП для оценки терапевтических эффектов, но только в определенных ограниченных условиях. Например, данные РКП могут быть использованы при отсутствии результатов РКИ по эффективности препарата [38–40]. В отсутствие прямых сравнительных РКИ данные РКП могут применяться для проведения не прямых сравнительных анализов. Кроме того, они могут быть использованы в качестве дополнительной информации, если отсутствуют долгосрочные данные или сведения по определенной субпопуляции [43]. Также данные РКП традиционно могут служить источником информации по эпидемиологии (заболеваемость и распространенность), использованию ресурсов системы здравоохранения, фармакоэпидемиологии [39, 40].

При анализе фармакоэкономических аспектов было выявлено, что многие агентства по ОТЗ требуют наличия данных РКП

для определенных типов фармакоэкономических оценок. Так, агентства рекомендуют привлекать сведения по эпидемиологии, прямым и косвенным затратам, использованию ресурсов системы здравоохранения, полученные из национальных/локальных баз данных [39–41, 44, 45]. А такие аспекты оценок как, например, приверженность лечению, могут быть получены из локальных регистров, исследований *ad hoc*, кросс-секционных исследований или опросов [45]. При этом некоторые из агентств ограничивают данные, используемые в моделировании относительной эффективности, в первую очередь результатами только РКИ [39, 44, 45]. Данные РКП могут служить, например, в качестве дополнительного источника информации о вероятностях перехода между различными состояниями при фармакоэкономическом моделировании.

Но несмотря на существующие документы, применение данных и доказательств РКП в ОТЗ в контексте эффективности оказывается очень лимитировано на практике. Например, W. Lee et al. (2021 г.) сообщают, что доказательства РКП редко используются при оценке эффективности предельных затрат (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) (1,5% из 33 случаев) [46].

A. Makady et al. (2017 г.) [3] отмечают, что данные РКП и доказательства, полученные на их основе, в целом принимаются агентствами по ОТЗ – NICE, шведским Агентством по предоставлению стоматологических и фармацевтических льгот (швед. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV), немецким Институтом качества и эффективности в здравоохранении (нем. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG), французским Высшим органом здравоохранения (фр. Haute Autorité de Santé, HAS), Итальянским медицинским агентством (итал. Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), нидерландским Национальным институтом здравоохранения (нидерл. Zorginstituut Nederland, ZIN) – для получения информации об эпидемиологии, заболеваемости, распространенности, естественном течении заболевания, качестве жизни пациентов, использованных ресурсах, вероятности переходов между состояниями при моделировании, оценке приверженности лечению и т.д. Однако выводы о терапевтических эффектах, например об эффективности, приводятся и используются с неким недоверием [3].

В дальнейшем исследовании A. Makady et al. (2018 г.) [38] провели выбор агентств по ОТЗ в контексте оценки применения данных и доказательств РКП при рассмотрении терапии в области меланомы: NICE, Шотландский консорциум лекарственных средств (англ. Scottish Medicines Consortium, SMC), IQWiG, HAS, ZIN). Сообщалось о принятии данных и доказательств РКП для ответов на вопросы о заболеваемости, распространенности, качестве жизни и использовании ресурсов, но в случае применения данных и доказательств РКП относительно эффективности были обнаружены барьеры и препятствия, ассоциированные, в частности, с использованными статистическими моделями. Авторы также отметили, что, несмотря на растущий интерес к области данных и доказательств РКП, почти не происходит никаких изменений относительно принятия РКП при рассмотрении агентствами по ОТЗ [38].

A. Bullement et al. (2020 г.) [47] сообщают, что данные РКП используются в оценках NICE лекарственной терапии в области онкологии, снова отмечая, что основной фокус сохраняется на применении в моделях «затраты–эффективность» (96%), вопросах качества жизни, связанного с состоянием здоровья (71%), затрат (46%) и использованных ресурсов (40%). Расхождение между значительным фокусом на эффективность в методологической литературе и ограниченным использованием этого типа

данных и доказательств на практике, возможно, осложняет дискуссию и развитие применения данных и доказательств РКП. Это может вызвать скепсис со стороны лиц, принимающих решения, относительно использования доказательств РКП по всем вопросам, а не только по поводу эффективности. Кроме того, ведется много споров о том, когда данные и доказательства РКП можно считать валидными для определенного типа принятия решений. В конечном итоге по мере того, как список требований к данным РКП растет, наступает момент, когда проведение исследования РКП может перестать быть предпочтительной опцией из-за низкой скорости, высокой стоимости и отсутствия единого подхода. Однако, несмотря на все вышесказанное, частота использования доказательств РКП в досье, подаваемых на рассмотрение агентств по ОТЗ, за последние 5 лет значительно выросла. Это особенно заметно в областях онкологии, заболеваний центральной нервной системы и дерматологии, где количество досье, содержащих данные и доказательства РКП, увеличивается каждый год [48].

Еще одной потенциальной сферой применения данных и доказательств РКП в контексте ОТЗ могут являться инновационные модели лекарственного обеспечения. Данные РКП обладают огромным потенциалом в области ценностно-ориентированного подхода инновационных моделей (включая модели разделения рисков). Все инновационные модели лекарственного обеспечения можно разделить на две группы:

- финансовые – ограничение верхнего предела расходов бюджета (англ. volume/expenditure cap), конфиденциальные скидки, соглашения «цена–объем»;

- основанные на результатах лечения – возмещение в зависимости от результатов лечения (англ. payment-by result, PBR), в условиях продолжения лечения (англ. conditional treatment continuation, CTC), при условии сбора данных в рамках дополнительных исследований (англ. coverage with evidence development, CED).

При этом цели сбора и анализа данных РКП для «условных схем возмещения затрат» (англ. conditional reimbursement schemes) различаются в зависимости от модели и агентства ОТЗ. Например, в Нидерландах агентство ZIN требует проведения сбора данных по эффективности, отдавая предпочтение результатам РКИ и принимая доказательства РКП в качестве дополнительных [42, 43]. В случае французского агентства HAS требуются постмаркетинговые исследования, отвечающие на вопросы, возникшие при первичной оценке. Вопросы могут касаться эффективности, соотношения «затраты–эффективность» в условиях локальной рутинной практики, при этом предпочтения отдаются данным РКП [49]. Рекомендации AIFA по проведению постмаркетинговых исследований аналогичны HAS, однако результаты исследований могут использоваться для повторной оценки эффективности и/или соотношения «затраты–эффективность» в условиях рутинной практики, а также для последующих обсуждений цен [50].

Таким образом, данные РКП и доказательства, полученные на их основе, учитываются в ОТЗ. Наиболее частыми областями их применения являются эпидемиологические характеристики заболеваний, текущие паттерны терапии в конкретной стране, используемые ресурсы здравоохранения, прямые и непрямые затраты, связанные с заболеванием. При этом данные по эффективности, получаемые в условиях РКП, до сих пор не находят полноценного применения в контексте ОТЗ. Кроме того, нет общепринятого определения данных и доказательств РКП.

Следует отметить, что области использования данных РКП и предъявляемые требования могут отличаться в зависимости от

агентства, а также от сферы регулирования ОТЗ. Все это создает препятствия на пути развития области и ускорения получения доступа пациентов к инновационным технологиям. Абсолютно очевидно необходимость классификации рисков и ограничений, существующих методов, а также потребность в оценке степени влияния ограничивающих факторов на исследования, проводимые агентствами по ОТЗ и другими органами, при принятии доказательств РКП.

Российская Федерация / Russian Federation

В РФ данные и доказательства РКП уже сейчас могут использоваться в комплексной оценке медицинских технологий и комплексно дополнять результаты РКИ в клинко-экономических анализах («затраты–полезность», «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет). Результаты таких исследований РКП, как фармакоэпидемиологические исследования, вторичные ретроспективные анализы регистров, историй болезни и карт пациентов, могут являться источником информации о частоте назначения лекарственных препаратов, структуре назначаемой терапии в текущей и ожидаемой клинической практике. При этом результаты анализа затрат, проведенного на основе оценки РКП, наиболее точно отражают действительность. Оценка затрат является важнейшим этапом клинко-экономических исследований. Данные и доказательства РКП помимо структуры назначаемой терапии могут быть единственным источником информации о потребляемых ресурсах здравоохранения, прямых медицинских и немедицинских, а также непрямых затратах.

При этом, несмотря на растущий объем исследований РКП, в данный момент в РФ не имеется ни руководств, ни всеобъемлющей полноценной нормативно-правовой базы, применимой к РКП. Так, Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» впервые дал определение пострегистрационному клиническому исследованию, однако не привел никаких требований к неинтервенционным исследованиям. Кроме того, отсутствие парадигмы РКП в отечественной системе здравоохранения не позволяет запускать проекты по инновационным моделям лекарственного обеспечения.

Таким образом, в РФ количество различных типов исследований РКП с каждым годом увеличивается. В настоящий момент при отсутствии нормативно-правового регулирования данные и доказательства РКП находят классическое применение в определении эпидемиологических особенностей заболевания, структуры назначаемой терапии, прямых и непрямых затрат, оценке вероятности переходов между состояниями для фармакоэкономического моделирования. Данные по эффективности в условиях рутинной практики, особенностям течения заболевания в основном собираются для медицинского и научного сообществ.

Для дальнейшего развития этой области в нашей стране необходимо ввести требования к методам сбора и анализа данных РКП, определить основные сферы применения, задачи и вопросы, на которые можно ответить с помощью валидных, соответствующих всем предъявляемым требованиям данных РКП и доказательств, полученных на их основе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Область данных РКП и доказательств, полученных на их основе, является наиболее активно развивающейся областью здравоохранения. Совершенствование технологий, источников данных, формирующаяся потребность медицинского и научного сообществ, регуляторных органов, агентств по ОТЗ, а также пандемия,

выступившая в качестве триггера, способствовали быстрой эволюции этого направления. Происходит трансформация взглядов регуляторных органов многих стран относительно возможности принятия данных РКП в регистрационном досье, увеличивается уровень доверия к исследованиям РКП. Появляется все больше инновационных дизайнов исследований, включающих интеграцию некоторых аспектов РКП в РКИ, что способствует повышению внешней валидности результатов клинических исследований, их ускорению, приверженности этическим стандартам и ориентированности на потребности пациента. Изменяются и взгляды агентств по ОТЗ, в методологических рекомендациях наблюдается бóльшая приемлемость данных и доказательств РКП. Информация, полученная в РКП, используется в фармакоэкономических

анализах, а также в инновационных моделях лекарственного обеспечения.

Однако на пути инициаторов исследований возникает множество трудностей, связанных с фрагментарной природой существующих документов, руководств, рекомендаций, различием требований и возможностей применения данных РКП, отсутствием единого подхода с четкими требованиями, стандартами, критериями и потенциальными областями приложения. Текущие направления работ многих стран, созданные рабочие группы, ассоциации и объединения специалистов фокусируются на этих аспектах, а также на создании единой безопасной информационной сети, которая позволит использовать большие данные при принятии различных типов решений на протяжении всего жизненного цикла продукта.

ЛИТЕРАТУРА:

- Greenhalgh T. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. *BMJ*. 2004; 328 (7438): 529. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7438.529>.
- Rotwell P.M. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" *Lancet*. 2005; 365 (9453): 82–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17670-8).
- Makady A., de Boer A., Hillege H., et al. what is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value Health*. 2017; 20 (7): 858–65. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.03.008>.
- U.S. Food and Drug Administration. Submitting documents using real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics. Guidance for industry. May 2019. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drugs-and-biologics-guidance> (дата обращения 29.03.2022).
- Cave A., Kurz X., Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 106 (1): 36–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1426>.
- Orsini L.S., Berger M., Crown W., et al. 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; 23 (9): 1128–36. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.002>.
- ElZarrad M.K., Corrigan-Curay J. The US Food and Drug Administration's Real-World Evidence Framework: A Commitment for Engagement and Transparency on Real-World Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 106 (1): 33–5. <https://doi.org/10.1002/cpt.1389>.
- ISPOR. 2020 Top 10 HEOR trends. URL: https://ispo.informz.net/ISPO/data/images/2020-Top-10-HEOR-Trends_V-Online_00120191219.pdf (дата обращения 29.03.2022).
- Burcu M., Dreyer N.A., Franklin J.M., et al. Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines: considerations for external control arms. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020; 29 (10): 1228–35. <https://doi.org/10.1002/pds.4975>.
- Duke-Margolis Center for Health Policy. Adding real-world evidence to a totality of evidence approach for evaluating marketed product effectiveness. December 19, 2019. URL: [https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/Totality of Evidence Approach.pdf](https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/Totality%20of%20Evidence%20Approach.pdf) (дата обращения 29.03.2022).
- European Medicines Agency. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. EMA/527726/2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196726.pdf (дата обращения 29.03.2022).
- Sokolow P.S., Bowles K.H., Rogers M. Health Information Technology Evaluation Framework (HITREF) comprehensiveness as assessed in electronic point-of-care documentation systems evaluations. *Stud Health Technol Inform*. 2015; 216: 406–9.
- Karanatsios B., Prang K.H., Verbunt E., et al. Defining key design elements of registry-based randomised controlled trials: a scoping review. *Trials*. 2020; 21 (1): 552. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04459-z>.
- Liu J.B., D'Angelica M.I., Ko C.Y. The randomized registry trial: two birds, one stone. *Ann Surg*. 2017; 265 (6): 1064–5. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002166>.
- Mack C., Christian J., Brinkley E., et al. When context is hard to come by: external comparators and how to use them. *Ther Innov Regul Sci*. 2020; 54 (4): 932–8. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00108-z>.
- Panayidou K., Gsteiger S., Egger M., et al. GetReal in mathematical modelling: a review of studies predicting drug effectiveness in the real world. *Res Synth Methods*. 2016; 7 (3): 264–77. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1202>.
- Thoele K., Ferren M., Moffat L., et al. Development and use of a toolkit to facilitate implementation of an evidence-based intervention: a descriptive case study. *Implement Sci Commun*. 2020; 1: 86. <https://doi.org/10.1186/s43058-020-00081-x>.
- Lane-Fall M.B., Curran G.M., Beidas R.S. Scoping implementation science for the beginner: locating yourself on the "subway line" of translational research. *BMC Med Res Methodol*. 2019; 19 (1): 133. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0783-z>.
- Theobald S., Brandes N., Gyapong M., et al. Implementation research: new imperatives and opportunities in global health. *Lancet*. 2018; 392 (10160): 2214–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32205-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32205-0).
- Peters D.H., Tran N.T., Adam T. Implementation Research in Health: a practical guide. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91758/9789241506212_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения 29.03.2022).
- Bauer M.S., Kirchner J. Implementation science: what is it and why should I care? *Psychiatry Res*. 2020; 283: 112376. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.025>.
- Bolislis W.R., Fay M., Kühler T.C. Use of real-world data for new drug applications and line extensions. *Clin Ther*. 2020; 42 (5): 926–38. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.006>.
- Dreyer N.A. Advancing a framework for regulatory use of real-world evidence: when real is reliable. *Ther Innov Regul Sci*. 2018; 52 (3): 362–8. <https://doi.org/10.1177/2168479018763591>.
- Dreyer N.A., Hall M., Christian J.B. Modernizing regulatory evidence with trials and real-world studies. *Ther Innov Regul Sci*. 2020; 54 (5): 1112–5. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00131-5>.
- Baumfeld Andre E., Reynolds R., Caubel P., et al. Trial designs using real-world data: the changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020; 29 (10): 1201–12. <https://doi.org/10.1002/pds.4932>.

26. Beaulieu-Jones B.K., Finlayson S.G., Yuan W., et al. Examining the use of real-world evidence in the regulatory process. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 107 (4): 843–52. <https://doi.org/10.1002/cpt.1658>.
27. Горячев Д.В., Уварова Н.Е., Шукшина Г.В. Регистрация на основе неполных клинических данных: международный опыт и перспективы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020; 10 (3): 152–63. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-152-163>.
28. U.S. Food and Drug Administration. FDA announces 4 grant awards for projects exploring the use of real-world data to generate real-world evidence in regulatory decision-making. URL: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/fda-announces-4-grant-awards-projects-exploring-use-real-world-data-generate-real-world-evidence> (дата обращения 29.03.2022).
29. U.S. Food and Drug Administration. Real-world data: assessing electronic health records and medical claims data to support regulatory decision-making for drug and biological products. Draft guidance for industry. September 2021. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory> (дата обращения 29.03.2022).
30. MHRA draft guidance on randomised controlled trials generating real-world evidence to support regulatory decisions. URL: <https://www.gov.uk/government/consultations/mhra-draft-guidance-on-randomised-controlled-trials-generating-real-world-evidence-to-support-regulatory-decisions> (дата обращения 29.03.2022).
31. Boswell J.F., Kraus D.R., Miller S.D., et al. Implementing routine outcome monitoring in clinical practice: benefits, challenges, and solutions. *Psychother Res.* 2015; 25 (1): 6–19. <https://doi.org/10.1080/10503307.2013.817696>.
32. Scherthaner G., Karasik A., Abraitienė A., et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18 (1): 115. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0920-3>.
33. Thorlund K., Dron L., Park J.J.H., Mills E.J. Synthetic and external controls in clinical trials – a primer for researchers. *Clin Epidemiol.* 2020; 12: 457–67. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S242097>.
34. Barton A. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61 (6): 559. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.048819>.
35. Cocoros N.M., Arlett P., Dreyer N.A., et al. The certainty framework for assessing real-world data in studies of medical product safety and effectiveness. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109 (5): 1189–96. <https://doi.org/10.1002/cpt.2045>.
36. Simon G.E., Platt R., Watanabe J.H., et al. When can we rely on real-world evidence to evaluate new medical treatments? *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 111 (1): 30–4. <https://doi.org/10.1002/cpt.2253>.
37. Makady A., van Veelen A., Jonsson P., et al. Using real-world data in health technology assessment (HTA) practice: a comparative study of five HTA agencies. *Pharmacoeconomics.* 2018; 36 (3): 359–68. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0596-z>.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013. URL: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781> (дата обращения 29.03.2022).
39. Cowie M.R. National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Heart J.* 2015; 36 (4): 195.
40. Kvitkina T., Haaf A.T., Reken S., et al. Patient-relevant outcomes and surrogates in the early benefit assessment of drugs: first experiences. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014; 108 (8-9): 528–38 (на нем. яз.). <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2014.06.015>.
41. Bell H., Wailoo A.J., Hernandez M., et al. The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. Report by the decision support unit. 17th June 2016 (updated 12th December). URL: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf> (дата обращения 29.03.2022).
42. Makady A., Ham R.T., de Boer A., et al. Policies for use of real-world data in health technology assessment (HTA): a comparative study of six HTA agencies. *Value Health.* 2017; 20 (4): 520–32. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.003>.
43. Smits M., van der Hijden E., Limbeek J. Gangbare zorg is lang niet altijd verzekerde zorg: De 'stand van wetenschap en praktijk' verdient meer aandacht. *Medisch Contact.* 2021; 2021 (14): 14–7 (на нидерл. яз.).
44. Lundin D., Carlsson P., Levin L.Å., et al. Guidelines of the Pharmaceutical Benefits Board for health economics evaluations. Cost-efficiency analysis from a national perspective. *Läkartidningen.* 2006; 103: 3716–8 (на швед. яз.).
45. Li M., Chen S., Lai Y., et al. Integrating real-world evidence in the regulatory decision-making process: a systematic analysis of experiences in the US, EU, and China using a logic model. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 669509. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669509>.
46. Lee W., Dayer V., Jiao B., et al. Use of real-world evidence in economic assessments of pharmaceuticals in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021; 27 (1): 5–14. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.1.005>.
47. Bullement A., Podkonjak T., Robinson M.J., et al. Real-world evidence use in assessments of cancer drugs by NICE. *Int J Technol Assess Health Care.* 2020; 36 (4): 388–94. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000434>.
48. Stamenkovic S., Solesse A., Zanetti L., et al. French Health Authority (HAS) Guidance: the post-registration studies on health technologies (drugs, medical devices and instruments): principles and methods. *Therapie.* 2012; 67 (5): 409–21 (на фр. яз.). <https://doi.org/10.2515/therapie/2012065>.
49. Xoxi E., Tomino C., de Nigro L., Pani L. The Italian post-marketing registries. *Pharmaceut Program.* 2012; 5 (1-2): 57–60. <https://doi.org/10.1179/1757092112Z.0000000009>.
50. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian medicines agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (1): 69–86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02226.x>.

REFERENCES:

1. Greenhalgh T. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. *BMJ.* 2004; 328 (7438): 529. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7438.529>.
2. Rotwell P.M. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?” *Lancet.* 2005; 365 (9453): 82–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17670-8).
3. Makady A., de Boer A., Hillege H., et al. what is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value Health.* 2017; 20 (7): 858–65. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.03.008>.
4. U.S. Food and Drug Administration. Submitting documents using

- real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics guidance for industry. May 2019. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drugs-and-biologics-guidance> (accessed 29.03.2022).
5. Cave A., Kurz X., Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106 (1): 36–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1426>.
6. Orsini L.S., Berger M., Crown W., et al. 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; 23 (9): 1128–36. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.002>.
7. ElZarrad M.K., Corrigan-Curay J. The US Food and Drug Administration's Real-World Evidence Framework: A Commitment for Engagement and Transparency on Real-World Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 106 (1): 33–5. <https://doi.org/10.1002/cpt.1389>.
8. ISPOR. 2020 Top 10 HEOR trends. Available at: https://ispo.informz.net/ISPO/data/images/2020-Top-10-HEOR-Trends_V-Online_00120191219.pdf (accessed 29.03.2022).
9. Burcu M., Dreyer N.A., Franklin J.M., et al. Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines: considerations for external control arms. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020; 29 (10): 1228–35. <https://doi.org/10.1002/pds.4975>.
10. Duke-Margolis Center for Health Policy. Adding real-world evidence to a totality of evidence approach for evaluating marketed product effectiveness. December 19, 2019. Available at: [https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/Totality of Evidence Approach.pdf](https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/Totality%20of%20Evidence%20Approach.pdf) (accessed 29.03.2022).
11. European Medicines Agency. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. EMA/527726/2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196726.pdf (accessed 29.03.2022).
12. Sockolow P.S., Bowles K.H., Rogers M. Health Information Technology Evaluation Framework (HITREF) comprehensiveness as assessed in electronic point-of-care documentation systems evaluations. *Stud Health Technol Inform*. 2015; 216: 406–9.
13. Karanatsios B., Prang K.H., Verbunt E., et al. Defining key design elements of registry-based randomised controlled trials: a scoping review. *Trials*. 2020; 21 (1): 552. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04459-z>.
14. Liu J.B., D'Angelica M.I., Ko C.Y. The randomized registry trial: two birds, one stone. *Ann Surg*. 2017; 265 (6): 1064–5. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002166>.
15. Mack C., Christian J., Brinkley E., et al. When context is hard to come by: external comparators and how to use them. *Ther Innov Regul Sci*. 2020; 54 (4): 932–8. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00108-z>.
16. Panayidou K., Gsteiger S., Egger M., et al. GetReal in mathematical modelling: a review of studies predicting drug effectiveness in the real world. *Res Synth Methods*. 2016; 7 (3): 264–77. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1202>.
17. Thoele K., Ferren M., Moffat L., et al. Development and use of a toolkit to facilitate implementation of an evidence-based intervention: a descriptive case study. *Implement Sci Commun*. 2020; 1: 86. <https://doi.org/10.1186/s43058-020-00081-x>.
18. Lane-Fall M.B., Curran G.M., Beidas R.S. Scoping implementation science for the beginner: locating yourself on the “subway line” of translational research. *BMC Med Res Methodol*. 2019; 19 (1): 133. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0783-z>.
19. Theobald S., Brandes N., Gyapong M., et al. Implementation research: new imperatives and opportunities in global health. *Lancet*. 2018; 392 (10160): 2214–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32205-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32205-0).
20. Peters D.H., Tran N.T., Adam T. Implementation Research in Health: a practical guide. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91758/9789241506212_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed 29.03.2022).
21. Bauer M.S., Kirchner J. Implementation science: what is it and why should I care? *Psychiatry Res*. 2020; 283: 112376. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.025>.
22. Bolislis W.R., Fay M., Kühler T.C. Use of real-world data for new drug applications and line extensions. *Clin Ther*. 2020; 42 (5): 926–38. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.006>.
23. Dreyer N.A. Advancing a framework for regulatory use of real-world evidence: when real is reliable. *Ther Innov Regul Sci*. 2018; 52 (3): 362–8. <https://doi.org/10.1177/2168479018763591>.
24. Dreyer N.A., Hall M., Christian J.B. Modernizing regulatory evidence with trials and real-world studies. *Ther Innov Regul Sci*. 2020; 54 (5): 1112–5. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00131-5>.
25. Baumfeld Andre E., Reynolds R., Caubel P., et al. Trial designs using real-world data: the changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020; 29 (10): 1201–12. <https://doi.org/10.1002/pds.4932>.
26. Beaulieu-Jones B.K., Finlayson S.G., Yuan W., et al. Examining the use of real-world evidence in the regulatory process. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 107 (4): 843–52. <https://doi.org/10.1002/cpt.1658>.
27. Goryachev D.V., Uvarova N.E., Shukshina G.V. Marketing authorisation based on incomplete clinical data: international experience and prospects. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020; 10 (3): 152–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-152-163>.
28. U.S. Food and Drug Administration. FDA announces 4 grant awards for projects exploring the use of real-world data to generate real-world evidence in regulatory decision-making. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/fda-announces-4-grant-awards-projects-exploring-use-real-world-data-generate-real-world-evidence> (accessed 29.03.2022).
29. U.S. Food and Drug Administration. Real-world data: assessing electronic health records and medical claims data to support regulatory decision-making for drug and biological products. Draft guidance for industry. September 2021. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory> (accessed 29.03.2022).
30. MHRA draft guidance on randomised controlled trials generating real-world evidence to support regulatory decisions. Available at: <https://www.gov.uk/government/consultations/mhra-draft-guidance-on-randomised-controlled-trials-generating-real-world-evidence-to-support-regulatory-decisions> (accessed 29.03.2022).
31. Boswell J.F., Kraus D.R., Miller S.D., et al. Implementing routine outcome monitoring in clinical practice: benefits, challenges, and solutions. *Psychother Res*. 2015; 25 (1): 6–19. <https://doi.org/10.1080/10503307.2013.817696>.
32. Scherthaner G., Karasik A., Abraitienė A., et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18 (1): 115. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0920-3>.
33. Thorlund K., Dron L., Park J.J.H., Mills E.J. Synthetic and external controls in clinical trials – a primer for researchers. *Clin Epidemiol*. 2020; 12: 457–67. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S242097>.
34. Barton A. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61 (6): 559. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.048819>.
35. Cocoros N.M., Arlett P., Dreyer N.A., et al. The certainty framework for assessing real-world data in studies of medical product safety and effectiveness. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 109 (5): 1189–96. <https://doi.org/10.1002/cpt.2045>.
36. Simon G.E., Platt R., Watanabe J.H., et al. When can we rely on real-world evidence to evaluate new medical treatments? *Clin Pharmacol Ther*. 2022; 111 (1): 30–4. <https://doi.org/10.1002/cpt.2253>.
37. Makady A., van Veelen A., Jonsson P., et al. Using real-world data in health technology assessment (HTA) practice: a comparative study of five HTA agencies. *Pharmacoconomics*. 2018; 36 (3): 359–68. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0596-z>.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781> (accessed 29.03.2022).
39. Cowie M.R. National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Heart J*. 2015; 36 (4): 195.
40. Kvitkina T., Haaf A.T., Reken S., et al. Patient-relevant outcomes and surrogates in the early benefit assessment of drugs: first experiences.

- Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2014; 108 (8-9): 528–38 (in German). <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2014.06.015>.
41. Bell H., Wailoo A.J., Hernandez M., et al. The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. Report by the decision support unit. 17th June 2016 (updated 12th December). Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf> (accessed 29.03.2022).
42. Makady A., Ham R.T., de Boer A., et al. Policies for use of real-world data in health technology assessment (HTA): a comparative study of six HTA agencies. *Value Health*. 2017; 20 (4): 520–32. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.003>.
43. Smits M., van der Hijden E., Limbeek J. Gangbare zorg is lang niet altijd verzekerde zorg: De 'stand van wetenschap en praktijk' verdient meer aandacht. *Medisch Contact*. 2021; 2021 (14): 14–7 (in Dutch).
44. Lundin D., Carlsson P., Levin L.Å., et al. Guidelines of the Pharmaceutical Benefits Board for health economics evaluations. Cost-efficiency analysis from a national perspective. *Läkartidningen*. 2006; 103: 3716–8 (in Sweden).
45. Li M., Chen S., Lai Y., et al. Integrating real-world evidence in the regulatory decision-making process: a systematic analysis of experiences in the US, EU, and China using a logic model. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 669509. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669509>.
46. Lee W., Dayer V., Jiao B., et al. Use of real-world evidence in economic assessments of pharmaceuticals in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021; 27 (1): 5–14. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.1.005>.
47. Bullement A., Podkonjak T., Robinson M.J., et al. Real-world evidence use in assessments of cancer drugs by NICE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020; 36 (4): 388–94. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000434>.
48. Stamenkovic S., Solesse A., Zanetti L., et al. French Health Authority (HAS) Guidance: the post-registration studies on health technologies (drugs, medical devices and instruments): principles and methods. *Therapie*. 2012; 67 (5): 409–21 (in French). <https://doi.org/10.2515/therapie/2012065>.
49. Xoxi E., Tomino C., de Nigro L., Pani L. The Italian post-marketing registries. *Pharmaceut Program*. 2012; 5 (1-2): 57–60. <https://doi.org/10.1179/1757092112Z.00000000009>.
50. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian medicines agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40 (1): 69–86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02226.x>.

Сведения об авторах

Новодережжина Евгения Алексеевна – соискатель ученой степени кандидата наук, кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>. E-mail: evgeniyenovoderezhkina@gmail.com.

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; РИНЦ SPIN-код: 2725-9981.

About the authors

Evgeniya A. Novoderezhkina – PhD Applicant, Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>. E-mail: evgeniyenovoderezhkina@gmail.com.

Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; RSCI SPIN-code: 2725-9981.