

Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход

Журавков А. А., Колбин А. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. На данный момент золотым стандартом для представления доказательств эффективности и безопасности лекарственных препаратов являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). В случае невозможности рандомизации и создания внутренней контрольной группы применяют альтернативные методы сбора доказательств, например использование так называемых внешних контрольных групп, созданных в том числе на основании данных реальной клинической практики (real world data (RWD)). Рост количества исследований с использованием RWD и внешнего контроля чётко прослеживается в онкологии, где классически существуют проблемы с рандомизацией. Между тем такая тенденция вызывает беспокойство и требует лучшего понимания приемлемости использования внешних контрольных групп и валидации RWD.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; RWD; внешний контроль

Для цитирования:

Журавков А. А., Колбин А. С. Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):21-27. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-21-27>

Поступила: 15 мая 2022 г. **Принята:** 20 мая 2022 г. **Опубликована:** 24 июня 2022 г.

External control during RWD/RWE research: a methodological approach

Zhuravkov AA, Kolbin AS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. At the moment, randomized controlled trials (RCTs) are the gold standard for providing evidence of the effectiveness and safety of medicines. If it is impossible to randomize and create an internal control group, alternative methods of collecting evidence are used, for example, the use of so-called external control groups created, among other things, based on real world data (RWD). The increase in the number of studies using RWD and external control is clearly visible in oncology, where there are problems with randomization classically. Meanwhile, this trend is of concern and requires a better understanding of the acceptability of using external control groups and validation of RWD.

Keywords: real-world data; RWD; external control

For citation:

Zhuravkov AA, Kolbin AS. External control during RWD/RWE research: a methodological approach. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(2):21-27. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-21-27>

Received: May 15, 2022. **Accepted:** May 20, 2022. **Published:** June 24, 2022

Введение / Introduction

Научно-технический прогресс, повсеместное использование электронных носителей информации, всеобщая доступность информационных технологий и высокая скорость передачи данных привели к тому, что количество информации в мире растёт в геометрической прогрессии [1]. Это же касается информации в медицинской сфере. Однако, когда речь идёт о здоровье человека, необходим тщательный контроль достоверности используемых данных. Одним из инструментов получения медицинской информации для введения новых лекарственных препаратов в клиническую практику, за долгие годы заслужившим статус золотого стандарта, является

рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). За десятилетия РКИ доказали свою эффективность в предоставлении высококачественных данных о безопасности и эффективности, и именно на них в основном опираются регуляторные органы в принятии решений о регистрации лекарственных препаратов (ЛП). Между тем РКИ подразумевают заранее спланированную, строго регламентированную процедуру получения информации, включающую определённые ограничения, необходимые для достижения максимальной статистической достоверности и исключения ошибок анализа. Кроме того, РКИ зачастую оказываются достаточно дорогостоящими, ресурсоёмкими и длительными в проведении, а в определённых условиях, например орфанные за-

болевания или заболевания с высокой летальностью, неэтичными или даже невозможными. Таким образом, РКИ не затрагивают большой пул имеющихся и вновь создаваемых медицинских данных (таких как карты пациентов в реальной практике, регистры, базы данных страховых компаний, а в последнее время даже данные из социальных сетей, относящиеся к состоянию здоровья пациентов), которые являются привлекательными для анализа и получения новой полезной информации в сфере здравоохранения. Однако данные сами по себе не информативны, и требуется специальный подход для извлечения из них полезных выводов. Таким образом, с течением времени всё больше возрастает интерес к данным, полученным вне РКИ, и как следствие, у регуляторных органов разных стран появилась потребность разработать соответствующую правовую базу для их использования, что является задачей не тривиальной и не имеет на данный момент единого подхода.

RWD/RWE

Практическое применение РКИ в течение длительного времени сформировало полноценное понимание границ их применимости. Так, выделяют четыре основные причины отказа от РКИ [2]:

Первое, в РКИ нет необходимости. Эффект лечения настолько велик, что неизвестные вмешивающиеся факторы можно игнорировать. Например, совершенно очевидно, что в случае, когда естественное течение заболевания высокопредсказуемо в кратчайшие сроки приводит к летальному исходу, контрольная группа будет иметь настолько низкую выживаемость, что нет необходимости в формальном рандомизированном эксперименте с параллельными группами для представления доказательств эффективности медицинского вмешательства.

Второе, проводить РКИ нецелесообразно. Некоторые нежелательные явления или непреднамеренные эффекты лечения (в том числе благоприятные) — это исходы, которые имеют невысокую вероятность возникновения, и для их развития может потребоваться неопределённо долгое время. В таком случае для их изучения наблюдательные исследования столь же достоверны и даже более подходят, чем РКИ.

Третье, невозможно провести РКИ. Отказ врача участвовать в исследовании, юридические препятствия и/или этические соображения.

Четвёртое, РКИ неадекватно. РКИ могут иметь низкую внешнюю валидность или плохую обобщаемость из-за обширных критериев включения и исключения участников. В таком случае, помимо проблем с набором субъектов исследования, результат исследования может плохо относиться ко всей популяции пациентов с данным заболеванием.

Невозможность проведения РКИ, однако, не освобождает от необходимости представления веских

доказательств эффективности и безопасности медицинского вмешательства. Кроме того, на пострегистрационном этапе возникают вопросы, ответы на которые требуют убедительных доказательств. Например, нередко возникает вопрос сравнения эффективности различных ЛП, направленных на лечение одной нозологии, или оценки фармакоэкономических характеристик различных вариантов лечения. Стоит так же отметить наметившуюся тенденцию увеличения количества лекарств, зарегистрированных по механизмам ускоренного одобрения. Такие ЛП требуют подтверждения своей эффективности в течение нескольких лет после регистрации. И даже при наличии доказательств, полученных в РКИ, остаётся открытым вопрос о разнице между эффективностью (или корректнее действенностью), показанной в «искусственных» условиях РКИ, и эффективностью в условиях реального лечебного процесса (так называемый *efficacy-effectiveness gap*) [3]. Таким образом, складывается ситуация, когда потребность в новых доказательствах всё время увеличивается, а классический инструмент в виде РКИ не может закрыть эту потребность. Этот вакуум готовы заполнить исследования реальной клинической практики, информацию для которых собирают из различных источников реальной практики, за данными крепко закрепился иностранный термин *real-world data (RWD)*.

Первое упоминание термина RWD можно найти уже в 1991 году [4]. С тех пор, несмотря на всевозрастающий интерес и, как следствие, растущее количество публикаций, относящихся к данным реального мира, мировое научное сообщество в сфере здравоохранения не пришло к единому определению. Не фокусируя внимания на оценке различных вариантов дефиниций, можно сказать, что определения регуляторных органов и исследовательских организаций разных стран могут не совпадать друг с другом в деталях, но все транслируют единую концепцию [5]: RWD — это такие данные, которые относятся к состоянию здоровья пациента или оказанию медицинской помощи, собираемые из различных источников, не относящихся к РКИ. Классификация источников информации для RWD уже была представлена в других публикациях [6], отметим только широкий диапазон вариантов: от историй болезни и электронных медицинских карт до данных, полученных с носимых девайсов и из социальных сетей.

Так как ключевой интерес представляют не данные сами по себе, а результат их анализа, возник ещё один термин, отражающий доказательства, основанные на RWD, а именно *real-world evidence (RWE)*, который как следствие неоднозначности определения RWD так же имеет различные интерпретации в научных трудах. Основной смысл термина RWE так же сохраняется в различных «словарях» — это результат анализа валидных данных RWD.

Что касается Российской Федерации, несмотря на большое количество публикаций по данной теме в русскоязычных журналах, до недавнего времени RWD/RWE оставались в тени правового регулирования. В марте 2022 года вступило в силу Решение Совета ЕЭК от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», где были даны определения для RWD и RWE [7]. Так, данные реальной клинической практики (RWD) определяют как данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников. В свою очередь, доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики (RWE), — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики. В целом исследования, использующие данные, подходящие под определение RWD в российской литературе, встречаются под названием «исследования реальной клинической практики». Так или иначе, неоспоримым остаётся факт высокой заинтересованности как медицинского сообщества, так и фармацевтических компаний в развитии исследований реальной клинической практики на территории России. В 2021 году в России стал издаваться рецензируемый журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» (Real-World Data & Evidence), собирающий актуальную информацию о состоянии RWD/RWE по всему миру [8].

Внешний контроль / External control

Данные реальной клинической практики могут иметь широкий диапазон применения: от оценки безопасности ЛП на пострегистрационном этапе до принятия решения регуляторными органами о расширении показаний для лекарственного препарата или даже одобрении нового вещества. В последнем случае речь в том числе идёт о так называемом внешнем контроле или внешних контрольных группах.

Контрольная группа в РКИ позволяет оценить эффект лечения, относящийся к интересующей экспериментальной группе, а рандомизация сводит к минимуму опасения по поводу систематической ошибки. В условиях же, когда рандомизация и формирование внутренней контрольной группы невозможны, по причинам, описанным выше, а доказательства эффективности вмешательства всё так же необходимы, несравнительное (неконтролируемое) интервенционное исследование возможно дополнить данными, не относящимися к этому исследованию, — то есть сформировать внешнюю контрольную группу из данных собранных по схожей популяции пациентов вне рамок данного исследования.

Такой подход может быть уместен, например, в онкологии, где классически имеются проблемы с рандомизацией. Например, пытаясь избежать рандомизации, в несравнительном исследовании прибегают к использованию показателя ответа опухоли в качестве подходящей конечной точки для оценки эффекта лечения, поскольку собственное исходное измерение опухоли у отдельного пациента служит внутренним контролем с предположением, что большинство типов опухолей не уменьшатся без вмешательства или лечения. Однако, если ответ опухоли не может быть адекватно измерен (например, при некоторых нейроонкологических опухолях), для получения доказательств можно сравнить данные с внешней контрольной группой [9].

Ещё один возможный вид исследования, включающий использование внешнего контроля, — это клиническое испытание с использованием так называемого дополненного, или гибридного, дизайна. В таком исследовании предполагается наличие внутренней контрольной группы, данные для которой собираются проспективно в соответствии с протоколом исследования, однако она дополняется внешними данными. Такой подход позволяет скорректировать коэффициент рандомизации до приемлемого уровня. Например, при соотношении рандомизированных пациентов, фактически принимающих участие в исследовании, 3:1 (где 75 % получают экспериментальное лечение, а 25 % нет), дополнение контрольной группы внешними данными может помочь достичь общего соотношения 1:1 для сравнения экспериментальной терапии с комбинированным контролем. Это актуально особенно в условиях неудовлетворённой медицинской потребности, т. к. позволяет снизить количество пациентов, фактически не получающих экспериментальное лечение, и при этом не полагаться исключительно на внешний контроль. Такие контрольные группы в литературе встречаются также под названием «синтетические контрольные группы» [9, 10].

Исходя из того, что данные для внешнего контроля собираются вне клинического исследования, внешние контрольные группы можно классифицировать по времени сбора информации [11]:

- Параллельная внешняя контрольная группа: внешняя контрольная группа, основанная на данных, собранных в то же время, что и данные по экспериментальной группе, но в других условиях.
- Непараллельная (неодновременная) внешняя контрольная группа: также фигурирует как исторический контроль. Данные, использующиеся для формирования такой внешней контрольной группы, собраны в отличное от проведения клинического исследования время. Такой внешний контроль можно разделить по типу источников:

- Ретроспективно собранные данные естественной истории болезни. Такие данные могут быть извлечены из таких источников, как существующие медицинские записи, например карты пациентов.
- Опубликованные данные: они отличаются от ретроспективно собранных данных естественной истории из-за отсутствия доступа к данным на предметном уровне и отсутствия подробной информации о методологии сбора данных.
- Предыдущее клиническое исследование: данные из группы ранее завершённого клинического исследования с тем же показанием и/или популяцией пациентов.
- Исследования, контролируемые исходным состоянием: исторический контроль, полученный на основе фиксирования исходного состояния пациента. Состояние пациентов на терапии сравнивают с состоянием до лечения.

Данные, собранные вне клинических испытаний, и ранее использовали для подтверждения эффективности и безопасности лечения, а также для выдвижения новых гипотез, требующих дополнительного подтверждения. Однако интерес к таким данным в качестве сравнительного анализа эффективности вырос с увеличением количества клинических исследований, повсеместной цифровизации собираемой информации (электронные медицинские карты, электронные базы данных, регистры и т. д.) и развитием статистических методов анализа. Использование внешнего контроля для принятия регуляторных решений выглядит многообещающим и весьма соблазнительным методом получения доказательств, так как имеет ряд своих преимуществ:

1. Отсутствие или уменьшение количества субъектов в контрольной группе. Особенно применимо в онкологических или педиатрических исследованиях, при состояниях, не располагающих стандартным эффективным лечением, когда любая инновация может быть полезна и в большей степени предпочитается субъектами.
2. Уменьшение длительности исследования для регистрации нового ЛП или расширения показаний существующего, и как следствие, ускорение закрытия неудовлетворённой медицинской потребности.
3. Сокращение затрат на проведение исследования за счёт уменьшения длительности, меньшего количества сотрудников и субъектов, сокращение расходных материалов.
4. Стимулирование разработок инноваций, за счёт удешевления и упрощения регистрации и выхода на рынок.

Недостатки и пути решения / Disadvantages and solutions

Перечисленные преимущества не должны вводить в заблуждение о возможности повсеместного использования внешнего контроля для получения доказательств, представляемых регулирующим органам. Решения об использовании внешнего контроля должны приниматься максимально рационально и основываться на убедительных доводах в преимуществе внешнего контроля над РКИ в данной конкретной ситуации. Например: заболевание с высокой и предсказуемой смертностью, неудовлетворённая медицинская потребность, орфанные заболевания, влияние медицинского вмешательства очевидно, естественное течение заболевания хорошо охарактеризовано и предсказуемо. Ограничения, накладываемые на применимость таких исследований, связаны с высокими рисками систематических ошибок, которые в случае классического РКИ высокоэффективно и предсказуемо нивелируются.

Проблемы, с которыми могут столкнуться исследователи при формировании внешней или синтетической контрольной группы, в целом связаны с основными недостатками RWD:

Неполнота данных. В отличие от РКИ, где каждый оцениваемый параметр планируют заранее и обязательно фиксируют в процессе, RWD, чаще всего, изначально не предназначены для анализа и содержат пробелы в интересующей информации.

Качество сбора данных. Как было отмечено выше, РКИ характеризуются строгостью в отношении сбора данных, это касается и качества информации. Помимо более внимательного отношения к состоянию здоровья субъекта, техническая составляющая также выше, чем в условиях реальной клинической практики, так как все инструменты проходят поверку и гармонизированы для уверенности в идентичности показателей, даже в условиях многоцентрового исследования.

Временной фактор. Используя ретроспективные данные, необходимо учитывать, что с течением времени меняется представление о стандартном лечении, меняются гайды и руководства, на которых основывается врач в принятии решений в реальной клинической практике.

Разница в популяциях. Группа, получающая экспериментальное лечение, может сильно отличаться от пациентов в реальной клинической практике по таким параметрам, как возраст, география проживания, питание, социальный и экономический фактор, доступность разных видов лечения, исходное состояние и т. д.

Согласованность. Использование различных классификаций, кодировок, определений и т. д. в различных странах также может вносить трудности для адекватного анализа данных.

Таким образом, перед началом исследования, исследователю стоит скрупулёзно оценить данные, которые будут использованы для формирования внешней или синтетической контрольной группы, на наличие выше-

перечисленных недостатков и возможность их корректировки. В качестве вспомогательного средства были предложены вопросы, на которые необходимо ответить для оценки качества внешнего или синтетического контроля, и критерии оценки [12] (табл. 1).

Совершенно очевидно, что найти данные реальной клинической практики, удовлетворяющие всем поставленным требованиям, практически невозможно. Для формирования валидных данных, и как следствие, адекватных доказательств используются различные методы статистического анализа, такие как многомерная регрессия, оценка склонности, Байесовская смешанная модель соизмеримых априорных значений мощности, а также моделирование и использование нейронных сетей [12, 13]. Однако, даже самые современные статистические модели не являются панацеей и не в каждом случае могут устранить погрешности данных, поэтому на исследователя всегда ложится груз ответственности за правильность выбора дизайна исследования.

Таким образом, для принятия решения использовать внешний или синтетический контроль, необходимо до начала исследования выполнить ряд пунктов [9]:

- Определить цель исследования и ключевой элемент дизайна.
- Определить, соответствуют ли внешние данные назначению.
- Разработать подробный протокол исследования.
- Разработать надёжный план статистического анализа.

Примеры / Examples

В последние годы регуляторные органы США, ЕС и других стран делают серьёзные шаги в сторону формирования конкретных и понятных правил использования исследований реальной клинической практи-

ки. FDA выпустило серию нормативных документов и рекомендаций (The 21st Century Cures Act 2016 г., Framework for FDA's Real-World Evidence Program 2018 г., Leveraging real world evidence in regulatory submissions of medical devices), направленных не только на регуляцию, но и на стимулирование развития исследований реальной клинической практики. Участие также принимают и некоммерческие организации здравоохранения. Так, Friends of Cancer Research представила подробное описание ключевых элементов дизайна и анализа испытаний, которые включают данные внешнего контроля, общие ограничения и подводные камни, возникающие в процессе [12].

Результатом заинтересованности регуляторных органов в исследованиях реальной клинической практики стало увеличение числа таких исследований в последнее время, в том числе с применением внешнего контроля. И так как онкологические состояния часто имеют проблемы с рандомизацией и формированием внутренних контрольных групп, неудивительно, что рост исследований с внешним контролем особенно чётко прослеживается в этой сфере медицины. Недавняя публикация, посвящённая текущему использованию и перспективам внешнего контроля в онкологии, приводит в пример несколько исследований, принятых во внимание регулирующими органами [9]:

- Лекарственный препарат селуметиниб при нейрофиброматозе 1-го типа с неоперабельными плексиформными нейрофибромами. Данные собирали из ранее проведённых клинических испытаний.
- Лекарственный препарат эрдафитиниб при нерезектабельном уротелиальном раке с некоторыми генетическими изменениями FGFR (fibroblast growth factor receptor). Использовали данные медицинских карт пациентов из онкологических клиник США.

Таблица 1

Вопросы и критерии оценки внешнего контроля

Table 1

Questions and criteria assessment of external control

Ключевой вопрос	Критерии оценки
Был ли первоначальный процесс сбора данных аналогичен процессу клинического испытания?	Укажите, являются ли пациенты участниками крупных хорошо проведённых РКИ или высококачественных проспективных когортных исследований, а также сходны ли характеристики пациентов с целевой популяцией
Была ли популяция внешнего контроля достаточно похожа на популяцию клинического испытания?	Укажите, чем внешнее население похоже по ключевым характеристикам, таким как (но не ограничиваясь) возраст, географическое распределение, состояние работоспособности, история лечения, пол и т. д.
Совпадали ли определения исходов внешнего контроля с исходами этого клинического испытания?	Укажите, измеряются ли исходы одинаково или нет
Был ли набор синтетических контрольных данных достаточно надёжным и исчерпывающим?	Укажите, есть ли достаточные размеры выборки и ковариаты, которые могут создать сопоставимые контрольные группы
Были ли какие-либо другие серьёзные ограничения для набора данных?	Укажите любые другие потенциальные ограничения набора данных, которые могут ограничить надёжность и достоверность сравнений

- Комбинация лекарственных препаратов пембролизумаб и ленватиниб при прогрессирующей карциноме эндометрия. Данные собирали из ранее проведённых клинических испытаний.
- Лекарственный препарат блинатумомаб для пациентов с предшественником В-клеточного острого лимфобластного лейкоза в полной ремиссии с обнаруживаемой минимальной остаточной болезнью. Основывалось на данных ретроспективного обсервационного когортного исследования.

Стоит отметить вариативность как использованных данных, так и целей исследования. Так, в отношении селуметиниба и эрдафитиниба требовалось получить доказательства, подтверждающие пользу, определённую в предыдущем несравнительном интервенционном исследовании. В то время как для комбинации ЛП пембролизумаб и ленватиниб вклад каждого компонента лечения в комбинированную терапию был ключевым вопросом обзора. И лишь для блинатумомаба среди приведённых исследований оценивалась сравнительная эффективность.

Выводы и рекомендации / Conclusions and recommendations

Современные технологии обеспечивают постоянный сбор и хранение информации в электронном виде, это касается и сферы здравоохранения. Медицинские карты, регистры, базы данных страховых компаний и даже данные с носимых медицинских устройств являются более доступными и простыми для анализа, чем это было когда-либо раньше. В условиях неудовлетворённой медицинской потребности, такие данные могут быть существенной помощью для представления доказательств регуляторным ор-

ганам для восполнения этой недостающей потребности. Дизайны исследований с использованием RWD могут быть разнообразны, один из вариантов — это формирование внешнего контроля, а также синтетических контрольных групп с применением внешних данных. Однако всегда нужно учитывать, что наличие данных не гарантирует их качества и возможности применения, поэтому необходимо максимально рационально подходить к их использованию, а к полученным доказательствам относиться со здоровым скептицизмом. Как следствие растущей заинтересованности в исследованиях реальной клинической практики, регуляторные органы разных стран активно работают в направлении стандартизации и правового регулирования таких исследований, а также создания шаблонов проведения и критериев оценки полученных доказательств.

Российская Федерация не может и не должна оставаться в стороне от международных трендов в этой области [14]. Сделаны определённые шаги в сторону правового регулирования исследований реальной клинической практики, однако основной объём работы ещё только предстоит сделать.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare the absence of a conflict of interest.

Участие авторов. Журавков А. А. — анализ литературных данных, написание текста; Колбин А. С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Zhuravkov AA — analysis of literary data, text writing; Kolbin AS — editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

SPIN-код: 7966-0845

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

Журавков Андрей Андреевич

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

аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Zhuravkov Andrei A.

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

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. About Data. Объём данных всего мира к 2025 году увеличится в 10 раз [Электронный ресурс]. — Доступ по ссылке: <https://aboutdata.ru/2017/04/27/volume-of-data-by-2025/> (доступ от 03.04.2022).
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
3. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A et al. Bridging the efficacy—effectiveness gap: a regulator’s perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(7):495–506. doi: 10.1038/nrd3501
4. Woolery L, Grzymala-Busse J, Summers S, Budihardjo A. The use of machine learning program LERS-LB 2.5 in knowledge acquisition for expert system development in nursing. *Comput Nurs.* 1991;9(6):227–34.
5. 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. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008
6. 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;41(3):9–16. [Solodovnikov AG, Sorokina EYu, Goldina TA. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020;41(3):9–16. (In Russ).]. doi: 10.17116/medtech2020410319
7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. N 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoj komissii ot 17 marta 2022 g. N 36 «O vnesenii izmenenij v Pravila registracii i ekspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya» (In Russ).].
8. Колбин А. С. Зачем нужен новый научный электронный журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства»? *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1(1). [Kolbin AS. Why do we need «Real-World Data & Evidence», the new scientific electronic journal? *Real-World Data & Evidence.* 2021;1(1). (In Russ).]. doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-1
9. Mishra-Kalyani PS, Amiri Kordestani L, Rivera DR, Singh H, Ibrahim A, DeClaro RA, Shen Y, Tang S, Sridhara R, Kluetz PG, Concato J, Pazdur R, Beaver JA. External control arms in oncology: current use and future directions. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33(4):376–83. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.015
10. Friends of Cancer Research 2019 Annual Meeting Panel Presentation. Characterizing the use of external controls for augmenting randomized control arms and confirming benefit.
11. Jahanshahi M, Gregg K, Davis G, Ndu A, Miller V, Vockley J, Ollivier C, Franolic T, Sakai S. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. *Ther Innov Regul Sci.* 2021 Sep;55(5):1019–35. doi: 10.1007/s43441-021-00302-y
12. Thorlund K, Dron L, Park JJH, Mills EJ. Synthetic and External Controls in Clinical Trials — A Primer for Researchers. *Clin Epidemiol.* 2020 May 8;12:457–67. doi: 10.2147/CLEPS242097
13. Busgang SA, Waller LA, Colicino E, D’Agostino R Jr, Hertz-Picciotto I, Gennings C. Selecting External Controls for Internal Cases Using Stratification Score Matching Methods. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 23;19(5):2549. doi: 10.3390/ijerph19052549
14. Колбин А. С. От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE — Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1(1):21–4. [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 Russ).]. doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-5