

Наблюдательные исследования как инструмент внедрения в клиническую практику инновационных подходов в онкологии

И.Е. Хатьков¹, И.И. Андреяшкина¹, К.А. Аничкина¹, А.В. Пастернак¹, Е.С. Прокофьева², Р.Д. Зайцев², И.Д. Троценко^{✉3}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) сегодня остаются «золотым стандартом» доказательной медицины. С другой стороны, не менее очевидно, что реальная практика предъявляет много новых и важных вопросов, на которые в рамках РКИ ответить сложно: насколько портрет реального пациента соответствует критериям включения в исследование; каковы эффективность и безопасность препарата у коморбидных и пожилых пациентов; как отклонения от режима приема влияют на безопасность и др. Внедрение инновационных подходов в онкологию происходит несоизмеримо более быстрыми темпами по сравнению с другими дисциплинами. Именно поэтому здесь важен взвешенный анализ эффектов инноваций в реальной практике. Регуляторные органы, понимая это, демонстрируют готовность рассматривать и активно поддерживать исследования реальной клинической практики (real-world evidence, real world data) в рамках заявок на регистрацию препаратов, что является мощным стимулом к развитию данного направления. Целью статьи является анализ регуляторных подходов США и Европы к исследованиям реальной клинической практики при рассмотрении регистрационных заявок лекарственных препаратов, а также обсуждение опыта организации наблюдательного исследования эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний в Москве как уникального для России примера взаимодействия регуляторных органов и экспертного сообщества онкологов.

Ключевые слова: real-world evidence, real world data, клинические исследования, наблюдательное исследование, реальная клиническая практика, московское онкологическое общество

Для цитирования: Хатьков И.Е., Андреяшкина И.И., Аничкина К.А., Пастернак А.В., Прокофьева Е.С., Зайцев Р.Д., Троценко И.Д. Наблюдательные исследования как инструмент внедрения в клиническую практику инновационных подходов в онкологии. Consilium Medicum. 2023;25(6):388–394. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202351

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Observational studies as a tool for introducing innovative oncology approaches into clinical practice: A review

Igor E. Khatkov¹, Irina I. Andreyashkina¹, Kristina A. Anichkina¹, Alina V. Pasternak¹, Elizaveta S. Prokofieva², Roman D. Zaitsev², Ivan D. Trotsenko^{✉3}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Randomized clinical trials (RCTs) are the “gold standard” of evidence-based medicine. However, it is no less evident that real practice presents many new and important questions that are difficult to answer in the RCT. To what extent does the real patient meet the criteria for inclusion in the study? What are the efficacy and safety of the drug in comorbid and elderly patients? How deviations from the treatment regimen affect safety, etc. The introduction of innovative oncology approaches is disproportionately faster than in other fields. That is why a balanced analysis of the effects of innovation in real-world practice is relevant. Regulatory authorities are aware of this and demonstrate a willingness to consider and actively support real-world evidence research as part of drug applications, which is a powerful incentive for developing this area. The purpose of the article is to analyze the regulatory approaches in the United States and Europe to real-world studies when considering drug applications and to discuss the experience of organizing an observational study of the effectiveness of individual drugs for the treatment of oncological diseases in Moscow as a unique example of interaction between regulatory authorities and the expert community of oncologists.

Keywords: real-world evidence, real world data, clinical studies, observational study, real clinical practice, Moscow Cancer Society

For citation: Khatkov IE, Andreyashkina II, Anichkina KA, Pasternak AV, Prokofieva ES, Zaitsev RD, Trotsenko ID. Observational studies as a tool for introducing innovative oncology approaches into clinical practice: A review. Consilium Medicum. 2023;25(6):388–394. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202351

Информация об авторах / Information about the authors

✉Троценко Иван Дмитриевич – канд. мед. наук, дир. Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» ФГАОУ ВО РУДН, исполнительный дир. Московского онкологического общества.
E-mail: ivan.trotsenko@mosoncolog.ru;
ORCID: 0000-0002-6667-0125; SPIN-код: 5522-4303

✉Ivan D. Trotsenko – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ivan.trotsenko@mosoncolog.ru;
ORCID: 0000-0002-6667-0125; SPIN-код: 5522-4303

Введение

Доказательная медицина как система принципов, обеспечивающих максимально обоснованную проверку статистической гипотезы, достаточно ригидна по отношению к динамично меняющимся условиям реальной клинической практики, изменению портрета пациента – старению популяции, повышению коморбидности, полипрагмазии и другим особенностям, в силу которых пациенты часто исключаются из рандомизированных клинических исследований (РКИ) в связи с высокими рисками неконтролируемого влияния гетерогенности на результат [1].

Понимая это обстоятельство, эксперты ищут новые подходы к исследованиям лекарственных препаратов. Эволюция дизайна клинических исследований (КИ) привела к внедрению протоколов нового формата, таких как пакетные исследования (basket trials), зонтичные протоколы (umbrella trials), мастер-наблюдательные исследования (master observational trial) и другие [2, 3], обеспечивающих большую гибкость как в выборе популяции пациентов, так и в формировании групп для сравнительной оценки эффекта. Более того, возможность искусственного интеллекта уже сегодня позволяют обсуждать стратегии по использованию «цифровых двойников» пациентов, что поможет генерировать большие массивы данных для повышения мощности исследований [4, 5]. Эти подходы в конечном итоге могут повысить доступность методов лечения и способствовать скорейшему внедрению эффективных методик в клиническую практику [1]. Несмотря на растущую популярность, в первую очередь в онкологии [3], этим методам еще предстоит найти свое место в новой формации доказательной медицины.

Тем не менее повышение популярности модифицированных протоколов КИ, очевидно, является следствием готовности государственных регуляторов фармацевтической области учитывать все разнообразие доступной доказательной базы при рассмотрении заявок на регистрацию лекарственных препаратов. Это же утверждение справедливо и для данных реальной клинической практики (RWD), таких как записи электронных амбулаторных карт, данные раковых регистров, опросы врачей и пациентов и других, используемых для исследований реальной клинической практики (RWE) [6, 7].

Именно о значении, которое в последнее время стали играть RWE в практике регистрации новых лекарственных

препаратов, и об уникальном научном и инновационном регуляторном опыте Москвы и Московского онкологического общества в этой сфере, речь пойдет ниже.

RWE и разрыв между действенностью и эффективностью

РКИ и анализ RWD и в течение длительного времени развивались параллельно как две независимые дисциплины с собственной методологией и утилитарными задачами. В частности, RWD рутинно собирались в рамках регуляторной практики после регистрации лекарственных препаратов или новых показаний с целью анализа сигналов, связанных с безопасностью, и сообщений о нежелательных явлениях [8].

Задачи по пострегистрационному мониторингу лекарственных препаратов, которые в России в соответствии с Приказом от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», выполняет Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), перед медицинским сообществом в историческом смысле поставлены уже очень давно. Мы даже знаем точную дату события, послужившего поводом для подобных наблюдений: 28 января 1848 г. на севере Англии после анестезии хлороформом перед небольшой операцией умерла молодая девушка Ханна Гринер (Hannah Greener). Точную причину смерти установить не удалось, вероятно, она погибла вследствие аритмии с последующей тромбоэмболией легочной артерии [9]. Однако этот случай послужил причиной создания комиссии по анализу летальных исходов, связанных с использованием анестезии, в которую входили врачи на территории Великобритании и ее колоний. Результаты работы комиссии опубликованы в журнале «Lancet» в 1893 г. [10].

Инициативы по регистрации сигналов, связанных с безопасностью лекарственных средств (ЛС), реализуемые в разных странах, привели в 1968 г. к инициации Всемирной организацией здравоохранения Программы по международному мониторингу ЛС, к которой в 1998 г. присоединилась Россия [11].

Утилитарные задачи по пострегистрационному мониторингу побочных эффектов лекарственных препаратов, будучи крайне важными, не предполагают использования сложной методологии дизайна исследований, строгого учета исходных характеристик пациентов и регулярного текущего мониторинга больных. Поэтому до недавнего време-

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», гл. внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, председатель Московского онкологического общества. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-3107-3731

Андрейшина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научного отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зам. гл. внештатного специалиста-онколога Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: i.andreyashkina@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2646-499X

Аничкина Кристина Арсеньевна – лаборант-исследователь научного отд. «Онкология» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2274-6519

Пастернак Алина Вячеславовна – лаборант-исследователь научного отд. «Онкология» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6131-7453

Прокофьева Елизавета Сергеевна – канд. комп. наук, дир. Департамента анализа данных, цифровых решений и технологий в здравоохранении АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении». ORCID: 0000-0003-1322-2932

Зайцев Роман Дмитриевич – гл. аналитик данных Департамента анализа данных, цифровых решений и технологий в здравоохранении АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении». ORCID: 0000-0002-8313-3727

Igor E. Khatkov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-3107-3731

Irina I. Andreyashkina – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: i.andreyashkina@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2646-499X

Kristina A. Anichkina – Research Laboratory Assistant, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2274-6519

Alina V. Pasternak – Research Laboratory Assistant, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-6131-7453

Elizaveta S. Prokofieva – Cand. Sci. (Comp.), Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare. ORCID: 0000-0003-1322-2932

Roman D. Zaitsev – Chief Data Analyst, Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare. ORCID: 0000-0002-8313-3727

ни полученная таким образом информация в большинстве своем не могла использоваться для оценки эффективности или безопасности препаратов.

Тем не менее количество публикаций по теме RWD/RWE ежегодно возрастает многократно. Вероятно, повышение интереса к данным реальной практики может объясняться несколькими обстоятельствами: во-первых, увеличение ресурсоемкости электронных и облачных хранилищ информации о пациентах (электронные регистрационные карты, популяционные и онкологические регистры, сбор неструктурированных данных) позволило проводить более масштабные ретроспективные исследования [12]; во-вторых, вероятно, методология РКИ, эволюционируя в большинстве своем по пути повышения прецизионности дизайна, усложнения критериев включения пациентов и методов проверки статистических гипотез, стала подвергаться все большей критике экспертов из-за несоответствия портрета пациентов в исследовании и в реальной практике [13]. В частности, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в 2018 г. выпустило отчет по оценке критериев включения/невключения, в котором, подчеркнув важное значение соблюдения методологии РКИ, эксперты указывают, что излишне строгий подход к формированию популяции исследования может привести к потере данных, демонстрирующих реальное соотношение пользы и риска при назначении препарата в реальной практике [14]. Этим утверждением регулятор подал важный сигнал индустрии о том, что RWE необходимо уделять более пристальное внимание. Индустрией сигнал услышан, но об этом ниже...

По данным экспертов FDA, наиболее частыми причинами исключения пациентов из клинических исследований являются нарушения функции органов [15]. В частности, в 60% КИ, результаты которых поданы для регистрации ЛС, повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы рассматривалось в качестве критерия исключения, а в 58% случаев пациенты исключались в связи с нарушением клиренса креатинина [16]. Аналогичные ограничения касаются коморбидных и пожилых пациентов [17, 18].

Нельзя также забывать и о других объективных причинах не включения пациентов в клинические исследования, таких как территориальная удаленность от исследовательского центра, финансовые и логистические ограничения, влияющие на периодичность посещения исследовательского центра пациентом или транспортировку биологического материала в рамках исследования. Очевидно, что все эти факторы способны сильно деформировать портрет пациента в КИ по сравнению с реальной практикой и привести к «разрыву между действенностью и эффективностью».

Проблема воспроизведения эффектов препарата в КИ в реальной практике поставлена еще основоположником доказательной медицины Archibald Lemman Cochrane [19] и нашла свое отражение в терминах «действенность» и «эффективность» [20]. Современное определение этих понятий сформулировано в рекомендациях Фармацевтического форума высшего уровня [21]:

- «действенность» – величина оценки воздействия, при котором вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, в идеальных условиях;
- «эффективность» – величина оценки воздействия, при котором вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, при применении этого вмешательства в условиях реальной медицинской практики.

Характерным примером конфликта действенности и эффективности является назначение в реальной практике сорафениба больным гепатоцеллюлярным раком с циррозом печени класса В по Чайлду–Пью, тогда как в исследовании такие больные не включены [22, 23].

В одном из метаанализов авторы сравнили результаты клинических исследований и реальной клинической практики по 20 препаратам в 29 онкологических нозологиях, и только в 1 случае результат РКИ и RWE совпал, тогда как в целом медиана общей выживаемости в RWE оказалась на 5,2 мес ниже по сравнению с РКИ, а частота госпитализаций – на 14% выше по сравнению с частотой регистрации серьезных нежелательных явлений в исследованиях. Одновременно медиана длительности приема ЛС в реальной практике оказалась на 1,4 мес короче [24]. Причины этих отличий понятны, но вот их масштаб не оставляет равнодушным.

В одном из самых крупных сравнительных ретроспективных исследований портрета пациентов в КИ и в реальной практике авторы экстраполировали критерии исключения из клинических исследований на данные амбулаторных карт пациентов в Великобритании [25]. Проанализировав более 43 тыс. КИ (989 ЛС в 286 нозологиях, включая онкологические заболевания) с 1998 по 2020 г. и электронные медицинские карты 5,6 млн человек, авторы установили, что 81,5% РКИ исключали участие подростков в возрасте до 18 лет, при том что в реальной практике подростки составляют до 28% популяции. Пожилые пациенты также исключались из большей части КИ, а риск не включения возрастал с возрастом: 26,3% КИ исключали пациентов старше 60 лет, 40,5% – старше 70 лет и 52,9% – старше 80 лет.

Другим важнейшим несоответствием КИ и реальной практики авторы назвали коморбидность пациентов и прием сопутствующих ЛС. Частота включения в КИ пациентов с сопутствующим диагнозом составляла всего 9% (межквартильный диапазон – МКД 8,1–10,7%), тогда как в реальной практике частота коморбидности доходила до 41% (МКД 34,9–46%). Аналогично прием сопутствующих ЛС стал критерием исключения в 52,5% КИ (МКД 50–53,7%), тогда как в реальной практике почти 1/2 пациентов принимают лекарства по поводу сопутствующей патологии (от 47,7 до 94,3%). Интересно, что более 50% КИ в области онкологии исключали больных с кардиальной патологией, при том что до 18,9% онкологических больных в реальной практике имеют заболевания сердечно-сосудистой системы [25].

Одновременно реальные клинические данные, полученные в этом исследовании, свидетельствуют, что тренд коморбидности «молодеет», прием сопутствующих ЛС имеет два пика: в подростковом и пожилом возрасте (а именно эти пациенты не включались в КИ с наибольшей вероятностью). Подобные наблюдения, безусловно, должны влиять на принятие решений в области регуляторики и фармакоэкономики регистрируемых ЛС.

Роль RWD/RWE в международной регуляторной практике

Обратимся к регуляторной практике США и Европейского медицинского агентства (EMA) по внедрению RWE в регуляторную фармацевтическую деятельность. Анализ подходов регулятора может иметь очень большое значение для имплементации аналогичных стратегий в России, особенно в условиях сокращения представительства российских пациентов в мультицентровых РКИ. Представляется интересным проанализировать, в каких направлениях, по мнению регуляторов, RWE наиболее востребованы, какие методологические особенности считаются приемлемыми, а какие методологические ошибки становятся причиной отклонения заявок.

О повышенном интересе американского регулятора FDA к данным RWE можно судить по высокому уровню законодательной активности в данной области [26–28]. В отношении регистрации новых лекарственных препаратов наблюдается явная положительная тенденция: в период с 2017 по 2019 г. в базе данных Drug@FDA найдено всего 8 регистрационных заявок, содержащих данные RWE (в 5 случа-

Таблица 1. Цели включения данных RWE в заявку для получения РУ

Цель включения RWE в заявку	2019 – 51 одобрение, абс. (%)	2020 – 59 одобрений, абс. (%)	2021 – 26 одобрений, абс. (%)	Всего 136 одобрений, абс. (%)
Обоснование терапевтической ниши	25 (49)	36 (61)	22 (85)	83 (61)
Обоснование эффективности и/или безопасности	27 (53)	46 (78)	15 (58)	88 (65)
Только безопасности	17 (33)	21 (36)	5 (19)	43 (32)
Только эффективности	7 (14)	6 (10)	2 (8)	15 (11)
Эффективности и безопасности	3 (6)	19 (32)	8 (31)	30 (22)

Таблица 2. Использование результатов RWE для принятия регуляторного решения о регистрации ЛС

Причины рассмотрения RWE регулятором	2019 – 27 одобрений, абс. (%)	2020 – 46 одобрений, абс. (%)	2021 – 15 одобрений, абс. (%)	Всего 88 одобрений, абс. (%)
Как единственное/основное обоснование заявки	3 (11)	4 (9)	1 (7)	8 (9)
Как дополнительное обоснование	16 (59)	30 (65)	11 (73)	57 (65)
RWE рассматривалось, но не повлияло на решение	6 (22)	4 (9)	3 (20)	13 (15)
RWE не рассматривалось	2 (7)	8 (17)	0 (0)	10 (11)

як данные RWE использовались в качестве исторического контроля, в 2 случаях данные получены из программы расширенного доступа и в 1 случае – из популяции пациентов, принимавших препарат по незарегистрированному показанию [29]), тогда как с 2019 по 2021 г. FDA выдало уже 116 регистрационных удостоверений (РУ) на заявки со ссылкой на данные RWE (43 – 37% – из них в области онкологии, что значительно опережает другие нозологии вместе взятые), при этом эксперты все чаще апеллируют к RWE [30]. В 88 заявках результаты RWE использовались как дополнительные доказательства эффективности/безопасности лекарственного препарата или биологической субстанции, в 86 – для обоснования терапевтической ниши. В табл. 1 представлены основные цели включения данных RWE в заявку для получения РУ.

Как видно, данные RWE все чаще предоставляются индустрией для обоснования терапевтической ниши (с 49% в 2019 г. до 85% в 2021 г.) и в меньшей степени – в поддержку эффективности/безопасности. Регулятор, со своей стороны, чаще принимает результаты RWE как дополнительное обоснование к заявке, и только в 9% случаев этих данных оказалось достаточно для принятия положительного решения (табл. 2).

Более осторожное отношение индустрии к использованию RWE в поддержку эффективности/безопасности, вероятно, связано с более пристальным вниманием регулятора к методологии исследований. В 37 из 88 случаев эксперты FDA выдвинули замечания к проведенным исследованиям: в 23 случаях – в отношении методологии, в 8 случаях – в связи с небольшим количеством наблюдений, в 3 случаях – по причине отсутствия ключевой информации о пациентах и по другим причинам. Анализ подобной критики может послужить хорошей методологической базой для имплементации исследований RWE в регуляторную фармацевтическую практику в России.

Анализ европейского опыта демонстрирует аналогичные, но более сдержанные тенденции в отношении RWE. В частности, в опубликованной в 2020 г. Стратегии развития регуляторной деятельности в сфере науки и техноло-

гий здравоохранения до 2025 г. (EMA Regulatory Science Strategy to 2025) [31] авторы указывают, что RWE используются в основном для пострегистрационного анализа ЛС, но признают, что подход имеет гораздо более широкие возможности. В 2021 г. ЕМА инициировало ряд пилотных проектов по оценке влияния инициированных регулятором RWE на принятие регуляторных решений [32]. Регулятор также осуществляет методологическую и консультационную поддержку исследований реальной практики для профессиональных сообществ и индустрии. С сентября 2021 по февраль 2023 г. в ЕМА поступила 61 заявка на проведение RWE по различным нозологическим направлениям. Сроки проведения исследования от инициации протокола до финального отчета варьировали от 51 до 217 дней (медиана 131 день). По данным опроса, проведенного ЕМА, результаты RWE включались заявителем с целью подтверждения данных о безопасности и по запросу научного комитета регулятора; 63% респондентов заявили, что данные RWE оказали положительное влияние на решение регулятора.

Оформление исследований RWE по различным направлениям в самостоятельный пилотный проект ЕМА стало следствием высокой частоты включения подобных данных в заявки на РУ в 2018–2019 г. За этот период 63 (39,9%) из 158 заявок содержали данные 117 RWE. В первую очередь исследования посвящены анализу безопасности (87,3%) и эффективности (49,2%) в когортах пациентов (наиболее часто используемый дизайн 88,9%) [33]. В этом смысле европейский регулятор действует синхронно с FDA, предоставляя возможности консультационной и методологической поддержки для индустрии еще на первоначальных этапах планирования и проведения исследований с целью повышения их качества.

Таким образом, тенденция к использованию данных RWE в регуляторной практике здравоохранения Европы и США становится все более очевидной, а данные, полученные в ретроспективных и проспективных исследованиях, – весомыми дополнительными аргументами при рассмотрении заявок на получение РУ. По прогнозам аналитиков, мировой объем рынка RWE может приблизиться к 80 млрд дол. к 2030 г. [34].

В России анализ RWE находится в фокусе внимания экспертов, однако регуляторные механизмы по использованию результатов исследований разработаны недостаточно [35], так же как и аналитика реальной практики и собственного опыта лечебных учреждений при проведении закупочных процедур [36]. Ретроспективный анализ RWD на основе регистров также затруднен в связи с низкой стандартизацией и низкой сопоставимостью данных о пациентах в регионах [37].

Тем не менее примеры признания данных RWE на законодательном уровне и, более того, прямого запроса регуляторных органов на получение RWE для регуляторных процедур существуют. Лидером и до настоящего момента уникальным примером реализации подобного подхода является московское здравоохранение.

Наблюдательное исследование эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний в Москве

В конце 2021 г. Правительство Москвы издало постановление №2180 (от 24 декабря 2021 г.) «Об организации в городе Москве наблюдательного исследования эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний». В соответствии с Постановлением в целях дальнейшего развития системы льготного лекарственного обеспечения для лечения онкологических заболеваний Департаментом здравоохранения г. Москвы подготовлен Приказ №1336 от 30 декабря 2021 г. «Об организации изучения эффективности отдельных лекарственных препаратов для лечения онкологических за-

болеваний», в рамках которого утверждены регламент и методика исследования. Отдельно необходимо отметить, что организация данного исследования представляет собой уникальный в российской практике пример тесного взаимодействия Департамента здравоохранения г. Москвы и экспертного онкологического сообщества, так как перечень предлагаемых лекарственных препаратов для включения в исследование и последующая экспертиза клинических результатов закреплены за Московским онкологическим обществом.

Согласно критериям включения в наблюдательном исследовании на добровольной основе могли принять участие граждане в возрасте старше 18 лет, проживающие в Москве и страдающие онкологическими заболеваниями. Основными задачами исследования являются оценка безопасности и эффективности отдельных лекарственных иммуноонкологических и таргетных препаратов у больных со следующими нозологиями: рак легкого (С34), рак молочной железы (С50), рак предстательной железы (С61) и рак почки (С64). После положительного решения городского онкологического консилиума о включении пациента в исследование и получения добровольного информированного согласия пациентам назначался один из исследуемых ЛС по следующим показаниям.

Немелкоклеточный рак легкого

Международное непатентованное наименование (МНН) дурвалумаб

Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого IIIA–IIIC стадий у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины – поддерживающая иммунотерапия.

МНН лорлатиниб

Распространенный немелкоклеточный рак легкого при наличии мутации в гене *ROS1* при прогрессировании на предшествующей терапии кризотинибом – 2-я линия терапии и далее.

МНН осимертиниб

Немелкоклеточный рак легкого IB–IIIA стадий при наличии мутации в гене *EGFR* – в адъювантном режиме.

Рак молочной железы

МНН абемациклиб

Гормонозависимый HER2-отрицательный рак молочной железы II–III стадий с высоким риском рецидивирования – в адъювантном режиме.

МНН алпелисиб

Распространенный гормонозависимый HER2-отрицательный рак молочной железы при наличии мутации гена *PIK3CA* при прогрессировании на предшествующей гормонотерапии с обязательным применением ингибитора CDK4/6.

МНН олапариб

Трижды негативный рак молочной железы II–III стадий с высоким риском рецидивирования при наличии мутации в генах *BRCA1/2* – в постнеоадъювантном режиме.

МНН талазопариб

Распространенный HER2-отрицательный рак молочной железы при наличии герминальной мутации в генах *BRCA1/2* после предшествующей лекарственной терапии.

Рак предстательной железы

МНН апалутамид

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы в комбинации с андроген-депривационной терапией – 1-я линия терапии.

Таблица 3. Конечные точки для исследуемых препаратов

№ п/п	Наименование ЛС (МНН)	Конечная точка
<i>Для таблетированных ЛС, назначаемых в адъювантном режиме</i>		
1	Абемациклиб	Первичная 1) 12-месячная выживаемость без признаков инвазивного заболевания
		Вторичные 1) выживаемость без признаков инвазивного заболевания 2) безрецидивная выживаемость
2	Олапариб	Первичная 1) 12-месячная выживаемость без признаков инвазивного заболевания
		Вторичные 1) выживаемость без признаков инвазивного заболевания 2) безрецидивная выживаемость
3	Осимертиниб	Первичная 1) 12-месячная выживаемость без прогрессирования
		Вторичные 1) 18-месячная выживаемость без прогрессирования 2) безрецидивная выживаемость
<i>Для таблетированных ЛС, назначаемых в 1–3-й линиях противоопухолевой терапии</i>		
1	Алпелисиб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичная 1) выживаемость без прогрессирования
2	Апалутамид	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость
3	Кабозантиниб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость
4	Лорлатиниб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) длительность объективного ответа и клинической пользы 2) выживаемость без прогрессирования
5	Олапариб	Первичная 1) выживаемость без прогрессирования
		Вторичная 1) общая выживаемость
6	Талазопариб	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость
7	Энзалутамид	Первичная 1) частота объективных ответов и клинической пользы
		Вторичные 1) выживаемость без прогрессирования 2) общая выживаемость

Таблица 3. Конечные точки для исследуемых препаратов (окончание)		
№ п/п	Наименование ЛС (МНН)	Конечная точка
<i>Для ЛС, вводимого парентерально</i>		
1	Дурвалумаб	Первичные
		1) 12-месячная выживаемость без прогрессирования 2) 18-месячная выживаемость без прогрессирования 3) медиана выживаемости без прогрессирования
		Вторичные
		1) 12-месячная общая выживаемость 2) медиана общей выживаемости

МНН олапариб

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы при наличии мутации в генах *BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM* после прогрессирования заболевания на терапии антиандрогенами II поколения – 2-я линия терапии и далее.

МНН энзалутамид

- 1) Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы в комбинации с андроген-депривационной терапией – 1-я линия терапии.
- 2) Метастатический кастрационно-резистентный рак.

МНН кабозантиниб

Распространенный светлоклеточный почечноклеточный и папиллярный рак после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами и иммунотерапии – 2-я линия терапии и далее.

Исследуемые ЛС анализировались по следующим конечным точкам в сравнении с ожидаемыми клиническими результатами по данным соответствующих регистрационных КИ (табл. 3). После завершения аналитического этапа исследования экспертами Московского онкологического общества будут сделаны выводы о соответствии наблюдаемых клинических эффектов результатам регистрационных РКИ.

После назначения ЛС больные каждые 3 мес проходили контрольное обследование в якорных онкологических центрах: ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУЗ «ГКОБ №1», ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», ГБУЗ «ГКБ №62», ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева».

Контроль ответа на лечение согласно критериям RECIST 1.1 (для иммуноонкологических препаратов по критериям iRECIST), а также оценка переносимости (токсичности) терапии и тяжести сопутствующей патологии проводились в рамках регулярных визитов каждые 3 мес. В случае прогрессирования, развития токсических явлений или обострения сопутствующей патологии больные могли посещать медицинское учреждение вне контрольных визитов. Продолжительность приема препарата в рамках исследования составляла не более 12 мес.

В настоящее время набор в исследование завершен и Департамент здравоохранения г. Москвы совместно с экспертами Московского онкологического общества проводят работу по окончательному анализу результатов проведенного исследования, которые должны лечь в основу доказательной базы для принятия решений о включении исследуемых ЛС в список льготного обеспечения населения Москвы. Результаты исследования будут подробно описаны и опубликованы в дальнейшем, в данной работе представлен только организационный опыт проведения наблюдательного исследования.

Очевидно, что подход, реализованный Правительством Москвы, стал уникальным прецедентом внедрения RWE в правовую и регуляторную практику онкологической помощи. Московское онкологическое общество будет продолжать активное сотрудничество со всеми заинтересованными сторонами для выработки наиболее оптимальной стратегии по дальнейшему внедрению и регулярному применению результатов RWE для оптимизации подходов к лечению онкологических заболеваний в Москве.

В ближайших планах Московского онкологического общества в сотрудничестве с Департаментом здравоохранения г. Москвы стоят задачи по продолжению исследований реальной практики, развитию ретроспективных исследований на основе Московского канцер-регистра. RWE могут решить важнейшие клинические задачи, такие как детальное описание терапевтических ниш, анализ портретов пациентов, получающих инновационные ЛС в Москве, оценка особенностей выбора терапии онкологических заболеваний в различных линиях и другие не менее масштабные задачи. Решение этих задач не только представляет значительный научный интерес, но и поможет детализировать структуру онкологической патологии, а значит повысить качество помощи больным в Москве.

Заключение

RWE, очевидно, уже прочно вошли в мировую практику изучения лекарственных препаратов в онкологии. В первую очередь это продиктовано стремлением регуляторов повысить обоснованность регистрационных решений с учетом известных ограничений регистрационных КИ и необходимостью учитывать реальную картину онкологической помощи в регионе. Безусловно, на пути внедрения стратегии RWE стоит огромное количество препятствий, масштаб и особенности которых могут значительно отличаться в разных странах и регионах. И тем не менее регуляторные органы глобально демонстрируют готовность воспринимать данные RWE в поддержку регистрационных заявок (при соблюдении известных методологических норм), а усилие медицинского экспертного сообщества, индустриальных партнеров и регуляторов будут синхронно направлены на оптимизацию методологии сбора реальных данных, аналитических подходов и стратегии правоприменения результатов RWE.

В этом отношении в нашей стране необходимо также развивать как методологию и информатизацию RWD, так и соответствующие юридические аспекты обращения этих данных. Эта задача очевидна, и многие эксперты подтверждают ее актуальность, но, возможно, для повышения энтузиазма в этом отношении необходим прецедент успешного проекта, меняющего клиническую практику? Программа наблюдательного исследования в Москве имеет все шансы стать таким прецедентом и уже сейчас является примером эффективного взаимодействия регулятора и профессионального медицинского сообщества для повышения эффективности онкологической помощи.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023;29:49-58.
- Dickson D, Johnson J, Bergan R, et al. The master observational trial: a new class of master protocol to advance precision medicine. *Cell.* 2020;180:9-14.
- Park JH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials.* 2019;20:572.
- Allen A, Siefkas A, Pellegrini E, et al. A Digital Twins Machine Learning Model for Forecasting Disease Progression in Stroke Patients. *Appl Sci.* 2021;11:5576.
- Walsh JR, Smith AM, Pouliot V, et al. Generating Digital Twins with Multiple Sclerosis Using Probabilistic Neural Networks. for the Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. *bioRxiv.* 2020.
- Concato J, Corrigan-Curay J. Real-world evidence – where are we now? *N Engl J Med.* 2022;386:1680-2.
- Sherman RE, Davies KM, Robb MA, et al. Accelerating development of scientific evidence for medical products within the existing US regulatory framework. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:297-8.
- Постановление Правительства России от 02.05.2012 №413. Режим доступа <http://government.ru/docs/all/82122>. Ссылка активна на 12.03.2023
- Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet.* 1998;351:1200-1.
- Commission on Anaesthetics. *Lancet.* 1893;629-38.
- Available at: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm> Accessed: 10.05.2023
- Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceutical Medicine.* 2023;37:25-36.
- Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *Can Med Assoc J.* 2016;188:E158-64.
- Administration Food and Drug Evaluating Inclusion and Exclusion Criteria in Clinical Trials; Workshop Report. 2018. Docket number: FDA-2018-N-0129.
- Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler R. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals. *JAMA.* 2007;11(297):1233-40.
- Inclusion Across the Lifespan, Marie Bernard, National Institute on Aging, National Institute of Health. Available at: <https://healthpolicy.duke.edu/events/evaluating-inclusion-and-exclusion-criteria-clinical-trials>. Accessed: 16.04.2018.
- Review of Eligibility Criteria From a Sample of Approved Drugs and Biologics, Kaveeta Vasisht, Food and Drug Administration. Available at: <https://healthpolicy.duke.edu/events/evaluating-inclusion-and-exclusion-criteria-clinical-trials>. Accessed: 16.04.2018.
- Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health, HHS Initiative on Multiple Chronic Conditions. Available at: <https://www.hhs.gov/ash/about-ash/multiple-chronic-conditions/addressing-multiple-chronic-conditions/index.html#framework>. Accessed: 02.11.2021.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. *Public Health.* 1973;4(87):149.
- Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ.* 1999;721(319):652-3.
- High Level Pharmaceutical Forum 2005–2008. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum. Available at: http://www.bgpharma.bg/bulletin/read/edition/8/file/final_conclusions_en.pdf. Accessed: 11.07.2023.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
- Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65:1140-7.
- Phillips CM, Parmar A, Guo H, et al. Assessing the Efficacy-Effectiveness Gap for Cancer Therapies: A Comparison of Overall Survival and Toxicity Between Clinical Trial and Population-Based, Real-World Data for Contemporary Parenteral Cancer Therapeutics. *Cancer.* 2020;126:717-1726.
- Tan YY, Papez V, Chang WH, et al. Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43,895 trials and 5.6M individuals across 989 unique drugs and 286 conditions. *Lancet Healthy Longevity.* 2022;3:e674-89.
- Act 21st Century Cures. 31.1.2020. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act>. Accessed: 20.03.2023
- Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018.
- Center for Drug Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. 2022.
- Feinberg BA, Gajra A, Zettler ME, et al. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value Health.* 2020;23(10):1358-65.
- Purpura CA, Garry EM, Honig N, et al. The Role of Real-World Evidence in FDA- Approved New Drug and Biologics License Applications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;1(111):135-44.
- 2025 EMA Regulatory Science Strategy. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy#regulatory-science-strategy-to-2025-section>. Accessed: 20.03.2023
- Arlett P, Kjaer J, Broich K, Cooke E. Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;1(111).
- Flynn R, Plueschke K, Quinten C, et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1).
- Real World Evidence [RWE] Solutions Market Size is to Reach US\$ 78.83 bn by 2030, Grow at CAGR of 7.8% | Research by SNS Insider. Available at: <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2023/02/20/2611441/0/en/Real-World-Evidence-RWE-Solutions-Market-Size-is-to-Reach-US-78-83-bn-by-2030-Grow-at-CAGR-of-7-8-Research-by-SNS-Insider.html>. Accessed: 20.03.2023
- Колбин А.С. Белоусов Д.Ю. Краткий отчет о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(1):1-9 [Kolbin AS, Belousov DY. A brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(1):1-9 (in Russian)].
- Борзова А.М. Применение данных реальной клинической практики при обосновании требований к предмету закупок. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1(1):16-20 [Borzova MA. Applying real-world data to justify requirements to purchased drugs in public procurement. *Real-World Data & Evidence.* 2021;1(1):16-20 (in Russian)].
- Иванов А.В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1:10-5 [Ivanov AV. Registers as the basis for data collection and evidence building. *Real-World Data & Evidence.* 2021;1(1):10-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCOR.RU