

¹ Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
высшего образования
«Первый
Санкт-Петербургский
государственный

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ОНКОЛОГИИ: ТРЕНД ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?

медицинский университет
им. академика
И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

А.А. Журавков¹, Ф.В. Моисеенко², А.С. Колбин¹, В.М. Моисеенко²

² Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

REAL-WORLD EVIDENCE STUDIES IN ONCOLOGY: A TREND OR A NECESSITY?

А.А. Журавков¹

Аспирант кафедры клинической
фармакологии и доказательной медицины
ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава РФ.
197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.
ORCID: 0000-0003-2628-6003.

A.A. Zburavkov¹

Post-graduate student, Department of
Clinical Pharmacology and Evidence-
Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov
SPbSMU, MOH Russia.
197022, St. Petersburg,
Lev Tolstoy str., 6-8.
ORCID: 0000-0003-2628-6003

Ф.В. Моисеенко²

Доктор медицинских наук,
заведующий отделением химиотерапии
ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)»,
научный сотрудник научного
отдела инновационных
методов терапевтической онкологии и
реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный
государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

F.V. Moiseenko²

MD, PhD, DSc, Head of the Department
of Chemotherapy, St. Petersburg
Clinical Scientific and Practical
Center for Specialized Types of
Medical Care (oncology), Researcher,
Scientific Department of Innovative
Methods of Therapeutic Oncology and
Rehabilitation, NMRC of Oncology
named after N.N. Petrov of MoH
of Russia, Professor of the Department
of Oncology, I.I. Mechnikov North-West
State Medical University.
197758, St. Petersburg, Pesochny,
Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

А.С. Колбин¹

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной медицины,
ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России.
197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.
ORCID: 0000-0002-1919-2909.
SPIN-code: 7966-0845.

A.S. Kolbin¹

Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Clinical
Pharmacology and Evidence-Based
Medicine,
FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH
Russia.
197022, St. Petersburg,
Lev Tolstoy str., 6-8.
ORCID: 0000-0002-1919-2909.
SPIN-code: 7966-0845.

В.М. Моисеенко²

Член-корреспондент РАН, профессор,
доктор медицинских наук, директор ГБУЗ
«Санкт-Петербургский клинический
научно-практический центр специализиро-
ванных видов медицинской помощи
(онкологический)».
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

V.M. Moiseyenko²

Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences, Professor, DSc,
PhD, MD, Director, Saint Petersburg
Clinical Research and Practical Centre
of Specialized Types of Medical Care
(Oncological), Saint Petersburg, Russia.
197758, St. Petersburg, Pesochny,
Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

Появление противоопухолевых лекарственных средств сильно повлияло на лечение пациентов с распространенным опухолевым процессом. Развитие этой области медицины постоянно набирает обороты, и количество новых лекарственных препаратов ежегодно увеличивается. Появлению нового противоопухолевого лекарственного препарата в клинической практике предшествует определение его действенности и безопасности в предрегистрационных клинических исследованиях. Классическим и хорошо себя зарекомендовавшим инструментом получения таких доказательств являются рандомизированные клинические исследования (РКИ). Однако они имеют ряд недостатков – таких как дороговизна, длительность, строгий подбор пациентов по определенным клиническим критериям, которые затрудняют в дальнейшем экстраполяцию результатов на всю популяцию. Кроме того, в последние десятилетия многие авторы указывают на негативные тенденции, происходящие с РКИ в онкологии. Исследования реальной клинической практики позволяют получить дополнительные данные о лекарственном препарате, что имеет особое значение в онкологии. Как и любой инструмент, они имеют свои ограничения и проблемы, требующие взвешенного подхода при их проведении. Несмотря на высокую заинтересованность как со стороны исследователей, так и регулирующих органов, на данный момент не существует общепринятого международного подхода в отношении методологии проведения и правового статуса таких исследований. Регуляторные органы разных стран предпринимают активные действия по внедрению исследований реальной клинической практики для принятия решений. Поддерживает этот тренд и Российская Федерация, которая совсем недавно сделала первые шаги в этой области.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; RWD; рандомизированное клиническое исследование; онкология.

The advent of anticancer drugs has greatly influenced the treatment of patients with advanced cancers. The development of this area of medicine is constantly gaining momentum and the number of new drugs is increasing every year. The emergence of a new anticancer drug in clinical practice is preceded by a determination of its efficacy and safety in pre-registration clinical trials. The classic, and well-established, tool for generating such evidence is randomized clinical trials (RCTs). However, they have a number of disadvantages, such as high cost, duration, strict selection of patients according to certain clinical criteria, which make it difficult to extrapolate the results to the entire population. In addition, in recent decades, many authors point to the negative trends occurring with RCTs in oncology. Real-world evidence studies provide additional data on the drug, which is of particular importance in oncology. Like any tool, they have their limitations and problems that require a balanced approach in their implementation. Despite the high interest, both from researchers and regulatory authorities, at the moment there is no generally accepted international approach regarding the methodology for conducting and the legal status of such studies. Regulatory authorities around the world are taking active steps to introduce real-world evidence studies for decision making. This trend is also supported by the Russian Federation, which has recently taken the first steps in this area.

Key words: real-world data, RWD, randomized clinical trial, oncology.

Введение

В основе современных стандартов лечения больных злокачественными опухолями лежит комплексное использование локальных (операция и лучевая терапия) и системных (лекарственные противоопухолевые препараты) методов лечения. В свое время появление химиотерапии открыло новые перспективы: стало возможным излечение пациентов с некоторыми формами онкологических заболеваний и увеличение продолжительности жизни пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями. Несмотря на то, что химиотерапия зародилась позднее, чем хирургические и лучевые методы лечения, она прошла не менее, а может быть и более насыщенный путь развития.

Современный онколог имеет на вооружении более 100 противоопухолевых препаратов, относящихся ко множеству различных фармакологических групп, а темп увеличения их числа не сбавляет обороты, составляя на сегодняшний день порядка 4–6 новых лекарственных средств ежегодно. Кроме того, учитывая, что хирургический и лучевой методы лечения почти приблизились к пределу своей эффективности, химиотерапия вот уже несколько десятилетий явля-

ется основным направлением прогресса онкологии, и можно с уверенностью сказать, что она останется таковым и в обозримом будущем. Основания этого прогресса лежат в фундаментальной науке, которая показала значимость различных мутаций и взаимодействия опухолевых клеток с системой иммунитета организма в развитии опухолевого процесса, а также определила жизненно важные для злокачественной клетки молекулы. Все это сделало возможным появление принципиально новых лекарственных средств, точками приложения которых являются биологические системы, отличающие опухолевые клетки от нормальных клеток организма, и, как следствие, потенциально имеющих большую эффективность и безопасность.

Благодаря непрекращающемуся изучению патофизиологии опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии персонализированная медицина, предполагающая подбор терапии не по «шаблону», а под индивидуального пациента, с каждым годом все больше воплощается в реальность. И действительно, определенные «маркеры» опухоли позволяют не только механистически поделить пациентов одной нозо-

логии на субгруппы, но и подобрать для них наиболее подходящее лечение – как минимум, теоретически. Например, наличие драйверных мутаций в генах опухолевых клеток немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) позволяет предположить, что наиболее эффективным методом лечения для таких пациентов будет так называемая таргетная терапия. Кроме того, другие характеристики, относящиеся как к опухоли, так и к самому пациенту, могут определять наиболее подходящий вариант терапии в конкретном случае.

Такое пристальное внимание к противоопухолевой терапии как со стороны практикующих онкологов и исследователей, так и фармацевтических компаний, а также определенные успехи фундаментальной науки в понимании развития опухолевого процесса способны создать впечатление о грандиозных успехах и неминуемых будущих прорывах в области медикаментозного лечения онкологических больных. Однако многими авторами в последние годы поднимается вопрос, способна ли существующая система допуска новых лекарственных препаратов в клиническую практику в полной мере справиться с задачей обеспечения пациентов наиболее эффективным и безопасным лечением?

Предрегистрационные исследования

В отношении каждого нового лекарственного средства разработчики медицинской технологии должны предоставить регулирующему органу убедительные доказательства его эффективности (правильнее сказать, действенности) и безопасности. Для этого проводят разнообразные клинические исследования, среди которых приоритетным является рандомизированное клиническое исследование, по праву носящее звание «золотого стандарта». Создание протокола исследования с постановкой четких целей и согласование его с регулирующим органом до начала лечения, формирование контрольной группы с использованием рандомизации, «ослепление» участников и исследователей, проспективный характер, – все это позволяет в итоге получить высокодостоверную информацию об исследуемой технологии.

Однако РКИ, как и любой инструмент, используемый в медицине, несовершенно и обладает рядом недостатков:

1) *Процедура РКИ дорогостоящая и длительная, что имеет значение для фармацевтических компаний.* Конечно, стоимость исследования будет сильно зависеть от количества выборки и среднего времени до наступления исхода: так, минимальная и максимальная стоимость может отличаться в 100 раз [1]. Онкологические же исследования III фазы в среднем стоят дороже половины других нозологий. На 2014 год, по некоторым данным, их средняя стоимость составляла 22,1 миллиона долларов [2]. Затраты на одного субъекта могут достигать 85 000 долларов [3].

2) *Проведение РКИ имеет классические проблемы, когда речь идет об орфанных заболеваниях и педиатрии.* Орфанные заболевания встречаются в общей популяции достаточно редко. Как следствие, набор достаточного количества участников в такие исследования затруднен и может быть сильно растянут по времени. Помимо этого, особенно в условиях отсутствия стандартного лечения или низкой его эффективности, обязательно встает вопрос об этичности формирования группы пациентов (контрольной группы), которые не получают потенциально эффективного лечения. То же самое касается и педиатрической практики, только с добавлением более строгого правового регулирования. В таких ситуациях вариантом решения проблемы может быть использование внешних данных, т.е. данных, генерируемых вне рамок данного исследования [4, 5]. Одним из примеров этого является одобрение Food and Drug Administration (FDA) лекарственного препарата «Золгенсма» для лечения спинальной мышечной атрофии [6], когда экспериментальную группу сравнивали не с внутренней контрольной группой, а с данными естественного течения болезни, собранными ретроспективно.

3) *Другие этические вопросы проведения РКИ.* Как указано выше, есть этические проблемы относительно орфанных заболеваний, однако ситуация с неудовлетворенной медицинской потребностью может иметь место и для более часто встречающихся нозологий. Значимым примером является пандемия COVID-19. Множество пациентов в тяжелом состоянии и отсутствие какого-либо стандартного лечения вызвало диспут в научных кругах в отношении допустимости формировать контрольные группы пациентов, получающих плацебо [7]. Кроме того, существует определенная дискуссия в отношении ложных вмешательств в РКИ в хирургии [8].

4) *Низкая чувствительность в отношении нежелательных реакций.* В рамках предрегистрационного РКИ существует низкая вероятность зарегистрировать очень редкие события. Для нежелательных явлений или непреднамеренных эффектов лечения observational исследования предпочтительнее [9].

5) *Популяция пациентов, участвующих в РКИ, основанная на строгом отборе согласно критериям включения и исключения, может достаточно сильно отличаться от общей популяции больных данной нозологией.* Этот факт ограничивает способность репрезентации результатов РКИ на всех пациентов, которые в перспективе будут получать лечение в реальной клинической практике.

Перечисленные выше недостатки давно известны и относятся к РКИ в целом, так как являются естественным следствием их внутренних свойств. Сконцентрируем внимание на современных особенностях РКИ в онкологии и отрицательных тенденциях, сформировавшихся в последние десятилетия.

РКИ в онкологии

РКИ – процедура длительная, ресурсоемкая и высокочрезвычайно затратная. Это, несомненно, имеет значение для фармацевтических компаний, конечная цель которых – получение прибыли после вывода своего продукта на рынок. Один из способов сократить издержки – это использовать в качестве параметра для оценки эффективности суррогатные конечные точки. В таком случае оцениваемый эффект, в сравнении с классическими точками (такими как общая выживаемость или время качественной жизни), наступает быстрее и происходит с большей вероятностью, что позволяет сократить как время проведения исследования, так и количество субъектов. Являясь «суррогатом», то есть выступая заменой классических конечных точек, они не всегда достоверно коррелируют с ними, и требуют дополнительных доказательств влияния на клинически значимые для пациента исходы в постмаркетинговом периоде. Стоит отметить, что использование суррогатных конечных точек в онкологических исследованиях не является сугубой прихотью коммерческих организаций, ищущих все новые способы сокращения издержек. Онкологические заболевания в большей степени характеризуются неудовлетворенной медицинской потребностью, нежели многие иные патологии, и проведение длительных РКИ с твердыми конечными точками в таком случае неизбежно ставит этические ограничения. Сами по себе суррогатные конечные точки, основанные на биомаркерах, [10] являются важным и полезным инструментом вывода нового противоопухолевого препарата в клиническую практику. В том числе это актуально и для пациентов, позволяя конечному получателю раньше обеспечить доступ к новому перспективному лекарственному средству.

С формальной точки зрения фармкомпаний, в основном, следуют букве закона и соблюдают все необходимые требования регулирующих органов. Однако, как показали некоторые исследования, существуют малообнадёживающие тенденции в плане использования «суррогатных», приводящие в итоге к искаженному представлению о реальной клинической эффективности изучаемых препаратов. Так, в статье, опубликованной в журнале *JAMA Internal Medicine* в 2019 г., авторы указывают, что из 93 показаний к применению противоопухолевых лекарственных препаратов, получивших одобрение FDA с 1992 по 2017 гг. по программе ускоренного утверждения, только 20% оказали в дальнейшем положительное влияние на увеличение общей выживаемости [11]. К схожему выводу приходят и авторы статьи, опубликованной в 2016 г. [12]. С 2009 по 2014 гг. FDA одобрило 83 варианта терапии онкологических заболеваний, в том числе, 25 (30%) были по ускоренному механизму и 58 (70%) – традиционным способом. При этом все зарегистрированные по ускоренному варианту основывались

на суррогатных конечных точках, а из одобренных традиционным способом основывались на «твердых» точках только 28 (48%). Но в дальнейшем влияние 64% и 46% соответственно этих лекарственных препаратов на общую выживаемость никто не исследовал.

Нет сомнений, что постоянное увеличение количества новых молекул, потенциально эффективных для лечения онкологических заболеваний, а также высокая потребность в новых схемах лечения вынуждают использовать суррогатные конечные точки для обеспечения больных терапией. Но стоит понимать, что тот или иной биомаркер, используемый в качестве конечной точки, должен пройти процедуру валидации для каждой нозологии. В еще одном исследовании, опубликованном в 2019 г. и представляющем собой систематический обзор метаанализов, указывается, что только 12% исследований в онкологии, посвященных вопросу валидности биомаркеров, выявили высокую степень корреляции с общей выживаемостью и 10% – умеренную. Впрочем, это не единственная негативная тенденция предрегистрационных РКИ в онкологии за последние десятилетия [13].

Не стоит забывать, что бремя онкологических заболеваний в обществе также ложится и на плечи государства, которое заинтересовано в наиболее эффективном лечении онкологических пациентов с сохранением их трудоспособности. Логично предположить, что одним из инициаторов исследований в таком случае должны быть государственные структуры и некоммерческие фонды. Однако исследование 2021 г., опубликованное в журнале *JAMA Oncology*, выявило достаточно интересные результаты [14]. Авторы данного когортного исследования дают оценку 298 РКИ системной терапии при раке молочной железы, колоректальном раке и немелкоклеточном раке легкого, опубликованных в 7 крупных журналах с 2010 по 2020 гг., в сравнении с РКИ предыдущих десятилетий (таргетная терапия 2005–2009 и цитотоксическая терапия 1995–2004). Они указывают, что доля исследований III фазы, финансируемых коммерческими структурами, значительно увеличилась с 57% (как было с 1995 по 2004 гг.) до 89% в последнее десятилетие. Отметим, что та же группа авторов провела схожее исследование в 2008 г. и отмечала, что данная тенденция со временем сохраняется.

Среди прочих выводов данного исследования авторы выделяют следующие моменты:

- средний размер выборки стал больше по сравнению с исследованиями в конце XX в.;
- большинство РКИ исследуют паллиативные методы лечения;
- почти в половине исследований в качестве первичной конечной точки используется время без прогрессирования (PFS), и со временем этот показатель продолжает увеличиваться;
- паллиативные исследования и исследования, использующие PFS в качестве первичной конечной

точки, с большей вероятностью будут иметь положительный результат.

Так же как и авторы данной статьи, многие исследователи отмечают, что несмотря на большое число клинических исследований и новых лекарственных препаратов, итоговый клинически значимый результат остается скромным. Выигрыш для пациента, в основном, составляет от нескольких недель до нескольких месяцев [15, 16]. Причина такой тенденции заключается в необходимости покрыть издержки производства и исследований, а также получить прибыль для сохранения конкурентности. Таким образом, статистическая значимость становится более приоритетной, нежели клиническая.

Критическая оценка тенденций последних лет в отношении РКИ в онкологии не нова. Например, в публикации Lancet Oncology авторы, помимо перечисленных выше особенностей, отметили еще несколько важных моментов [17]:

- критерии включения в исследование в последнее время становятся более узкими. Такой подход повышает вероятность положительного результата, но снижает возможность экстраполяции результатов на общую популяцию;

- наблюдается тенденция быстрого вывода препаратов на III фазу клинических исследований, несмотря на плохую воспроизводимость доклинических данных, отсутствие доказательств эффективного ингибирования их молекулярной мишени или недостаточно убедительные результаты II фазы;

- в большинстве РКИ, несмотря на включение пациентов с неизлечимым раком, не оценивается влияние исследуемого препарата на качество жизни больных;

- в РКИ редко изучаются новые показания для хорошо известных препаратов.

Суммируя все вышеперечисленные факторы, можно утверждать, что несмотря на значительное число противоопухолевых лекарственных препаратов и РКИ, подтверждающих их эффективность, в конечном итоге пациенты из общей популяции далеко не всегда имеют возможность получить для себя действительно эффективное лечение. В качестве примера формального достижения в клинических исследованиях конечных точек без существенного результата для клинической практики можно привести, например, исследование гемцитабин+эрлотиниб, показавшее двухнедельное преимущество от применения комбинированного подхода [18].

Исследования реальной клинической практики в онкологии

После предоставления фармкомпанией доказательств действенности и удовлетворительного уровня безопасности, лекарственный препарат (ЛП) попадает в условия реальной клинической практики. Вся собранная в дальнейшем информация о его при-

менении у пациентов и называется данными реальной клинической практики (real-world data; RWD). Источники таких данных могут иметь различный вид, классификация их известна [19], отметим только широкий диапазон вариантов: от электронных медицинских карт и регистров пациентов, до данных, полученных с девайсов и из социальных сетей. Так как интерес представляют не сами данные, а результат их анализа, существует еще один термин, отражающий доказательства основанные на RWD: real-world evidence (RWE).

Повсеместная цифровизация, в том числе в сфере здравоохранения, повысила возможности и интерес к такого рода подходам. Благодаря переносу на электронные носители информация о пациентах (медицинские карты, регистры, страховые базы данных) стала более доступной для анализа. Подавляющее большинство таких данных, кроме того, являются самовоспроизводящимися, позволяя при отлаженной технологии проводить быструю и недорогую оценку динамики. Нет ничего удивительного, что в исследованиях, основанных на данных RWD, возрастает заинтересованность медиков, особенно в области онкологии.

В первую очередь исследования реальной клинической практики нашли применение в качестве инструмента для уточнения данных о безопасности ЛП. И действительно, количество пациентов, получающих лекарственное средство после его утверждения регуляторным органом, кратно выше, чем в рамках РКИ, что позволяет зафиксировать более редкие и непредвиденные нежелательные реакции. При этом исследование не будет носить интервенционный характер ввиду назначения ЛП лечащим врачом в рамках стандартной рутинной практики, что упрощает взаимоотношения с регуляторными органами. Такой подход имеет ключевое преимущество в отношении особых групп пациентов (например, беременных женщин), РКИ с которыми достаточно редки [20].

Не менее важной функцией, которую могут выполнять данные реальной клинической практики, может быть использование их в оценке медицинских технологий (ОМТ). Учитывая, что лечение в рамках РКИ происходит в «идеальных» условиях и характеристики пациентов отличаются от таковых в реальной клинической практике, ясно, что принятие фармако-экономических решений на их основе не будет в полной мере соответствовать действительности. Смена парадигмы при принятии регуляторных решений от «цены за лечение» к «цене за результат лечения» является адекватной реакцией государственных органов управления в условиях ограниченности ресурсов и непрекращающегося роста расходов на здравоохранение. Понимание этого повлияло на политику разных стран, следствием чего было формирование особых органов оценки эффективности расходов на здравоохранение. Среди примеров успешного применения RWD

в сфере ОМТ можно выделить изменение решения NICE (Национальный институт здоровья и клинического совершенства в Великобритании, осуществляющий в том числе и ОМТ) в отношении ЛП «Абиратерон» для лечения метастатического рака предстательной железы. Проведя анализ данных реальной клинической практики, компании-производителю удалось привести больше доказательств длительного эффекта и влияния на качество жизни для определенного числа пациентов, благодаря чему NICE в итоге принял решение о включении данного ЛП в национальное руководство по терапии данной нозологии [21].

Нельзя не отметить, что ни в одной стране до сих пор не существует строго регламентированной методологии проведения исследований на основе RWD для ОМТ. Чаще всего руководства носят рекомендательный характер [22], и для принятия регуляторных решений используется индивидуальный подход. В работе, опубликованной в 2017 г., на примере 6 европейских агентств по ОМТ было показано, как может отличаться политика организаций в отношении RWD в трех различных контекстах [23]. Схожее по методологии исследование, опубликованное в феврале 2022 г. [24], показало, что отсутствие консенсуса среди европейских организаций по ОМТ сохраняется, и изменения происходят медленно. Такое положение дел вносит дисбаланс в конечные решения о возмещении расходов регулируемыми органами за рубежом.

Расширение показаний для существующих ЛП и даже регистрация новых на основании исследований с использованием данных реальной клинической практики – еще один пример актуальности затрагиваемой темы, особенно в онкологии. Примеры этому за последние годы не единичны: «Палбоциклиб», изначально одобренный для лечения метастатического рака молочной железы у женщин, в дальнейшем был расширен и для лечения этого рака у мужчин [25]; «Эрдафитиниб» прошел ускоренную регистрацию для пациентов с неоперабельным уротелиальным раком, имеющим некоторые генетические изменения рецепторов фактора роста фибробластов (англ. Fibroblast growth factor receptors; FGFR); «Пембролизумаб» и «Ленватиниб» для пациенток с раком эндометрия получили одобрение дополнительных показаний к комбинированной терапии [26] и т.д. Основным методом использования RWD в таких случаях является формирование так называемых внешних или синтетических групп, когда в качестве контроля выступают исторические данные или совмещение внутренней контрольной группы с данными полученными извне.

Исследования реальной клинической практики не могут также не оказывать влияние на разработку клинических рекомендаций и руководств. Чрезвычайно важно, что исследования, основанные на RWD, поднимают вопрос несоответствия («разрыва»; англ. efficacy-effectiveness gap, EEG) между эффективностью (или корректнее было бы сказать, действенностью),

показанной в «искусственных» условиях РКИ, и эффективностью в условиях реального лечебного процесса. Очень важно, что вследствие искусственного исключения из исследований определенной категории больных, различия могут быть существенными, и это следует учитывать практикующим врачам. В онкологии данный вопрос приобрел особую актуальность с введением в практику таргетных и иммунотерапевтических препаратов. «Пембролизумаб» в рамках РКИ продемонстрировал значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) в монотерапии (KEYNOTE-024) и в комбинации с химиотерапией (KEYNOTE-189) при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (мНМРЛ). При этом показатели ОВ в группах с анти-PD1-препаратом более чем в 2 раза превышали таковые при стандартном лечении. Между тем, в условиях реальной клинической практики результаты применения «Пембролизумаба» оказались не столь впечатляющими. Большое когортное ретроспективное исследование на основе страховой базы данных в США, включавшее информацию о 19 529 пациентах, получавших паллиативное лечение по поводу рака легкого, показало удручающие результаты [27]: как монотерапия (медиана ОВ 11,4 месяца), так и комбинация с «Пеметрекседом» и платиносодержащими лекарственными препаратами (медиана ОВ 12,9 месяца) показали почти вдвое худшие результаты по сравнению с РКИ. Ряд других ретроспективных исследований на основе RWD, различающихся источниками информации и размерами выборки, также не подтвердили результаты РКИ [28–30].

Очевидно, что проблема в данном случае – в значимом отличии когорты, исследуемой в рамках РКИ, от общей популяции пациентов, которые получали лечение в реальной практике. В данном случае в страховой базе данных, судя по всему, отсутствовала информация о многих важных характеристиках пациентов и опухолей: например, уровень экспрессии лиганда рецептора запрограммированной гибели 1 (англ. Programmed death-ligand 1; PD-L1), значимость которого была показана в РКИ, или общее состояние пациента (шкала ECOG). Пациенты существенно отличались по возрасту (больные в реальной клинической практике были старше, с медианой возраста 73,8 лет, по сравнению с 65 годами в РКИ). К сожалению, ни РКИ, ни данное исследование RWD не отвечают на вопрос о потенциальных предиктивных маркерах для отбора больных. Однако есть все основания полагать, что грамотно построенные исследования реальной клинической практики с использованием значимых данных и адекватных статистических моделей могут сыграть существенную роль в определении таких подгрупп.

Проблемы использования данных реальной клинической практики

Очевидные недостатки РКИ в онкологии не должны быть причиной отказа от их проведения и пре-

увеличения возможностей исследований реальной клинической практики. Исследования на основе RWD уже сейчас играют важную роль, так как позволяют получить дополнительную значимую информацию. При этом относиться к ним нужно с той же степенью строгости, принимая во внимание не только положительные, но и отрицательные стороны.

Исследования реальной клинической практики имеют свою специфику и могут быть представлены в разных форматах [31]. Основные методологические трудности проведения этих исследований связаны с тем, что в основном они являются ретроспективными, неинтервенционными и используют данные, изначально не предназначенные для анализа. Ключевые ограничения и проблемы, которые необходимо решать при проведении таких исследований хорошо известны [32], среди них можно выделить следующие:

- **Неполнота данных.** На примере с анализом страховой базы данных пациентов, получавших лечение по поводу НМРЛ, было показано, что важная информация о пациентах отсутствовала. Данные, получаемые в реальной клинической практике, имеют, в основном, прикладное значение и изначально не подразумевают научный анализ. Это нужно учитывать при адекватной оценке имеющейся базы данных.

- **Качество данных.** В продолжение первого пункта, необходимо также признать, что лечащие врачи могут по-разному подходить к оценке состояния больного, преувеличивая или преуменьшая некоторые параметры, относящиеся к пациенту.

- **Разница в популяциях.** Пациенты в реальной клинической практике, помимо отличий, характерных для РКИ, могут отличаться географией проживания, социальным и экономическим статусом, питанием, а также доступностью разных видов лечения.

- **Временной фактор.** В отношении ретроспективных исследований необходимо принимать во внимание клинические руководства и рекомендации, на которых лечащий врач основывается в выборе лечения – со временем они меняются.

- **Согласованность.** Если используются данные из разных стран, необходимо учитывать возможные различия классификаций, кодировок, определений и т.д.

- **Манипуляция данными.** В отличие от РКИ, в данном случае трудно исключить предвзятость, поэтому исследователю необходимо подробно обосновывать свои концепции в отношении выборки данных и методологии в целом.

- **Статистические инструменты.** Разрозненность, несогласованность и неполнота данных ведут к тому, что в исследованиях с RWD может потребоваться более сложный математический аппарат.

Таким образом, действительно качественный результат можно получить, только принимая во внимание все возможные потенциальные проблемы, критически оценивая имеющиеся данные и рационально подходить к сбору информации, а также вооружившись

подходящими статистическими методами. Столь высокий уровень требований является одной из причин, по которой исследования реальной клинической практики еще находятся в состоянии формирования устойчивого нормативно-правового аппарата у регуляторных органов разных стран.

Правовой статус исследований реальной клинической практики

Уже давно перестали быть редкостью публикации в серьезных научных журналах, посвященные результатам исследований на основе RWD. Особенно их ускорила пандемия COVID-19. Однако даже с учетом повышенного интереса со стороны медицинского сообщества и регуляторных органов нужно отметить, что с момента первого упоминания термина «данные реальной клинической практики» в 1991 г., до сих пор не существует общепринятого методологического подхода к исследованиям на основании таких данных. Даже США и страны Европейского союза находятся еще в стадии формирования и закрепления законодательной базы в отношении этой группы исследований и имеют несколько разные взгляды на этот процесс.

В США толчком для развития правового регулирования в этой области стал «Закон о лечении в XXI в.» («The 21st Century Cures Act»), принятый в 2016 г. Одна из его статей посвящена RWE. Данный закон содержит положения, обязывающие FDA принимать во внимание доказательства из реальной клинической практики для утверждения новых показаний ЛП, а также требование разработать руководящие принципы, описывающие взаимоотношения с регуляторными органами. Вследствие этого в 2018 г. была разработана Рамочная программа (Framework for FDA's Real-World Evidence Program), обозначившая позицию в отношении подходов к использованию исследований реальной клинической практики в принятии регуляторных решений. В дальнейшем FDA продолжило выполнять обязательства по разработке руководств для оказания помощи разработчикам медицинских технологий. Некоторые из таких руководств уже приняли финальную форму, в то время как другие еще находятся в стадии проекта (например, с сентября 2021 г. проектируется руководство по использованию электронных медицинских записей для поддержки принятия нормативных решений; Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological). Последним принятым на настоящий момент документом является руководство для компаний, собирающихся подавать заявки на новые лекарственные средства, которые содержат RWD/RWE, предназначенные для поддержки регуляторного решения относительно его безопасности и/или эффективности [33]. Оно было опубликовано в сентябре 2022 г. Вообще, ключевым подходом США в отношении правового регулирования исследований реальной клинической практики

является создание различных руководств, которые должны затрагивать все этапы проведения таких исследований и оценки применимости для получения достоверных доказательств с целью их дальнейшего закрепления в законодательной базе [34].

Европейский союз (ЕС) также совершает активные действия по внедрению исследований на основе RWD в процесс принятия регуляторных решений. В 2016 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) выпустило руководство под названием «Guidance for companies considering the adaptive pathways approach» [35]. В этом документе рассматриваются варианты использования RWD для поддержки принятия регуляторных решений в ЕС в отношении адаптивных путей вывода ЛП на рынок. Это может произойти, например, в случае неудовлетворенной медицинской потребности или в рамках неконтролируемых исследований; с целью расширения показаний или сбора данных об эффективности и безопасности из программ раннего доступа в дополнение к рандомизированным клиническим исследованиям. В продолжение развития этой темы отметим, что в марте 2020 г. EMA опубликовало на уровне стратегических документов Европейского союза Стратегию развития регуляторного ландшафта в сфере науки и технологий здравоохранения до 2025 г. (EMA Regulatory Science Strategy to 2025). В рамках данной стратегии RWD рассматриваются как применяемые преимущественно на пострегистрационном этапе жизненного цикла ЛП, однако признается и возможность их более широкого применения. Не менее важной стала постановка конкретных задач: создать единую платформу с доступом к достоверным медицинским данным для проведения анализа; реализовать пилотные проекты анализа данных реальной клинической практики и провести их оценку; оценить использование электронных медицинских карт для выявления проблем в отношении безопасности лекарственных препаратов; фиксировать и в дальнейшем использовать для разработки руководящих принципов примеры положительных результатов использования данных RWD. Значимым событием стал запуск в мае 2022 г. проекта Европейского пространства данных о здоровье (European Health Data Space; EHDS). EHDS представляет собой цифровую экосистему, состоящую из правил, общих стандартов и практик, инфраструктуры и системы управления, направленную на расширение возможностей отдельных лиц в отношении доступа к их электронным персональным медицинским данным и контроля над ними, а также обеспечение последовательной, надежной и эффективной структуры для использования медицинских данных в исследованиях. EHDS – это шаг в сторону стандартизации, согласованности и достоверности медицинских данных, перспективных для анализа. Кроме того, нельзя не отметить глобальный план пилотных исследований (Data Analysis and Real World Interrogation Network;

DARWIN EU). Старт первых четырех из них планировался на конец 2022 г. [36]. По сравнению с США руководство ЕС в отношении данных исследований не столь детализированы, и в целом используют параллельное внедрение законодательной базы и рекомендаций для разработчиков медицинских технологий.

Что касается отечественной системы здравоохранения, можно констатировать, что Российская Федерация делает первые шаги в сторону формирования законодательной базы RWD/RWE. В рамках Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 №36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» были закреплены понятия «данные реальной клинической практики» (RWD) и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» (RWE). Приведем их.

«Данные реальной клинической практики» – данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников;

«Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» – клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики.

Кроме того, в декабре 2022 г. вступили в силу поправки к «Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС», которые допускают использование данных реальной клинической практики в рамках пострегистрационных исследований безопасности.

Несмотря на то, что законодательное регулирование RWD Российской Федерации отстает от стран, передовых в этой области, оно позволяет взвешенно оценить преимущества и недостатки различных подходов, и интегрировать лучшие и максимально информативные методики.

Заключение

Данные реальной клинической практики и доказательства, полученные на их основе, являются важным и актуальным инструментом получения дополнительной информации о медицинских технологиях, особенно в онкологии. Как и любой инструмент в сфере здравоохранения, они обладают своими преимуществами и недостатками и требуют должного уровня регулирования. Постоянно растущее количество противоопухолевых лекарственных препаратов, ограниченные возможности РКИ, тренд в сторону персонализированной медицины – лишь некоторые причины высокой заинтересованности в исследованиях RWD/RWE со стороны как практикующих врачей, так и исследователей-онкологов. Процесс внедрения в законодательную базу Российской Федерации правил, связанных с ними, только начинается, но уже сделаны серьезные шаги в этом направлении.

Список литературы

1. Moore T.J, Zhang H., Anderson G., Alexander G.C. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016 // JAMA Intern Med. – 2018. – Vol. 178, № 11. – P. 1451–1457.
2. Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development. Publication date Jul 24, 2014. – [Electronic source]. – URL: <https://aspe.hhs.gov/reports/examination-clinical-trial-costs-barriers-drug-development-0>. Accessed at: 15.11.2022.
3. Improving the Quality of Cancer Clinical Trials: Workshop Summary. Institute of Medicine. 2008. Washington, DC: The National Academies Press. – [Electronic source]. – URL: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/12146/improving-the-quality-of-cancer-clinical-trials-workshop-summary>. Accessed at: 15.11.2022.
4. Jabansbahi 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. – Vol. 55, № 5. – P. 1019–1035.
5. Журавков А.А., Колбин А.С. Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход // Качественная клиническая практика. – 2022. – № 2. – С. 21–27.
6. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 1–16.
7. Nix H.P., Weijer C. Uses of equipoise in discussions of the ethics of randomized controlled trials of COVID-19 therapies // BMC Med Ethics. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 143.
8. Gorayeb R.P., Forjaz M.J., Ferreira A.G., Ferreira J.J. Use of Sham Interventions in Randomized Controlled Trials in Neurosurgery // J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. – 2020. – Vol. 81, № 5. – P. 456–462.
9. Grootendorst D.C., Jager K.J., Zoccali C., Dekker F.W. Observational studies are complementary to randomized controlled trials // Nephron Clin Pract. – 2010. – Vol. 114, № 3. – P. 173–177.
10. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource – [Electronic source]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338449/>. Accessed at: 15.11.2022.
11. Gyawali B., Hey S.P., Kesselheim A.S. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179, № 7. – P. 906–913.
12. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? // BMC Med. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 134.
13. Haslam A., Hey S.P., Gill J., Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology // Eur J Cancer. – 2019. – Vol. 106. – P. 196–211.
14. Del Paggio J.C., Berry J.S., Hopman W.M., Eisenbauer E.A., Prasad V., Gyawali B., Booth C.M. Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7, № 5. – P. 728–734.
15. Жуков Н.В., Румянцев С.А., Лукьянов С.А. Фундаментальные и клинические исследования в онкологии. Существуют ли предпосылки для прорыва? // Онкогематология. – 2014. – №4. – С. 54–64.
16. Seruga B., Hertz P.C., Wang L., Booth C.M., Cescon D.W., Krzyzanowska M., Tannock I.F. Absolute benefits of medical therapies in phase III clinical trials for breast and colorectal cancer // Ann Oncol. – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 1411–1418.
17. Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., Templeton A.J., Vera-Badillo F. Relevance of randomised controlled trials in oncology // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 560–567.
18. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., Au H.J., Murawa P., Walde D., Wolff R.A., Campos D., Lim R., Ding K., Clark G., Voskoglou-Nomikos T., Ptasynski M., Parulekar W. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 15. – P. 1960–1966.
19. 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. – Т. 41, № 3. – С. 9–16.
20. Lasky T., McMahon A.W., Hua W., Forshee R. Methodologic approaches in studies using real-world data (RWD) to measure pediatric safety and effectiveness of vaccines administered to pregnant women: A scoping review // Vaccine. – 2021. – Vol. 39, № 29. – P. 3814–3824.
21. Uro today. NICE recommends abiraterone for prostate cancer. 21 March 2016. – [Electronic source]. – URL: <https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/87467-nice-recommends-abiraterone-for-prostate-cancer.html>. Accessed at: 15.11.2022.
22. Simpson A, Ramagopalan SV. RWE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 8 // J Comp Eff Res. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 915–917.
23. Makady A., Ham R.T., de Boer A., Hillege H., Klungel O., Goettsch W.; GetReal Workpackage 1. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies // Value Health. – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 520–532.
24. Hogervorst M.A., Pontèn J., Vreman R.A., Mantel-Teeuwisse A.K., Goettsch W.G. Real World Data in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies // Front Pharmacol. – 2022. – Vol. 10, № 13.
25. Wedam S., Fasboyin-Aje L., Bloomquist E., Tang S., Sridhara R., Goldberg K.B., Theoret M.R., Amiri-Kordestani L., Pazdur R., Beaver J.A. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer // Clin Cancer Res. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 1208–1212.
26. Mishra-Kalyani P.S., Amiri Kordestani L., Rivera D.R., Singh H., Ibrahim A., DeClaro R.A., Shen Y., Tang S., Sridhara R., Kluetz P.G., Concato J., Pazdur R., Beaver J.A. External control arms in oncology: current use and future directions // Ann Oncol. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 376–383.

27. *Kebl K.L., Greenwald S., Chataoun N.G., Manberg P.J., Schrag D.* Association Between First-Line Immune Checkpoint Inhibition and Survival for Medicare-Insured Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 3, № 4. – P. 1–15.
28. *Zhang X., DeClue R.W., Herms L., Yang M., Pawar V., Masters E.T., Ruisi M., Chin K., Velcheti V.* Real-world treatment patterns and outcomes in PD-L1-positive non-small cell lung cancer // *Immunotherapy.* – 2021. – Vol. 13, № 18. – P. 1521–1533.
29. *Waterhouse D., Lam J., Betts K.A., Yin L., Gao S., Yuan Y., Hartman J., Rao S., Lubinga S., Stenehjem D.* Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2021. – Vol. 156. – P. 41–49.
30. *Velcheti V., Hu X., Piperdi B., Burke T.* Real-world outcomes of first-line pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin for metastatic nonsquamous NSCLC at US oncology practices // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–10.
31. *Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г.* Обзор исследований реальной клинической практики // *Качественная Клиническая Практика.* – 2021. № 1. – С. 56–63.
32. *Beaulieu-Jones B.K., Finlayson S.G., Yuan W., Altman R.B., Kobane I.S., Prasad V., Yu K.H.* Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process // *Clin Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 843–852.
33. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products Guidance for Industry. Food and Drug Administration. September 2022. – [Electronic source]. – URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drug-and-biological-products>. Accessed at: 15.11.2022.
34. *Борзова М.А., Колбин А.С.* Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США // *Качественная Клиническая Практика.* – 2021. – № 1. – С. 64–69.
35. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. – [Electronic source]. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach_en.pdf. Accessed at: 15.11.2022.
36. Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN EU). – [Electronic source]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Accessed at: 15.11.2022.

References

1. *Moore T.J., Zhang H., Anderson G., Alexander G.C.* Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med.* 2018 Nov 1; 178(11): 1451-1457. Doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3931. PMID: 30264133.
2. Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development. Publication date Jul 24, 2014. Available at: <https://aspe.hhs.gov/reports/examination-clinical-trial-costs-barriers-drug-development-0/>. Accessed at: 15.11.2022.
3. Institute of Medicine. 2008. Improving the Quality of Cancer Clinical Trials: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press. Doi: 10.17226/12146.
4. *Jabanshabi 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): 1019-1035. Doi: 10.1007/s43441-021-00302-y.
5. *Zburavkov A.A., Kolbin A.S.* External control during RWD/RWE research: a methodological approach. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(2):21-27. (In Russ.) Doi: 10.37489/2588-0519-2022-2-21-27.
6. *Messina S., Sframeli M.* New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med.* 2020 Jul 13; 9(7): 2222. Doi: 10.3390/jcm9072222.
7. *Nix H.P., Weijer C.* Uses of equipoise in discussions of the ethics of randomized controlled trials of COVID-19 therapies. *BMC Med Ethics.* 2021 Oct 21; 22(1): 143. Doi: 10.1186/s12910-021-00712-5.
8. *Gorayeb R.P., Forjaz M.J., Ferreira A.G., Ferreira J.J.* Use of Sham Interventions in Randomized Controlled Trials in Neurosurgery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020 Sep; 81(5): 456-462. Doi: 10.1055/s-0040-1709161.
9. *Grootendorst D.C., Jager K.J., Zoccali C., Dekker F.W.* Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract.* 2010; 114(3): c173-7. Doi: 10.1159/000262299.
10. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Last Updated: March 3, 2020.
11. *Gyawali B., Hey S.P., Kesselheim A.S.* Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1; 179(7): 906-913. Doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0462.
12. *Kemp R., Prasad V.* Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med.* 2017 Jul 21; 15(1): 134. Doi: 10.1186/s12916-017-0902-9.
13. *Haslam A., Hey S.P., Gill J., Prasad V.* A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer.* 2019 Jan; 106: 196-211. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.012.
14. *Del Paggio J.C., Berry J.S., Hopman W.M., Eisenbauer E.A., Prasad V., Gyawali B., Booth C.M.* Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology. *JAMA Oncol.* 2021 May 1; 7(5): 728-734. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0379.
15. *Zbukov N.V., Rumyantsev S.A., Lukyanov S.A.* Basic and clinical research in oncology: is there background for a breakthrough? *Oncohematology.* 2014; (4): 54-64. (In Russ.)

16. Seruga B., Hertz P.C., Wang L., Booth C.M., Cescon D.W., Krzyzanowska M., Tannock I.F. Absolute benefits of medical therapies in phase III clinical trials for breast and colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2010 Jul; 21(7): 1411-1418. Doi: 10.1093/annonc/mdp552.
17. Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., Templeton A.J., Vera-Badillo F. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *Lancet Oncol.* 2016 Dec; 17(12): e560-e567. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30572-1.
18. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., Au H.J., Murawa P., Walde D., Wolff R.A., Campos D., Lim R., Ding K., Clark G., Voskoglou-Nomikos T., Ptasynski M., Parulekar W. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007 May 20; 25(15): 1960-6. Doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
19. [Solodovnikov A.G., Sorokina E.Y., Goldina T.A. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020; 41(3): 9–16. (In Russ.)] Doi: 10.17116/medtech2020410319.
20. Lasky T., McMabon A.W., Hua W., Forsbee R. Methodologic approaches in studies using real-world data (RWD) to measure pediatric safety and effectiveness of vaccines administered to pregnant women: A scoping review. *Vaccine.* 2021 Jun 29; 39(29): 3814-3824. Doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.071.
21. Uro today. NICE recommends abiraterone for prostate cancer. 21 March 2016. Available at: <https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/87467-nice-recommends-abiraterone-for-prostate-cancer.html>. Accessed at: 15.11.2022.
22. Simpson A., Ramagopalan S.V. RWE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 8. *J Comp Eff Res.* 2022 Sep; 11(13): 915-917. Doi: 10.2217/cer-2022-0103. PMID: 35703134.
23. Makady A., Ham R.T., de Boer A., Hillege H., Klungel O., Goettsch W.; GetReal Workpackage 1. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value Health.* 2017 Apr; 20(4): 520-532. Doi: 10.1016/j.jval.2016.12.003. PMID: 28407993.
24. Hogervorst M.A., Pontén J., Vreman R.A., Mantel-Teeuwisse A.K., Goettsch W.G. Real World Data in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 10; 13: 837302. Doi: 10.3389/fphar.2022.837302.
25. Wedam S., Fasbøyn-Aje L., Bloomquist E., Tang S., Sridhara R., Goldberg K.B., Theoret M.R., Amiri-Kordestani L., Pazdur R., Beaver J.A. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Mar 15; 26(6): 1208-1212. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2580.
26. Mishra-Kalyani P.S., Amiri Kordestani L., Rivera D.R., Singh H., Ibrahim A., DeClaro R.A., Shen Y., Tang S., Sridhara R., Kluetz P.G., Concato J., Pazdur R., Beaver J.A. External control arms in oncology: current use and future directions. *Ann Oncol.* 2022 Apr; 33(4): 376-383. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.015. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026413.
27. Kehl K.L., Greenwald S., Chamoun N.G., Manberg P.J., Schrag D. Association Between First-Line Immune Checkpoint Inhibition and Survival for Medicare-Insured Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3; 4(5): e2111113. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11113.
28. Zhang X., DeClue R.W., Herms L., Yang M., Pawar V., Masters E.T., Ruisi M., Chin K., Velcheti V. Real-world treatment patterns and outcomes in PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *Immunotherapy.* 2021 Dec; 13(18): 1521-1533. Doi: 10.2217/imt-2021-0145.
29. Waterhouse D., Lam J., Betts K.A., Yin L., Gao S., Yuan Y., Hartman J., Rao S., Lubinga S., Stenehjem D. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2021 Jun; 156: 41-49. Doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.007.
30. Velcheti V., Hu X., Piperdi B., Burke T. Real-world outcomes of first-line pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin for metastatic nonsquamous NSCLC at US oncology practices. *Sci Rep.* 2021 Apr 28; 11(1): 9222. Doi: 10.1038/s41598-021-88453-8.
31. [Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Borovskaya V.G. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika. Good Clinical Practice.* 2021; (1): 56-63. (In Russ.)] Doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63.
32. Beaulieu-Jones B.K., Finlayson S.G., Yuan W., Altman R.B., Kobane I.S., Prasad V., Yu K.H. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr; 107(4): 843-852. Doi: 10.1002/cpt.1658.
33. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products Guidance for Industry. Food and Drug Administration. September 2022. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drug-and-biological-products>. Accessed at: 15.11.2022.
34. [Borzova M.A., Kolbin A.S. Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2021; (1): 64-69. (In Russ.)] Doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-64-69.
35. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach_en.pdf. Accessed at: 15.11.2022.
36. Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN EU). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Accessed at: 15.11.2022.