

Лекарственные средства и медицинские технологии

Научная статья

УДК 615.038:616.071

doi:10.32687/1561-5936-2023-27-3-221-227

Эволюция концепции неинтервенционных клинических исследований

Елена Алексеевна Вольская¹, Мария Евгеньевна Врубель², Айдар Айратович Ишмухаметов³,
Софья Львовна Береснева⁴

^{1,2}Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко,
г. Москва, Российская Федерация;

³Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
им. М. П. Чумакова РАН, Москва, Россия;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва,
Россия

¹vols-elena@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0974-1142>,

²vrubel.mariya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2061-9403>

³ishmukhametov@chumakovs.su, <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>

⁴beresneva.sofia@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3632-067X>

Аннотация. Неинтервенционные исследования представляют собой особый вид научных медицинских изысканий, мало сходный с традиционными интервенционными рандомизированными клиническими исследованиями лекарственных средств. Начиная с середины XX в. рандомизированные клинические исследования и другие виды интервенционных исследований достаточно жёстко регулируются законодательством стран, в которых они активно проводятся. Неинтервенционные исследования, напротив, долгое время оставались без специальной регламентации и вне внимания регуляторных органов. На практике нередко наблюдается путаница в определении категории, к которой принадлежит исследование. В статье проведён анализ изменения подходов к пониманию неинтервенционных исследований, сформулированы ключевые критерии идентификации типов исследований. Показано влияние изменения концепции неинтервенционных исследований на развитие данного направления.

Ключевые слова: клинические исследования; неинтервенционные исследования; концепция NIS; нормативное регулирование; критерии идентификации

Для цитирования: Вольская Е. А., Врубель М. Е., Ишмухаметов А. А., Береснева С. Л. Эволюция концепции неинтервенционных клинических исследований // Ремедиум. 2023. Т. 27, № 3. С. 221—227. doi:10.32687/1561-5936-2023-27-3-221-227

Medicines and medical technologies

Original article

The evolution of the concept of non-interventional clinical studies

Elena A. Volskaya¹, Maria E. Vrubel², Aidar A. Ishmuhametov³, Sofia L. Beresneva⁴

^{1,2}N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

³Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, Moscow, Russia;

⁴A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

¹vols-elena@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0974-1142>,

²vrubel.mariya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2061-9403>

³ishmukhametov@chumakovs.su, <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>

⁴beresneva.sofia@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3632-067X>

Annotation. Non-interventional clinical studies are a special type of scientific medical studies that bear little resemblance to traditional interventional randomized clinical trials. Since the middle of the 20th century, RCTs have been quite strictly regulated by the State Authorities in the countries in which they are actively carried out. Non-interventional clinical studies, on the contrary, have for a long time remained without any special regulations and out of the attention of the regulatory authorities. On a practical level, there is often confusion being observed in determining the category to which a study belongs, i.e. whether a project should be referred to the type of interventional or to the type of non-interventional studies (NIS). The article analyzes the changes, made to approaches to understanding NIS, for-

mulates the key criteria for identifying the types of studies. The impact of the changes in the concept of non-interventional clinical studies on the development of this area is shown in the article.

Key words: *clinical study, non-interventional study, NIS concept, regulation, identification criteria.*

For citation: Volskaya E. A., Vruble M. E., Ishmuhametov A. A., Beresneva S. L. The evolution of the concept of non-interventional clinical studies. *Remedum*. 2023;27(3):221–227. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2023-27-3-221-227

Введение

Неинтервенционные исследования («исследования без вмешательств», non-interventional studies — NIS) представляют собой особый вид научных медицинских изысканий, мало сходный с традиционными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) лекарственных средств (ЛС) по задачам, организации и дизайну, степени риска для участников¹. NIS не отличаются особой сложностью при проведении, но в большей степени чреваты рисками ошибок, чем РКИ. Эти два направления имеют различную предысторию: предтечей РКИ можно считать эксперименты первопроходцев в медицине, ставивших рискованные опыты, в том числе на себе. NIS берут начало от наблюдений врачей за отдельными интересными случаями болезни и её лечения, от клинической казуистики [1].

Практика NIS весьма обширна: зачастую такие исследования, осуществляемые в рамках медицинских научно-исследовательских работ, составляют основу диссертаций и инициативных исследований научных центров и вузов, поскольку проведение интервенционных исследований связано с жёсткой регламентацией. Правда, у исследователей нередко наблюдается путаница в определении типа, к которому относится исследование².

Начиная с середины XX в. РКИ и другие виды интервенционных исследований достаточно жёстко регулируются законодательством стран, в которых они активно проводятся. NIS, напротив, долгое время оставались без специальной регламентации и вне внимания регуляторных органов. Так, если для проведения РКИ необходимо получить разрешение регуляторного органа, а к врачам-исследователям предъявляются определённые требования в отношении квалификации и опыта в проведении исследований (в нашей стране — также к наличию соответствующей врачебной специальности), то NIS проводятся без таких разрешений (за исключением пострегистрационных исследований безопасности (PASS) в системе фармаконадзора); к врачу, проводящему NIS, особых требований нет.

Казалось бы, что вследствие этих различий практика NIS должна была развиваться независимо от

процессов в сфере классических интервенционных клинических исследований. Однако эти типы исследований имеют и немало общего: исследователями являются врачи, субъектами исследования — пациенты, исследования проводятся на базе медицинской организации, а целью исследований, как правило, является оценка действия ЛС при определённом заболевании (то, что врачи, проводящие РКИ, получают правовой статус врача-исследователя, а лечебно-профилактическое учреждение — статус клинической базы, в данном ракурсе ситуации не меняет). Эти обстоятельства нередко обуславливают путаницу в определении категории, к которой относится исследование, т. е. в отнесении проекта к типу NIS или интервенционных исследований.

С точки зрения лучшего понимания сложившихся условий представляется интересным проследить процесс развития концепции NIS. Также важно сформулировать чёткие критерии идентификации типов научных медицинских исследований, поскольку от этого зависит, какие регуляторные требования действуют для данного типа.

Цель исследования — воспроизвести основные этапы развития концепции NIS. В задачи исследования входило изучить регуляторные документы, отражающие понимание регуляторами данного типа научных проектов, сформулировать основные постулаты на разных этапах развития концепции, провести анализ влияния изменений концепции этих исследований на сферу клинических изысканий в целом.

Материалы и методы

Источниками исследования послужили нормативные акты ЕАЭС, ЕС и США, публикации в специализированных изданиях, база данных регистра клинических исследований Управления по контролю качества пищевых продуктов и ЛС США, экспертные заключения этических комитетов (ограниченный доступ) по материалам планируемых клинических исследований.

Методы исследования — контент-анализ, концептуальный анализ, структурно-функциональный анализ регуляторных норм, сравнительный анализ.

Результаты

Во второй половине XX в. академическими учреждениями, медицинской общественностью, фармацевтическими компаниями активно инициировались и проводились научные исследования, основанные на эпидемиологической методологии и клинических наблюдениях (например, крупное когортное Фрамингемское исследование [2], которое выявило факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; исследование «случай—контроль» R. Doll и со-

¹ Необходимо отметить, что авторы испытывали сложности при написании статьи из-за терминологических проблем: перевод общепринятых в сфере клинических исследований терминов на русский язык обуславливает тавтологию и содержательное недопонимание. Поэтому в целях данной статьи используются термины и акронимы: клиническое изыскание (clinical study); неинтервенционное исследование (non-interventional study) — NIS; интервенционное клиническое исследование (clinical trial) — РКИ.

² Interventional vs Non-Interventional Studies & Clinical Trials — Common Misunderstanding and Simple Solutions. URL: <https://www.phoenix-rwr.co.uk/interventional-vs-non-interventional-2/>

авт., доказавшее связь рака лёгких с курением [3]). Эти и подобные качественные NIS обладали несомненной научной значимостью и влиянием на развитие медицины, *de facto* заняли важное место в научно-исследовательском поле. Вопрос их отличий от РКИ долгое время не обсуждался.

Первым нормативным документом, содержащим критерии отнесения исследования ЛС к типу NIS, отличающемуся от традиционных интервенционных клинических исследований ЛС с участием людей в качестве субъектов, стала Директива ЕС 2001/20³. Этим документом был введён термин «неинтервенционные исследования» (*non-interventional trial*) для различных видов научных медицинских исследований, в ходе которых не производится экспериментального вмешательства в ведение пациентов их лечащими врачами, было дано определение понятия, включающее основные характеристики таких исследований (ст. 2, абз. «с» Директивы). Целью включения в текст законодательного акта определения объекта, который не подпадает под действие этого акта, явилось стремление законодателей четко отделить NIS от интервенционных исследований и тем самым обеспечить для них наиболее либеральный регуляторный режим.

Из определения Директивы ЕС 2001/20 можно вывести четыре характеристики NIS:

1. ЛС, которые являются объектами исследования, зарегистрированы уполномоченным государственным органом и применяются в соответствии с утверждённой инструкцией.
2. Врач-исследователь ведёт пациента в соответствии с обычной клинической практикой, а не согласно протоколу исследования.
3. Если в исследовании проводятся наблюдения за действием препарата, он должен быть назначен независимо от исследования (в идеале — до включения пациента в исследование).
4. Исследование проводится исключительно эпидемиологическими методами, т. е. без дополнительной нагрузки на пациента.

Данное определение, как и последующие дефиниции, отвечает на вопрос, как можно проводить и что запрещено в NIS. Если попробовать сформулировать содержательное определение, эквивалентное дефиниции Директивы 2001/20, то можно предложить следующее: NIS — это сбор медицинских данных, зафиксированных в первичной медицинской документации пациентов, формирование на их основе массива вторичных медицинских данных, их анализ и интерпретация с целью выявления корреляционных связей и получения ответов на поставленные в исследовании вопросы.

Развитие понимания категории NIS продолжают документы системы фармаконадзора. Это логично,

поскольку с точки зрения сбора данных о безопасности находящихся в обращении ЛС весьма затруднительно в полной мере осуществлять фармаконадзор без проведения специальных исследований по сбору данных в рутинной клинической практике. Более того, согласно действующим нормам, спонсоры обязаны проводить пострегистрационные исследования безопасности и представлять соответствующую отчётность в уполномоченный государственный орган в области фармаконадзора.

Через год после принятия Европарламентом Директивы 2001/83 опубликован документ Европейской сети центров по фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (ENCePP) «Соображения ENCePP по определению неинтервенционных исследований в рамках действующей законодательной базы»⁴. Согласно позиции ENCePP, «в NIS лечение субъекта не определяется и не назначается в соответствии с процедурами исследования, а вместо этого включают в себя наблюдение, мониторинг и регистрацию того, что происходит или произошло в клинических условиях». Таким образом, NIS рассматриваются не как отдельные научно-исследовательские проекты, а как наблюдательная составляющая внутри рутинной клинической практики в целях фармаконадзора.

Однако задачи исследований в системе фармаконадзора, а также цели получения углублённых научных данных заставляли спонсоров включать в исследования дополнительные методы сбора информации, не зафиксированной в первичной медицинской документации. В таких случаях возникали оправданные опасения, что NIS будет квалифицировано регуляторными органами и этическими комитетами как интервенционное исследование, подлежащее регуляторной разрешительной процедуре.

На решение этой проблемы было направлено введение в Руководство по надлежащей практике фармаконадзора ЕМА расширенного определения пострегистрационного NIS безопасности (*non-interventional PASS*) (приложение 1 к GVP, 2013 г.). Первая часть определения совпадает с определением NIS в Директиве 2001/20. Но далее следует развёрнутое пояснение: «NIS определяются используемым методологическим подходом, а не его научными целями. NIS включают анализ баз данных или обзор записей, где отражены все интересующие события (они могут включать дизайн «случай—контроль», перекрёстный, когортный или иной анализ с вторичным использованием данных). NIS также включают исследования, связанные с первичным сбором данных (например, проспективные обсервационные исследования и регистры, в которых собранные данные получены из обычной клинической помощи), при условии соблюдения условий, изложенных выше (*т. е. согласно первой части определения.* —

³ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (OJ L 121, 1.5.2001, p. 34). URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=EN>

⁴ European Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Considerations on the definition of non-interventional trials under the current legislative framework ("clinical trials directive" 2001/20/EC). 2011. URL: <http://www.encepp.eu/publications/documents/ENCePPinterpretationofnoninterventionalstudies.pdf>

Прим. авт.). В этих исследованиях интервью, опросники, образцы крови и последующее наблюдение за пациентами могут быть выполнены как часть нормальной клинической практики.

NIS не подпадают под действие Директивы 2001/20/ЕС» (цит. по редакции 4, 2017)⁵.

Таким образом, NIS не трактуются как научные проекты, в которых зачастую требуется применение дополнительных диагностических методов, позволяющих актуализировать, дополнять и уточнять данные рутинной клинической практики, способствовать новизне полученных результатов. Из контекста следует, что это расширенное определение дано для пострегистрационных NIS безопасности фармакотерапии, т. е. оно специфично для системы фармаконадзора. Однако в нём обозначена принципиальная возможность использования дополнительных методов получения первичных исследовательских данных, что очень важно для научно-исследовательских проектов.

Значимым этапом развития концепции NIS стало принятие в 2014 г. Европарламентом нового нормативного акта — Регламента ЕС № 536/2014 о клинических исследованиях ЛС для людей, отменившего действие Директивы 2001/20⁶ (вступил в силу после переходного периода в начале 2022 г.). Конечно же, основное содержание Регламента относится к организации и проведению интервенционных клинических исследований. Но в этом документе пересмотрен и актуализирован понятийный аппарат, касающийся типологии исследований в целом. Следует отметить, что между представителями регуляторных органов ЕС, европейскими ассоциациями фарминдустрии и врачебными объединениями до принятия Регламента в течение более 3 лет разгорались споры и дискуссии по поводу терминологии и определений типов исследований, поскольку это важные пункты, напрямую выходящие на вопросы регуляторных требований к исследованиям. Лишь к концу 2013 г. стороны пришли к консенсусу.

Регламент ввёл ряд новшеств: в нём различаются интервенционные клинические испытания (clinical trial) и клинические изыскания (clinical study)⁷, причём последнее понятие наиболее широкое, оно включает как интервенционные РКИ, так и неинтервенционные, т. е. все исследовательские проекты с участием людей в качестве субъектов. Если в Директиве формулировка определения относит NIS к наблюдениям за клинической практикой и игнорирует опосредованное участие в них человека в качестве субъекта, то согласно концепции Регламента, NIS являются составляющей сферы клинических

изысканий наряду с клиническими интервенционными исследованиями. Регламент определяет понятие NIS весьма остроумно: «NIS — это клиническое изыскание (clinical study), не содержащее интервенционного клинического исследования (clinical trial)»⁸, т. е. это самостоятельный исследовательский проект, в котором не содержится элементов экспериментального применения ЛС. Это важное отличие, отражающее развитие концепции NIS.

В 2016 г. были утверждены Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС⁹. В этом документе фактически воспроизводится текст GVP ЕМА. Но если до выхода в свет Регламента 536/2014 послабление в отношении отступления от эпидемиологической методологии действовало только для неинтервенционных PASS, то после принятия Регламента расширенное определение в GVP ЕАЭС могло распространяться и на другие NIS, это зависело от позиции исследователей и спонсоров проектов. В частности, определение в GVP ЕАЭС дано без прямой привязки к PASS (в разделе «Определения», там же дано и определение интервенционных клинических исследований из Регламента 536/2014). К тому же в Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках ЕАЭС в сфере обращения ЛС в ЕАЭС, дана следующая дефиниция: «Неинтервенционное исследование — клиническое изучение, не являющееся клиническим исследованием»¹⁰.

Во всяком случае, у этических комитетов не стало аргументов для отказа в одобрении NIS со сбором первичных данных посредством опросников и подобных дополнительных методов. Сложилась ситуация, допускающая двоякую интерпретацию регуляторных ограничений, вытекающих из определений NIS. Позитивный момент заключался в том, что всё же появилась возможность легитимировать применение в рамках NIS дополнительных методов получения первичной информации. Это важно, т. к. способствовало развитию методологии NIS, ведь инициаторы исследований ищут новые способы получения дополнительных сведений о действенности и безопасности ЛС, стремясь при этом не нарушать строгих ограничений для данного типа исследований.

Однозначное по смыслу определение для близкого к NIS понятия — Real-World Evidence (RWE) даёт Федеральный закон о продуктах питания, лекарствах и косметике США: доказательство из реальной клинической практики — это «данные об использовании и потенциальных преимуществах или рисках ЛС, полученные из других источников, кроме традиционных клинических испытаний»¹¹. FDA даёт также определение термина «real-world data» [4]. В

⁵ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I — Definitions (Rev 4). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf

⁶ Regulation (EU) No 536/2014 of the European parliament and of the council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. OJ L 158. P. 1. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>

⁷ В «Информационном справочнике ЕАЭС сфере...», для перевода термина «clinical study» выбран термин «клиническое изучение».

⁸ Подстрочный авторский перевод.

⁹ Решение от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении правил надлежащей фармаконадзора ЕАЭС». URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87

¹⁰ Информационный справочник понятий, применяемых в рамках ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств. URL: https://eesc.eaeunion.org/upload/Информационный_справочник.pdf

¹¹ Federal Food, Drug and Cosmetics Act) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. XML. URL: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>

2016 г. в названный закон была внесена поправка, согласно которой для компаний-производителей ЛС стал обязательным сбор информации о применении, безопасности и эффективности ЛС в реальной клинической практике (раздел 505F). Так FDA связывает NIS с мониторингом и безопасностью, но не ограничивает получение исследовательских данных ни целями фармаконадзора, ни эпидемиологическими методами.

Понятийный аппарат, отражающий актуальное состояние концепции NIS, зафиксирован в глоссарии Консорциума стандартов обмена клиническими данными (CDISC Glossary Controlled Terminology, 2022-12-16). Консорциум, в работе которого принимают участие регуляторные органы и крупнейшие мировые производители ЛС, разрабатывает стандарты с целью «обеспечения совместимости информационных систем для улучшения медицинских исследований и смежных областей здравоохранения»¹². Можно констатировать, что в глоссарии отражена актуальная функциональная структура сферы клинических исследований, чётко сформулировано содержание терминов, даны ёмкие содержательные определения и важные ссылки. Так, понятие «клинические исследования» включает исследование с использованием добровольцев (также называемых участниками), которое предназначено для получения медицинских знаний. Существуют два основных типа клинических исследований: клинические исследования (также называемые интервенционными исследованиями) и обсервационные исследования».

Определение термина «clinical trial» (собственно интервенционное клиническое исследование) не отличается от такового в Регламенте ЕС 536/2014, но отсылает к синонимичному термину «clinical investigation», в определении которого особо подчёркивается экспериментальный характер вмешательства.

Для NIS в глоссарии повторяется определение Директивы 2001/20 (глоссарий игнорирует определение Регламента 536/2014), но одновременно словарь даёт подробное определение термина «обсервационное исследование» (observational study) — это «NIS, в котором исследователи наблюдают влияние фактора риска (например, воздействия), диагностического теста, лечения или другого показателя (переменной) в исследуемой популяции, и где независимая переменная не находится под контролем исследователя». Хотелось бы отметить, что это весьма точная характеристика сути «стороннего» наблюдения, без вмешательства в клиническую ситуацию, и она касается NIS безотносительно их принадлежности к системе фармаконадзора. Так же точно отражает неинтервенционный характер исследований ещё один (труднопереводимый на русский язык) термин, встречающийся у американских авторов (не только в медицинских, но и в социологических и других исследованиях) — отстранённое наблюдение

Критерии идентификации типов клинических изысканий (для терапевтических исследований)

Критерий идентификации	NIS	РКИ
Включение субъекта в исследование	Независимо и после начала исследуемой терапии	До начала исследуемой терапии
Назначение и начало терапии	Независимо и до включения субъекта в исследование. При наличии в протоколе групп исследования распределение не затрагивает назначенную терапию. Распределение по группам методом рандомизации недопустимо	После включения субъекта в исследование и скрининга. В соответствии с протоколом распределение по группам, в том числе методом рандомизации
Ведение терапевтических, диагностических и прочих мероприятий	Строго в соответствии с рутинной практикой (с принятыми стандартами, клиническими рекомендациями и т. п.). Протокол не влияет на клиническую ситуацию, но может включать дополнительные методы аккумулирования данных	Строго в соответствии с протоколом исследования

ние, «этот вид наблюдения используется в естественных условиях, когда субъект наблюдается просто в том виде, в котором он предстаёт перед наблюдателем»¹³.

Таким образом, в концепции сформулированы два варианта для NIS:

1) «кабинетные» исследования на основе сбора, анализа и интерпретации вторичных медицинских данных;

2) «полевые» исследования, построенные на сборе и последующей обработке первичных исследовательских данных, включая применение инструментов для генерации этих данных (например, различные опросники и пр.).

Обе опции подчиняются основному принципу NIS — отсутствию вмешательства в клиническую практику.

Исходя из выработанной концепции, представляется логичным сформулировать ключевые критерии идентификации NIS и РКИ (таблица).

В таблице приведены однозначные критерии идентификации, которые не поддаются интерпретации: при соответствии этим критериям дизайна проект следует признать относящимся либо к одному, либо к другому типу. Прочие типовые признаки исследований являются вторичными (например, критерий «регистрация ЛП» — в NIS ведение пациента в соответствии с рутинной практикой подразумевает применение зарегистрированных ЛП, а в РКИ изучаются как незарегистрированные, так и зарегистрированные в данной стране препараты) или сходными (и РКИ, и неинтервенционные PASS подлежат разрешительной процедуре, этической экспертизе, строгой отчётности и т. д.).

Постепенное закрепление понимания NIS как перспективных и заслуживающих признания научных клинических проектов, менее обременённых регуляторными ограничениями, чем РКИ, дало дополнительный импульс развитию этому направле-

¹² URL: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CDISC/Glossary/CDISC%20Glossary.pdf>

¹³ URL: <https://www.betterevaluation.org/methods-approaches/methods/non-participant-observation>



Динамика количества начатых исследований (анализ данных clinicaltrials.gov) с 06.12.2023 по 12.06.2023.

нию. За регуляторными новшествами последовали изменения подходов к NIS на практике. Примечательно, что в проведение NIS с использованием дополнительных методов выявления и сбора первичных данных в рутинной клинической практике активно включились научные центры, университеты и крупные клиники, профессиональные врачебные ассоциации и группы энтузиастов, которые в силу ограниченных ресурсов не могут проводить масштабные РКИ, их научный потенциал находит применение в NIS.

Мы провели анализ данных о начатых клинических изысканиях в США и Европе по базе данных clinicaltrials.gov. Этот портал, созданный в соответствии с Законом о модернизации FDA (1997) для регистрации клинических исследований, проводимых в США и других странах, начал функционировать в открытом доступе в 2000 г. Тогда же на сайте стали регистрировать и обсервационные исследования (согласно словарю портала, синоним NIS)¹⁴. Следует отметить, что регистрация на общедоступном сайте не только рекомендуется этическими нормами и регуляторными органами, но и представляет собой входной контроль качества планируемого исследования, его дизайна и организации. Конечно же, поиск по сайту не даёт полной картины проводившихся в мире NIS, однако другого надёжного источника в распоряжении исследователей до последнего времени не было. Представляется, что в качестве индикатора развития сферы данные сайта вполне допустимо использовать.

Анализ по пятилетним периодам продемонстрировал стабильный рост количества исследований (как РКИ, так и NIS) в США и европейских странах. Примечательно, что за 5 лет после принятия нормативных актов, легализующих NIS в качестве клинических, количество зафиксированных на сайте проектов, проводимых в Европе, существенно возросло — на 40% по сравнению с предыдущим периодом (рисунок). Причём речь идёт не об исследованиях в целях фармаконадзора (они в обязательном порядке отражаются на другом сайте — EU PAS Register¹⁵), а о неинтервенционных проектах с получением оригинальных первичных данных (исследования на ос-

нове анализа вторичных данных — архивной медицинской документации, ранее сформированных нозологических регистров и пр. — далеко не всегда регистрируются на данном сайте). Это подтверждает статистика: среди начатых в 2015—2019 гг. проектов количество NIS, в которых использовались опросники для получения первичных данных от пациентов, в США выросло на 30%, а в странах Европы — на 60% по сравнению с предыдущим периодом. Также интересно, что более половины неинтервенционных проектов, начатых в 2015—2019 гг. и зарегистрированных на сайте, были инициированы не фарминдустрией, а научными и общественными организациями, в США доля таких исследований составила 55,5%, в европейских странах — 83,2%.

Начатые в России NIS также нашли отражение в базе данных clinicaltrials.gov. В большинстве случаев регистрируются международные проекты, спонсируемые фарминдустрией. Их число поступательно увеличивается: если в 2000—2004 гг. в базе данных зафиксировано всего 5 начавшихся в нашей стране международных NIS, то в 2015—2019 гг. — уже 162. Однако практика работы этических комитетов свидетельствует о гораздо больших масштабах планируемых и проводимых в нашей стране NIS. К сожалению, несмотря на установки Хельсинской декларации ВМА о необходимости публикации сведений о начинающихся исследованиях, эта сфера остается непрозрачной, точное количество исследований, начатых и завершённых в нашей стране, в настоящий момент оценить невозможно. Идея создания российского регистра таких проектов неоднократно обсуждалась, и в 2022 г. исследовательская сеть Энроллми.ру по собственной инициативе разработала и запустила некоммерческий проект — регистр наблюдательных исследований «НАРНИС»¹⁶. Пока в нём нашли отражение немногие проекты¹⁷, но, будем надеяться, что это начало процесса.

Начатые в России NIS также нашли отражение в базе данных clinicaltrials.gov. В большинстве случаев регистрируются международные проекты, спонсируемые фарминдустрией. Их число поступательно увеличивается: если в 2000—2004 гг. в базе данных зафиксировано всего 5 начавшихся в нашей стране международных NIS, то в 2015—2019 гг. — уже 162. Однако практика работы этических комитетов свидетельствует о гораздо больших масштабах планируемых и проводимых в нашей стране NIS. К сожалению, несмотря на установки Хельсинской декларации ВМА о необходимости публикации сведений о начинающихся исследованиях, эта сфера остается непрозрачной, точное количество исследований, начатых и завершённых в нашей стране, в настоящий момент оценить невозможно. Идея создания российского регистра таких проектов неоднократно обсуждалась, и в 2022 г. исследовательская сеть Энроллми.ру по собственной инициативе разработала и запустила некоммерческий проект — регистр наблюдательных исследований «НАРНИС»¹⁶. Пока в нём нашли отражение немногие проекты¹⁷, но, будем надеяться, что это начало процесса.

Заключение

Таким образом, представленная последовательность определений отражала эволюцию концепции NIS. Если первое определение вообще не включало в пул клинических исследований неинтервенционные научные проекты с участием людей в качестве субъектов (Директива 2001/20), то в Руководствах по GMP благодаря потребностям системы фармаконадзора рамки возможностей NIS расширяются за счёт включения в их дизайн проспективного сбора данных и контактов с пациентами (например,

¹⁶ Начал работу национальный регистр наблюдательных исследований НАРНИС. Ремедиум. 19.09.2022. URL: <https://remedium.ru/news/nachal-rabotu-natsionalnyy-reg/>

¹⁷ URL: <https://narnis.ru>

¹⁴ URL: <https://clinicaltrials.gov/study-basics/glossary>

¹⁵ URL: <https://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

опросники, анкетирование, follow-up и пр.). В Регламенте ЕС 536/2014 NIS рассматриваются как клинические изыскания без вмешательства, независимо от того, проводится ли получение первичных данных дополнительными методами, или только сбор вторичных данных.

Следующим шагом стало введение в поправке к Федеральному закону о продуктах питания, ЛС и косметике США и документах FDA нового подхода к NIS как сбору доказательств из реальной клинической практики, полученным без проведения интервенционных клинических исследований.

К 2022 г. концепция NIS как одного из типов клинических изысканий сложилась и была закреплена совокупностью терминов и определений в глоссарии CDISC, отражающем консенсус регуляторных органов ЕС и США и крупнейших производителей ЛС, осуществляющих разработки новых ЛС. Согласно концепции, NIS — это научные клинические изыскания, в которых возможны дополнительные методы сбора данных, полученных из рутинной клинической практики и непосредственно от пациентов/субъектов NIS, но не допустимы экспериментальные вмешательства и влияние исследователей на клиническую ситуацию.

Из вышесказанного можно сделать вывод: процесс преобразования концепции NIS включал три последовательных этапа:

1 — начальный этап: NIS являются особой частью рутинной клинической практики;

2 — переходный этап: частичное снятие барьеров для сбора первичных данных о действии ЛС в рамках PASS системы фармаконадзора;

3 — завершающий этап: NIS признаны одним из двух типов клинических изысканий.

Следует ожидать, что единый подход к пониманию NIS благоприятно скажется на развитии направления неинтервенционных клинических проектов. Допустимо предположить, что это будет способствовать прогрессу медицинской науки и успехам клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Syed S. M., Levy D., Vasan R. S., Wang T. J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective // *Lancet*. 2014. Vol. 383. P. 999—1008.
2. Doll R., Hill A. B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report // *Br. Med. J.* 1950. Vol. 2, N 4682. P. 739—748.
3. Исследования реальной клинической практики / под ред. А. С. Колбина М.; 2020. С. 13.

REFERENCES

1. Syed S. M., Levy D., Vasan R. S., Wang T. J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999—1008.
2. Doll R., Hill A. B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br. Med. J.* 1950;2(4682):739—748.
3. Kolbin A. S. (ed.) *Studies of real clinical practice*. Moscow; 2020:13.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 18.01.2023; одобрена после рецензирования 29.03.2023; принята к публикации 05.07.2023. The article was submitted 18.01.2023; approved after reviewing 29.03.2023; accepted for publication 05.07.2023.