



ЭКСПЕРТНАЯ ЗОНА

14.02.03. Общественное
здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация
фармацевтического дела



doi: 10.21518/1561-5936-2020-1-2-3-3-9

Новые технологии в области анализа Данных реального мира (RWD): вопросы и перспективы

М.Ю. Самсонов¹, Н.О. Погребной², Е.А. Вольская³

¹ «Р-Фарм»; Россия, Москва

² Semantic Hub; Россия, Москва

³ Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований

Данные реального мира (ДРМ – Real World Data (RWD)), дополняя традиционные рандомизированные клинические исследования, но не конкурируя с ними, позволяют получить более полное представление об использовании лекарственных средств в повседневной клинической практике. Регуляторные агентства ведущих экономик мира и производители лекарственных средств признают растущий вклад ДРМ в обеспечение понимания жизненного цикла лекарственных препаратов и потребностей пациентов. Данный обзор тенденций развития ДРМ знакомит читателя с многообразием технологических и методологических инноваций, а также потенциальных путей их применения в рамках фармацевтической индустрии.

Ключевые слова: Данные реального мира, доказательства реальной практики, понимание естественного языка, проспективные исследования, структурированные и неструктурированные данные

New Technologies in Real-World Data Analysis (RWD): challenges and potential solutions

M.Yu. Samsonov¹, N.O. Pogrebnoy², E.A. Vol'skaya³

¹ R-Pharm; Moscow, Russia

² Semantic Hub; Moscow, Russia

³ Independent Interdisciplinary Committee for the Ethical Review of Clinical Research

Real World Data (RWD) offer the possibility to derive a more complete understanding of the use of medicines in everyday clinical practice, complementing rather than competing with evidence from traditional randomized clinical trials. Government regulators of the world's leading economies and pharmaceutical manufacturers recognize the growing contribution of DRM to understanding of the lifecycle of medicines and patient needs. This overview of DRM development trends provides a thorough introduction to a variety of technological and methodological innovations, as well as potential ways of their application in the pharmaceutical industry.

Keywords: real world data, practice-based evidence, natural language understanding, prospective studies, structured and unstructured data

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время клинические исследования (КИ), проводимые с целью получения регистрационного удостоверения или расширения показаний к применению, отвечают на вопрос, является ли терапия эффективной и безопасной в жестко контролируемых условиях с тщательно отобранными контрольными группами. Дизайн исследования сфокусирован на поиске быстрых и точных ответов на узко сформулированные вопросы. С учетом этого становится актуальной проблема соответствия результатов КИ реальной медицинской практике.

Важно отметить, что КИ не отвечают в полной мере на вопрос «Как препарат следует применять в широкой клинической практике?». Например, на момент одобрения препарата доза, режим дозирования отвечают профилю польза/риск не во всех случаях: дети, беременные, пациенты с некоторыми хроническими заболеваниями, пациенты с дисфункцией органов, больные, принимающие сопутствующие препараты, могли быть исключены из протоколов КИ, или по ним имеются ограниченные клинические данные.

Получение расширенной информации по эффективности и безопасности происходит на основе ДРМ (RWD). Это данные, полученные вне традиционных рандомизированных клинических исследований (РКИ), и основным их источником до последнего времени были наблюдательные и прагматические исследования.

Однако цифровизация системы здравоохранения, появление множества персональных медицинских устройств и «снежная лавина» виртуального общения в интернете позволяют агрегировать ДРМ из ранее недоступных источников: электронных медицинских карт, неструктурированного общения пациентов на специализированных форумах, пациентских и государственных электронных регистров, баз данных (БД) страховых компаний

и госпиталей, используя их наряду с классическими опросами пациентов и врачей.

ПРИМЕРЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ

Доказательства реальной практики (ДРП, Real world evidence (RWE)) – исследования, основанные на ДРМ, которые позволяют оперативно оценивать эффективность и безопасность (пользу – риск) инновационных лекарственных средств и технологий в повседневной клинической практике.

Например, при когортном исследовании БД страховых претензий в США были получены важные результаты, совпадающие с результатами КИ, проведенных для расширения показаний телмисартана [13]. Как и КИ, анализ структурированных ДРМ выявил снижение риска развития ангионевротического отека при использовании телмисартана по сравнению с рамиприлом.

Кроме того, одной из возможностей, предоставляемых в результате обработки ДРМ, является выявление новых, более точно стратифицированных групп пациентов. Вместо того чтобы классифицировать заболевание на «тяжелое» или «несерьезное» на основании ограниченного набора клинических параметров, различные инструменты, рассматриваемые ниже, позволяют создать и изучить модель реального пути пациента. Использование результатов ДРП приближает момент повсеместного распространения персонализированной медицины вследствие, например, углубленного понимания того, какая терапия действительно улучшает течение тяжелых хронических заболеваний, а не только соответствует конечным точкам КИ [19]. Стратегия ЕС до 2020 года определяет ДРП как ключевой фактор, способствующий предоставлению инновационных продуктов пациентам с неудовлетворенными медицинскими потребностями и поддержанию безопасного и эффективного использования лекарственных средств [17].

Применение ДРП в качестве эффективного инструмента, дополняющего РКИ, считают необходимым ведущие регуляторные агентства мира.

Так, в марте 2016 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) опубликовало заявление, в котором, помимо целей и процедур Закона о возмещении за использование рецептурных лекарств (PDUFA) VI на 2018–2022 годы, содержалось уведомление о том, что в принятии регуляторных решений комиссия будет руководствоваться ДРП [9].

Также в декабре 2016 года в США был утвержден в качестве закона акт о «терапии 21 века» (the 21st Century Cures Act), включающий положение об использовании ДРП вместо данных РКИ, если это будет сочтено целесообразным FDA [10].

В это же время в рамках Национального института здравоохранения США (NIH) была создана инфраструктура обработки «оперативных знаний», ДРП для потенцирования «прагматических исследований». Основой для этого стали реестры электронных медицинских карт (ЭМК, EHRs) [22].

В апреле 2018 года Европейское медицинское агентство (EMA) заключило, что результаты анализа ДРП должны стать значимым фактором при принятии регуляторных решений [11]. Источником их в рамках Европейского союза является, например, французская Национальная база медицинских претензий, охватывающая 98,8% населения страны и являющаяся самой большой на данный момент БД медицинской информации [25].

Также в рамках Британской NHS (National Healthcare System) функционирует Национальный институт передового опыта в области здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), считающийся лидером в сфере поддержки принятия решений на основе ДРМ [24].

Еще в 2011 году Япония начала развивать сеть БД медицинской

информации (Medical Information Database Network (MID-NET)), основными компонентами которой стали 23 крупнейших госпиталя страны. Каждый из них предоставлял следующую информацию: выписки из электронных карт пациентов, лабораторные анализы, данные о комбинациях диагностических процедур и о страховых претензиях пациентов.

Организация подобной сети, улавливающей все сигналы, поступающие из повседневной клинической практики, позволила в 2017 году в рамках инициативы о «Рациональной медицине» ориентировать меры по обеспечению фармакобезопасности на анализ ДРМ.

Более того, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, медицинский регулятор Японии, планирует предоставлять доступ к MID-NET фармацевтическим компаниям с целью улучшения процессов постмаркетингового мониторинга безопасности.

Аналитические агентства, принимая во внимание реальный интерес производителей и регуляторов к ДРМ, оценивают потенциал рынка анализа ДРП в 1,64 млрд долл. к 2024 году. Североамериканскому региону будет принадлежать большая часть рынка, в первую очередь благодаря «the 21st Century Cures Act» [20–21].

МЕТОДИКИ И ТЕХНОЛОГИИ ДРМ

Основными типами исследований в области ДРП в настоящий момент являются следующие:

1. Прагматические исследования, выборка которых формируется в процессе сбора данных или же в момент отбора кандидатов. Исследователь принимает решение о включении/исключении, исходя из требований и обстановки. Например, пострегистрационное исследование фармакокинетики Ампициллина у новорожденных и детей раннего неонатального возраста [2] позволило разработать упрощенный режим дозирования препарата. Ограничением оппортунистического подхода

является невозможность достижения репрезентативности выборки, на примере данного исследования это иллюстрируется ограниченностью внутрибольничной вариабельности пациентов.

2. Case-report studies – это исследования, которые заключаются в непрерывном сборе, анализе и систематизации сигналов пациентов и врачей относительно безопасности лекарственных средств, они позволяют регулятору оперативно минимизировать риски и управлять ими. Например, благодаря отзывам пациентов было обнаружено, что экстракт зверобоя при одновременном приеме с ингибиторами обратного захвата серотонина способен вызывать серотониновый синдром [3], а оральные контрацептивы в комбинации с ним теряют эффективность, что может стать причиной нежелательной беременности [3]. Регуляторы США, ЕС оперативно выпустили предупреждение о негативном лекарственном взаимодействии. Ограничением подобного подхода до недавнего времени являлась методология сбора данных о НЯ: письменных обращений пациентов, работников здравоохранения непосредственно к регулятору или производителю, что требует определенной настороженности пациентов, возможности оформить обращение, а потому существует риск упущения слабых сигналов.

3. Ретроспективные наблюдательные исследования структурированных данных, которые проводятся с целью получить углубленное понимание клинических и демографических характеристик пациентов, принимающих лечение. Аналитики McKinsey оценивают количество сгенерированных одним человеком за время жизни медицинских данных, которые можно было бы формализовать и структурировать, в 7 ТБ [26].

Примером служит анализ базы данных EMR США с целью уточнения протоколов лечения, режимов дозирования Паблоциклиба в повседневной онкологической практике [4].

Пациенты в реальной практике отличались от подобранной группы в КИ:

- средний возраст реального пациента не соответствовал таковому у участников КИ;
- 45% пациентов принимали препарат совместно с Летрозолом;
- 22% имели оценку 2+ по шкале ECOG, тогда как в 3-й фазе КИ Паблоциклиба пациентов с оценкой 2+ не было.

Результатом исследования стало изменение клинических рекомендаций и начало углубленного изучения лекарственного взаимодействия.

В качестве структурированных данных могут выступать реестры и БД медицинских и пациентских организаций. В новую эру обработки ДРМ перспективными, подчас необходимыми, являются онлайн-реестры орфанных и онкологических больных. После регистрации на сайте пациент может заполнить анкеты, систематизирующие и фиксирующие историю развития симптомов, диагностики и лечения. В результате становится возможным проанализировать путь пациента, предоставить находящимся на начальной стадии терапии информацию об эффективных методах лечения.

Кроме того, благодаря тенденции к осуществлению производителями пациентоориентированных исследований, могут быть услышаны голоса людей, объединенных в тесные группы, обладающие уникальными реестрами медицинских данных. Например, подбор пациентов для КИ орфанных препаратов – сложная и дорогостоящая процедура, которая может быть значительно удешевлена при наличии у пациентских объединений точной информации о больных – потенциальных участниках исследований.

Подобные реестры также облегчают доступ разработчикам к данным о безопасности и эффективности препаратов (на основе деперсонализации и обобщения данных пациентов).

Например, пациентская организация PatientsLikeMe сформировала

пациентское сообщество людей с боковым амиотрофическим склерозом (БАС, быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, не имеющее таргетной терапии) и соответствующий регистр. 9% пациентов (348 человек), включенных в регистр, сообщили об использовании карбоната лития, который считался перспективным на основании результатов небольшого КИ (44 человека), но не имел регистрации данного показания.

149 участников регистра, принимающих карбонат лития, приняли участие в исследовании прогрессирования заболевания с помощью шкалы функциональной оценки ALS, которая измеряет степень нарушения таких функций, как речь, ходьба, глотание, дыхание. К сожалению, не было выявлено никакой разницы в скорости прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами, не принимавшими карбонат лития. Последующее КИ подтвердило вывод, сделанный на основании исследования пациентского регистра.

Отдельным типом исследований ДРМ, который начинает использоваться все более широко и все возможности которого еще только предстоит раскрыть, являются **ретроспективные наблюдательные исследования неструктурированных данных**.

В настоящее время эксперты выделяют следующие источники электронной медицинской информации (табл.) [12].

Одним из наиболее объемных источников ДРМ является система ЭМК, включающая в себя электронные аналоги бумажных медицинских карт. Если составление реестров пациентов – прерогатива медицинских центров и исследовательских институтов, то повсеместная цифровизация дает возможность получать неструктурированные данные непосредственно из медицинских карт. Неструктурированными и неоднородными они являются по причине различий в национальных системах здравоохранения, руководствах

и стандартах клинической практики, а также в силу отсутствия приверженности врачей к внедряемым инновациям и, как следствие, к ведению электронных карт. Эксперты также признают [12], что основная часть ценных данных находится в виде заметок к приемам, простых текстовых записей врачей в системах ЭМК.

Кроме того, неструктурированная текстовая информация, сформированная непосредственно пациентами, находится в открытых источниках (группы в социальных сетях, форумы «врач – пациент», тематические форумы), распространяется и дополняется ежедневно, содержит упоминания, прямо или косвенно указывающие на эффективность, безопасность терапии, половозрастной профиль пациентов, качество жизни и множество других важных аспектов. Изучение этих данных позволяет исследовать более широкий спектр вопросов о жизни пациентов, чем использование традиционного анкетирования. Это объясняется значительно большим объемом выборки и отсутствием влияния, оказываемого самой атмосферой опроса, тенденцией давать социально одобряемые ответы, а также текущими знаниями или возможной предвзятостью тех, кто составляет анкету или проводит опрос.

Неструктурированный пациентский контент хранит в себе информацию, анализ которой может приводить к значительным изменениям

в структуре систем здравоохранения. Так, например, анализ поисковых запросов, сгенерированных пациентами и содержащих упоминания симптомов, позволял предположить развитие аденокарциномы поджелудочной железы за несколько месяцев до того, как пациент обращался к врачу по данному поводу. Разработанная методология позволяла обеспечить до 15% точных предположений при сохранении незначительного количества ложноположительных результатов (от 0,00001 до 0,0001) [22]. Еще большие возможности, чем обработка поисковых запросов, предоставляет анализ сообщений (постов) пациентов, где они детально описывают историю болезни, получаемую терапию и существующие потребности (unmet needs).

Анализ больших объемов неструктурированной информации стал возможен благодаря развитию технологий AI (artificial intelligence, искусственный интеллект) в сфере NLU (Nature language understanding, понимание естественного языка).

На данный момент FDA утвердило более 30 проектов, связанных с AI, более 300 клинических испытаний на ClinicalTrials.gov включали в название слова AI, ML (Машинное обучение), DL (Глубокое обучение) [16]. Наибольший интерес для регуляторов представляют проекты с функцией поддержки принятия врачебных решений, но уже сейчас отмечается неоспоримая

ТАБЛИЦА. Источники электронной медицинской информации

Источник данных	Правообладатель (примеры)	Примерный охват пациентов
Базы претензий страховых компаний	HealthCore, Japanese Medical Claims Database, NHS, Optum, Truven	> 10 млн
Electronic health/medical records	CPRD, Evidera, Flatiron Health, NorthWest eHealth, Optum, Parexel, PCORnet, QuintilesIMS	2–10 млн
Реестры медицинских центров	American College of Cardiology, SwedeHeart, CALIBER, CancerLinQ, Health Data Insight, Severe Asthma Registry	< 2 млн
Данные, сгенерированные пациентами	PatientsLikeMe, Carecity, PCORnet	> 100 000

перспективность использования AI в обработке медицинской информации, в том числе сгенерированной напрямую пациентами.

10 из 17 инициатив, поддерживаемых и спонсируемых в последние годы ЕМА в сфере анализа данных, направлены на разработку инструментов анализа текста, понимания естественного языка, исследования возможностей AI и ML в этих областях [18]. Семь прочих касаются преобразования полученных данных (сжатие, систематизация, анонимизация).

ВОПРОСЫ ВНЕДРЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ

Европейское медицинское агентство выделяет следующие проблемы, стоящие на пути новых технологий в ДРП:

Методологические:

- неоднородность результатов исследований с применением различных технологий;
- сбор побочной информации (курение, хронические заболевания);
- управление отсутствующими данными;
- определение потенциальных «точек» возникновения предвзятости.

Технические:

- защита данных от недобросовестного использования;
- использование общепринятых форматов баз данных;
- последовательный, точный, своевременный сбор данных, управление.

Операционные:

- доступ к данным: стоимость, наличие, защита, согласие пациентов на обработку;
- управление: политика обмена данными, прозрачность в отношении источника финансирования;
- устойчивый сбор и анализ данных.

На первый план, не считая бюрократических и законодательных проблем, выходит проблема неоднородности форматов агрегированных данных. Недавнее исследование показало, что при всем многообразии

европейских баз данных на удивление мало таких, которые отвечают минимальным нормативным требованиям и готовы к немедленному анализу с явным смещением числа качественных источников в сторону Северной Европы [5].

Данная ситуация приводит к отсутствию интероперабельности и создает проблему в случаях необходимости объединения нескольких баз для предоставления статистически значимого результата, при изучении редких болезней или масштабных событий.

Устранение различий между источниками данных требует гармонизации систем хранения и сбора информации, этим занимается организация OHDSI (The Observational Health Data Sciences and Informatics). Она совместно с ЕМА разрабатывает и внедряет решения, позволяющие добиться сокращения разрыва между различными базами данных из-за неоднородности.

Обеспечение качества данных ДРМ также является насущной проблемой при генерации ДРП, аналитические и исследовательские компании в настоящее время при составлении дизайна исследования зачастую ориентируются на то, что считают приемлемым люди, принимающие решения, а не на унифицированные гайдлайны и процедуры [15].

Безусловно, очень важен вопрос защиты персональных данных (ПД). При проведении классических наблюдательных исследований и подобных активностей получение данных предваряется подписанием информированного согласия и получением разрешения этического комитета. То же самое происходит при сборе и агрегации БД, но анализ данных социальных сетей, где участники открыто и добровольно делятся медицинской информацией в публичном пространстве, хоть и представляет интерес, но является спорным с точки зрения защиты ПД.

Действующее регулирование в сфере персональных данных в РФ

(№152-ФЗ) и ЕС (Регламент №679) сходно, оно отражает единые принципы обеспечения прав субъектов на защиту ПД и неприкосновенность личной сферы, т.е. частной жизни.

Персональные данные медицинского характера представляют собой группу чрезвычайно деликатных данных, но ФЗ №152 не характеризует их особым образом, Регламент №679 вводит понятие «данные, относящиеся к здоровью» и определяет их как «персональные данные, касающиеся физического или психического здоровья физического лица, в т.ч. предоставления медицинских услуг, которые содержат информацию о состоянии его/ее здоровья», в том числе информацию о заболевании, инвалидности, риске заболевания, медицинском анамнезе, лечении или о физиологическом или медико-биологическом состоянии субъекта данных *независимо от источника данных*.

Регуляторы, принимая во внимание, с одной стороны, неприкосновенность личной жизни, с другой – интересы большого количества потенциальных жертв бездействия, выпускают и обновляют, например, руководства по сбору и обработке сигналов фармакобезопасности в социальных сетях [14], что является большим подспорьем инновационным компаниям, осуществляющим сбор неструктурированных ДРМ.

Министры здравоохранения стран ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития) в 2017 г. договорились, что «правительства создадут национальную структуру управления данными здравоохранения, чтобы стимулировать доступность и использование личных данных о здоровье для удовлетворения общественных интересов, связанных со здоровьем, при одновременном содействии защите конфиденциальности, личных данных о здоровье и безопасности данных» [27].

ЕМА признает, что научный прогресс опережает «систему» и не следует

препятствовать внедрению новых технологий ДРП, ибо часто большие риски для граждан создает не анализ персональных данных, а отсутствие такового [11].

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБРАБОТКИ RWD

Из вышесказанного понятно, что важность получения реальных данных об эффективности, безопасности и других аспектах применения лекарственных средств из контента широкой медицинской практики не подвергается сомнению ни у регуляторов, ни у медицинской общест-венности, ни у фарминдустрии. С этической точки зрения традиционные технологии сбора данных из реальной (рутинной) клинической практики, такие как пострегистрационные исследования, в т. ч. ретроспективные и неинтервенционные, регистры и регистровые исследования, не вызывают вопросов.

Несколько сложнее обстоят дела с обработкой массивов электронной медицинской документации: в этих случаях обязанность обеспечить защиту прав пациентов, в первую очередь конфиденциальность их персональных данных, возлагается на операторов (в англоязычной терминологии – координаторов) персональных данных.

Однако вопросы возникают, когда данные добываются посредством AI-технологий из неструктурированной текстовой информации, генерируемой непосредственно пациентами, из т. н. пациентского контента. В социальных сетях «по интересам» и на пациентских форумах пользователи, среди кото-рых не только сами пациенты, но

и их родные и близкие, родители больных детей, публикуют вопро-сы к «товарищам по несчастью», делятся проблемами, рассказывают о своем опыте применения лекар-ственных и других средств. Безусловно, это ценнейший кладезь информации о реальной ситуации в сообществе пациентов, об эффек-тивности и безопасности приме-няемых лекарственных средств, о предпочтениях пациентов и их качестве жизни.

Но допустимо ли для аналитиков вторгаться в этот контент и исполь-зовать его (пусть и с благими целями внести ценный вклад в совершенствование оказания медицинской помощи) без согласия субъектов? Можно ли оправдать нарушение базового права человека на неприкосновенность его частной жизни и презумпции информированного добровольного согласия удовлетво-рением общественных интересов, связанных со здоровьем? В отличие от исследований, на участие в кото-рых пациент дает добровольное информированное согласие, или от ретроспективного сбора данных из медицинской документации, кото-рые врач обезличивает, никто не спрашивает у пользователя форума или сети согласия на использова-ние размещенной им информации. Общаясь в сети в своем сообще-стве, пользователь размещает свои посты и послания в собственных целях информационного обмена с другими пользователями, а не в целях оказания содействия удов-летворению общественных инте-ресов. Причем в сетях пока нет возможности исключить собствен-ный контент из общего массива, который может подвергнуться

обработке, т. е. для пользователя нет возможности не согласиться на сбор и обработку размещенной им информации. Так что проблема не только в операционных слож-ностях получения согласия у боль-шого количества пользователей форумов и соцсетей, но и в обе-спечении волеизъявления субъекта после информирования его о целях и процедурах сбора и обработки данных.

Одновременно пациент, делясь своими проблемами, ищет помо-щи в срочном решении постановки диагноза и возможной терапии.

Это является этической дилеммой, которую еще предстоит решить и которой сейчас активно занимают-ся регуляторные агентства, этиче-ские советы и профессиональное сообщество.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цифровизация систем здравоохра-нения позволяет усовершенство-вать традиционные методики сбора RWE, в том числе данных об образе жизни пациента, что, как след-ствие, улучшит процесс принятия регуляторных и бизнес-решений. От участников рынка требуется проявление системного подхода к многообразию технологических решений, расширяющих возможно-сти RWE. Необходимо заблаговре-менное планирование, анализ огра-ничений и сильных сторон исполь-зуемых технологий в зависимости от вопроса и контекста исследо-вания. Однако на данный момент важным является, прежде всего, решение методологических и тех-нических проблем, в чем одинако-во заинтересованы пациенты, регуляторы и производители. 

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Sherman R.E., Davies K.M., Robb M.A., Hunter N.L., Califf R.M. Accelerating development of scientific evidence for medical products within the existing US regulatory framework. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;(16):297–298. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.25#supplementary-information>.
2. Tremoulet A., Le J., Poindexter B., Sullivan J.E., et al. Characterization of the population pharmacokinetics of ampicillin

- in neonates using an opportunistic study design. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;(58):3013–3020. doi: 10.1128/AAC.02374-13
3. Borrelli F., Izzo A.A. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS J*. 2009;(11):710–727. doi: 10.1208/s12248-009-9146-8.
4. Kish J.K., Ward M.A., Garofalo D., et al. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice

- in the USA one year post approval. *Breast Cancer Res.* 2018;(20):37. doi: 10.1186/s13058-018-0958-2.
5. Pacurariu A., Plueschke K., McGettigan P., et al. Electronic healthcare databases in Europe: descriptive analysis of characteristics and potential for use in medicines regulation. *BMJ Open.* 2018;(8):e023090. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023090.
6. Cave A., Kurz X., Arlett R. Real World data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):36-39. doi: 10.1002/cpt.1426.
7. US Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Available at: <https://www.fda.gov/media/120060/download>. Accessed September 5, 2019.
8. Вольская Е., Александрова О. Защита персональных данных пациентов. *Ремедиум.* 2018;(10):6-11. doi: 10.21518/1561-5936-2018-10-6-11.
9. Volskaya E., Aleksandrova O. Protecting personal data respecting patients' privacy. *Remedium.* 2018;(10):6-11. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2018-10-6-11.
10. PDUFA reauthorization performance goals and procedures fiscal years 2018 through 2022. Available at: <https://www.fda.gov/media/99140/download>.
11. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act>.
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-regulatory-perspective-real-world-evidence-rwe-scientific-advice-emas-pcwp-hcpwp-joint_en.pdf.
13. <https://hitconsultant.net/2019/02/27/state-of-ehr-data-real-world-evidence-rwe/#.XbfcwJMzboQ>.
14. Fralick M., Kesselheim A.S., Avorn J., Schneeweiss S. Use of Health Care Databases to Support Supplemental Indications of Approved Medications. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):55-63. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3919.
15. <https://www.pipaonline.org/Interim-Guidance-Notes-on-UK-Data-Protection-in-Post-Marketing-Pharmacovigilance>.
16. Morton S.C., Costlow M.R., Graff J.S. et al. Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder. *J Clin Epidemiol.* 2016;(71):3-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.10.014.
17. Liu X., Rivera S.C., Faes L. et al. Reporting guidelines for clinical trials evaluating artificial intelligence interventions are needed. *Nat Med.* 2019;(25):1467-1468. doi: 10.1038/s41591-019-0603-3.
18. HMA. EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020 - Working together to improve health. 2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199060.pdf.
19. Plueschke K., McGettigan P., Pacurariu A. et al. EU-funded initiatives for real world evidence: descriptive analysis of their characteristics and relevance for regulatory decision-making. *BMJ Open.* 2018;8(6):e021864. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021864.
20. Iiro Toppila. Possibilities of machine learning and artificial intelligence in RWE studies. *Future care Finland.* 2018;April 8. Available at: <https://futurecarefinland.fi/2018/04/possibilities-of-machine-learning-and-artificial-intelligence-in-rwe-studies/>.
21. Real World Evidence Solutions Market by Component (RWD, EMR, Claim, Patient Registry, Pharmacy, Service), Application (Oncology, CVD, Neuro, Infection, Regulatory), End User (Pharma, Biotech, Medical Devices, Payers, Healthcare) – Global Forecast to 2024. Meticulous Market Research Pvt. Ltd.; 2019. 166 p. Available at: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4755940/real-world-evidence-rwe-solutions-market-by>.
22. Evers M., Ghatak A., Suresh B., Westra A. et al. A vision for medical affairs in 2025. McKinsey & Company; 2019. Available at: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/a-vision-for-medical-affairs-in-2025>.
23. Paparrizos J., White R.W., Horvitz E. Screening for pancreatic adenocarcinoma using signals from web search logs: Feasibility study and results. *J Oncol Pract.* 2016;12(8):737-744. doi: 10.1200/JOP.2015.010504.
24. National Institutes of Health, Healthcare Systems Research Collaboratory, «About us», nihcollaboratory.org. Accessed September 15, 2016.
25. Stegenga H. Finding answers in the real world. 24 March 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/news/blog/finding-answers-in-the-real-world>.
26. Bezin J., Duong M., Lassalle R. et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *PDS.* 2017;26(8):954-962. doi: 10.1002/pds.4233.
27. Cavlan O., Chilukuri S., Evers M., Westra A. *Real-world evidence: From activity to impact in healthcare decision making.* McKinsey & Company; 2018. Available at: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/real-world-evidence-from-activity-to-impact-in-healthcare-decision-making>.
28. <https://www.oecd.org/health/ministerial/ministerial-statement-2017.pdf>.



Кроме того...

Отставки и назначения

Бывший руководитель Росздравнадзора Михаил Мурашко был назначен указом президента РФ от 21 января на пост министра здравоохранения РФ. Михаил Мурашко руководил Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения с 2012 г. Имеет высшую категорию по специальностям «Акушерство и гинекология», «Организация здравоохранения». ВРИО главы Росздравнадзора назначен доктор фарма-

цевтических наук Дмитрий Пархоменко. До этого с 2013 г. он занимал должность заместителя руководителя Росздравнадзора. Вероника Скворцова перешла с должности министра здравоохранения на должность руководителя Федерального медико-биологического агентства. 22 января глава федерального правительства Михаил Мишустин подписал соответствующее распоряжение. Ее предшественник Владимир Уйба, занимавший этот пост

с 2004 г., стал заместителем министра здравоохранения. Пост заместителя министра здравоохранения РФ по собственному желанию покинула Елена Бойко. В Минздраве она работала с 2014 г., на должность замминистра, курирующего построение цифрового контура в здравоохранении, была назначена в конце 2018-го. Росздравнадзор и ФМБА теперь напрямую подчиняются правительству РФ (раньше – Минздраву),

что усилит их независимость от профильного министерства, отмечают эксперты. Не только с просчетами в оптимизации и с провалом в госзакупках лекарственных средств связывают эксперты отставку В. Скворцовой с министерского поста, но и с теми компетенциями, которые она может привнести в деятельность ФМБА. Так, с ее приходом в эту структуру специалисты ожидают рост рынка биомедицинских технологий и их трансфера в здравоохранение.