

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, ПОЛУЧЕННЫЕ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ЧТО ЭТО И КАК ФОРМИРУЕМ

Е. В. Вербицкая [✉], А. С. Колбин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена актуальной теме использования данных реальной клинической практики (РКП) для получения доказательств эффективности и безопасности медицинских технологий. Авторы рассматривают преимущества и ограничения этого подхода по сравнению с традиционными рандомизированными клиническими испытаниями. Основные положения статьи: данные РКП дополняют результаты клинических испытаний и позволяют оценить эффективность препаратов в условиях повседневной практики. Описаны ключевые этапы проведения исследований на основе РКП: дизайн исследования, выбор и оценка качества источников данных, аналитические методы, обеспечение прозрачности и воспроизводимости. Представлены современные инструменты для планирования и проведения исследований РКП, такие как шаблон протокола HARPER, структурированный подход SPACE, инструмент оценки данных SPIFD. Обсуждаются особенности и ограничения данных РКП, включая их неструктурированность, пропуски, несогласованность. Подчеркивается важность соблюдения принципов прозрачности, целостности и минимизации систематических ошибок при работе с данными РКП. Отмечается растущее признание ценности доказательств РКП регуляторными органами и необходимость разработки стандартизированных подходов к их получению. В заключение авторы подчеркивают, что при правильном применении методологии исследования РКП могут предоставить ценную информацию для принятия решений в здравоохранении, дополняя традиционные клинические испытания.

Ключевые слова: доказательства реальной клинической практики, исследования реальной клинической практики, базы данных, электронные медицинские карты (ЭМК), дизайн исследований реальной клинической практики, достоверность, воспроизводимость

Вклад авторов: Е. В. Вербицкая, А. С. Колбин внесли равный вклад в подготовку статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Владимировна Вербицкая
ул. Льва Толстого, д. 6–8/1, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия; everbitskaya@internet.ru

Статья поступила: 02.11.2024 **Статья принята к печати:** 16.12.2024 **Опубликована онлайн:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.028

EVIDENCE OBTAINED DURING REAL WORLD DATA ANALYSIS: WHAT IT IS AND HOW WE FORM IT

Verbitskaya EV [✉], Kolbin AC

IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The article is devoted to the pressing issue of using real world data (RWD) to prove effectiveness and safety of medical technologies. The authors consider the advantages and limitations of this approach compared to traditional randomized clinical trials. According to the main provisions of the article, RWD complement the results of clinical trials and make it possible to evaluate the effectiveness of drugs in everyday practice. Key stages of conducting RWD-based research are described such as research design, selection and evaluation of data source quality, analytical methods, ensuring transparency and reproducibility. Modern tools for planning and conducting RWD research are presented, for example, the HARPER protocol template, structured SPACE approach, and SPIFD data assessment tool. The features and limitations of RWD are discussed, including their unstructured nature, omissions, and inconsistency. The importance of observing the principles of transparency, integrity, and minimizing systematic errors when working with RWD is emphasized. There is a growing recognition of RWD by regulatory authorities and a need to develop standardized approaches to obtain it. In conclusion, the authors emphasize that with proper application of the research methodology, RWD can provide valuable information for decision-making in healthcare, complementing traditional clinical trials.

Keywords: real world evidence, real world research, databases, electronic health records (EHR), real world research design, reliability, reproducibility

Author contribution: Verbitskaya EV and Kolbin AS made an equal contribution to the preparation of the article.

✉ **Correspondence shall be addressed:** Elena Vladimirovna Verbitskaya
L'va Tolstogo Str., 6–8/1, Saint Petersburg, 197022, Russia; everbitskaya@internet.ru

Received: 19.11.2024 **Accepted:** 16.12.2024 **Published online:** 31.12.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.028

Рандомизированные контролируемые клинические испытания (РКИ) считаются золотым стандартом для получения зарегистрированных доказательств безопасности и действенности лекарственных средств. Однако после регистрации жизненный цикл лекарственного препарата, безусловно, не заканчивается. Данные реальной клинической практики (real world data, RWD; РКП) дополняют и расширяют эти знания [1–3]. При принятии регулирующих решений все чаще учитываются доказательства реальной клинической практики (real world evidence, RWE). Доказательства реальной клинической практики — это клинические свидетельства об использовании, потенциальных выгодах или рисках применения

медицинских технологий, полученные в результате анализа данных реальной клинической практики [4]. Причины, по которым RWE активно набирают сторонников, заключается в том, что классические клинические исследования, особенно РКИ, имеют ряд существенных ограничений и недостатков.

1. Ограниченная внешняя валидность. РКИ часто проводятся в строго контролируемых условиях, которые могут не соответствовать реальной клинической практике, а тщательный отбор участников исследования по строгим критериям включения и невключения не отражает разнообразие реальных пациентов.
2. Недостаточная репрезентативность. Многие группы пациентов (например, пожилые, с сопутствующими

заболеваниями и т.д.) часто исключаются из РКИ, что ограничивает применимость результатов к более широким популяциям пациентов.

3. Ограниченная длительность наблюдения. РКИ обычно имеют относительно короткий период наблюдения, что затрудняет выявление долгосрочных эффектов и нежелательных явлений.
4. Высокая стоимость и сложность. Проведение РКИ требует значительных финансовых и временных затрат, а сложность дизайна и строгие протоколы могут затруднять набор участников и выполнение исследования.

Помимо перечисленного на доказательства, основанные на классических клинических исследованиях, могут оказывать существенное влияние этические проблемы, конфликт интересов и публикационное смещение.

В связи с этим в медицинском сообществе растет потребность в информации об эффективности лекарственных препаратов (ЛП) в условиях РКП. Этот подход позволяет оценить, насколько результаты, полученные в контролируемых условиях РКИ, соответствуют эффектам ЛП при его использовании в повседневной медицинской практике. Доказательства, полученные на основе РКП, могут использоваться:

- при разработке и регистрации лекарств;
- при изучении пострегистрационной безопасности и эффективности;
- при формировании клинических рекомендаций;
- в экономике здравоохранения, системе возмещения затрат и лекарственного обеспечения.

В то же время РКП дополняет, но не заменяет данные РКИ и особенно важны для оценки инновационных препаратов и при терапии редких заболеваний.

Таким образом, RWE предоставляют ценную информацию о применении медицинских технологий в условиях реальной клинической практики, что помогает принимать более обоснованные решения в здравоохранении.

За последние десять лет произошли существенные изменения в регулировании RWE. Так, есть существенные позитивные сдвиги в документах Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [5, 6].

Несмотря на растущее признание потенциала RWE, анализ, опубликованный в 2021 г., выявил существенный

пробел в этой области — отсутствие всеобъемлющих руководств по лучшим практикам проведения таких исследований [7]. Авторы этого анализа разработали набор критериев для оценки убедительности доказательств в рекомендациях и провели классификацию 41 опубликованного методологического руководства от различных организаций, включая регулирующие органы, агентства по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ) и профессиональные сообщества.

В условиях отсутствия единого стандартизированного руководства, исследователи, работающие с данными РКП, вынуждены опираться на разрозненный набор рекомендаций из различных источников. Эти источники включают регулирующие органы (например, FDA), агентства по ОТЗ Великобритании (такие как NICE (National Institute for Health and Care Excellence)), профессиональные организации (например, ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research)) и академические группы.

Для преодоления этой фрагментации предлагается рассмотреть возможность создания систематизированной структуры рекомендаций по RWE. Эта «организованная структура» должна охватывать все ключевые аспекты, необходимые для проведения высококачественных исследований RWE (рис. 1).

Такой подход мог бы обеспечить более согласованное и комплексное руководство для исследователей, работающих в области RWE, повышая тем самым качество и надежность получаемых результатов.

Блоки сосредоточены на том, что высококачественные RWE основаны на принципиальном научном процессе, включающем:

- строительный блок 1 «дизайн исследования», в который входят план исследования, соответствующий цели, и разработка протокола;
- строительный блок 2 «качество данных», подразумевающий общее качество источников РКП и идентификацию подходящих для цели источников;
- строительный блок 3 «аналитические методы», в который входят источники данных и выбор соответствующих аналитических методов;
- строительный блок 4 «прозрачность и воспроизводимость», где особое внимание уделяется прозрачности и воспроизводимости при разработке отчета об исследовании;
- строительный блок 5, являющийся завершающим этапом принципиального научного процесса



Рис. 1. Строительные блоки RWE (адапт. из [7])

в исследованиях РКП. Именно на этом этапе происходит формирование четкого понимания того, как лица, принимающие решения, будут оценивать качество полученных результатов. Данный этап, известный как «оценка окончательного отчета», играет ключевую роль в обеспечении практической применимости исследования [7];

- строительный блок 6. Основные компоненты процесса RWE поддерживаются двумя дополнительными элементами: «вариантами использования RWE» и «демонстрационными проектами». «Варианты использования RWE» определяют типы гипотез, релевантных для исследований RWE, такие как пострегистрационная оценка безопасности или расширение показаний к применению препаратов.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Планирование исследований на основе данных реальной клинической практики — это комплексный процесс, требующий тщательного подхода и учета множества факторов. Ключевым аспектом планирования RWE-исследований является определение целей и задач исследования. Четкое формулирование конкретных задач исследования, которые необходимо решить, основывается на том, какие именно доказательства вы хотите получить (эффективность, безопасность, экономическая целесообразность и т.д.).

На рис. 2 представлен оптимальный алгоритм построения дизайна исследования, основным исходным фактором которого является цель исследования. «Стратегические/научные соображения» исходят из цели исследования, и определяют, кто будет использовать информацию и каким образом. В зависимости от целей исследования необходимо будет собрать конкретную информацию о результатах, начиная с клинических и заканчивая отчетами пациентов и экономическими результатами. Категории результатов и инструменты, в свою очередь, влияют на потребности в сборе данных и, в конечном счете, на дизайн исследования.

«Операционные аспекты» вращаются вокруг доступности источников данных и общей осуществимости (какие данные доступны, что можно легко собрать и кто должен быть вовлечен) и степеней качества (какой уровень административного качества и достоверности данных ожидается заинтересованными сторонами исследования). В области RWE осуществимость исследования в значительной степени зависит от центральных и местных правил, этических и правовых требований и связанных с ними требований исследования к качеству.

С операционной точки зрения также существует иерархия или последовательность подходов, начиная с легкодоступных данных из существующих источников и заканчивая сложными, долгосрочными интервенционными или наблюдательными перспективными подходами к исследованию.

Если для достижения цели исследования и удовлетворения соответствующих потребностей в результатах доступны вторичные данные, такие как претензии или базы данных электронных медицинских карт (ЭМК), ретроспективное исследование базы данных, которое часто обеспечивает экономически эффективное и своевременное решение. В некоторой степени это также верно для первичного исследования, ретроспективного дизайна анализа медицинских карт. Однако ретроспективные подходы — основанные на базах данных или диаграммах — имеют ограничения в возможности последующего наблюдения или согласования, например, для отчетов о нежелательных явлениях в целях безопасности, а доступность информации о результатах, сообщаемых пациентами (Patient Reported Outcomes, PROs), обычно минимальна.

В 2022 г. NICE представил обобщенные аспекты проведения исследований по сбору данных из реальной клинической практики.

К 2022 г. разработано несколько шаблонов протокола для RWE, большинство из которых построено на принципах имитации «целевого исследования», а именно идеи о том, что вначале надо написать протокол для РКП, который бы отвечал на поставленный вопрос, а затем перевести его в протокол наблюдательного исследования



Рис. 2. Оптимальный алгоритм построения дизайна исследования

с учетом возможных смещений, которые появляются вследствие отсутствия рандомизации [8]. В 2023 г. был представлен согласованный шаблон протокола для повышения воспроизводимости исследований RWE (HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility, HARPER) [9, 10].

Шаблон HARPER помогает создать общее понимание предполагаемых научных решений посредством общей текстовой, табличной и визуальной структуры. Он содержит набор основных рекомендаций для четких и воспроизводимых протоколов исследования RWE и предназначен для использования в качестве основы на протяжении всего процесса исследования от разработки действительного протокола исследования до регистрации, внедрения и отчетности по результатам этого внедрения [1].

В 2019 г. в свою очередь предложен структурированный инструмент для проектирования пред- и пострегистрационных сравнительных исследований для получения достоверных и прозрачных реальных доказательств (SPACE) [11].

Начиная с четкого исследовательского вопроса и следуя целевому подходу к испытанию, SPACE обеспечивает пошаговый процесс для определения элементов дизайна исследования RW и минимальных критериев для проблем осуществимости и достоверности данных, а также для документирования решений о дизайне исследования, включая запланированный анализ. При этом SPACE поддерживает первые шаги в дизайне исследования, необходимые для определения данных или составления протокольных документов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОДХОДЯЩИХ ИСТОЧНИКОВ, КАЧЕСТВО ИСТОЧНИКОВ RWD И ВЫБОР СООТВЕТСТВУЮЩИХ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Сбор и обработка данных являются ключевыми этапами в исследовании, направленном на формирование доказательств на основе реальной клинической практики. Эти процессы требуют тщательного планирования и организации, чтобы обеспечить достоверность и репрезентативность получаемых данных.

Первым шагом в сборе данных является определение источников информации. В контексте реальной клинической практики такими источниками могут быть электронные медицинские карты, регистры пациентов, базы данных медицинских учреждений, а также результаты клинических испытаний и наблюдательных исследований. Важно учитывать, что данные должны быть собраны из различных источников, чтобы обеспечить их разнообразие и полноту. Это позволяет избежать систематических ошибок и повысить достоверность выводов.

Доверие к исследованиям РКП. Данные из реальной клинической практики часто разнородны и требуют тщательной подготовки перед анализом. Кроме того, для использования в некоторых целях, например для расчета сравнительных эффектов, методы анализа требуют усовершенствования. При использовании уже собранных данных исследователи могут получить доступ к данным до составления итогового плана статистического анализа. Подготовка данных и аналитические решения могут оказать существенное влияние на итоговые результаты расчетов. Таким образом, необходимо устранить факторы, способные повлиять на целостность

и достоверность полученных доказательств (например, при слепом прочесывании данных или избирательном подходе).

Данные реальной клинической практики существенно отличаются от данных, полученных в ходе клинических исследований. Эти различия играют ключевую роль в планировании исследований и напрямую влияют на качество и достоверность RWE.

Основные характеристики РКП. Первичное назначение данных РКП изначально не предназначены для научных целей, а собираются для поддержки функционирования системы здравоохранения. Это приводит к следующим последствиям: недостаточная упорядоченность данных и возможное отсутствие важной информации (например, детали показаний к применению препарата или ключевые характеристики пациентов в электронных медицинских картах) [12].

Структура данных. РКП можно разделить на две категории:

- структурированные данные: готовы к анализу без предварительной обработки;
- неструктурированные данные: требуют выявления структуры и кодирования информации. Эти данные могут обрабатываться вручную или с применением технологий анализа больших данных и искусственного интеллекта.

В некоторых случаях одна и та же информация может быть представлена как в структурированном, так и в неструктурированном виде.

Пропущенные данные. Проблема отсутствующих данных (missing data) является характерной особенностью РКП и требует особого внимания при анализе. Понимание этих особенностей РКП критически важно для: правильного планирования исследований, обеспечения качества и достоверности получаемых доказательств и корректной интерпретации результатов анализа. Учет этих факторов позволяет исследователям разрабатывать более эффективные стратегии работы с РКП и повышать ценность получаемых на их основе доказательств для принятия клинических и управленческих решений в здравоохранении.

Несогласованность данных. Несмотря на наличие внешнего контроля (проверки ЛПУ страховыми компаниями, регуляторный надзор, плановые проверки лабораторий), проблема несогласованности данных остается актуальной. Это касается как противоречий между различными источниками, так и внутри одного источника, особенно ЭМК.

Ключевые аспекты:

- внешний контроль не заменяет процесс валидации данных;
- необходимость выявления противоречий (например, наличие диагноза при отсутствии терапии или изменений в лабораторных показателях).

Принцип невмешательства. Важно минимизировать вмешательство в процесс создания РКП, чтобы избежать искажений.

Рекомендуемые подходы: внедрение проверок на полноту и качество данных в исходных системах ввода, использование валидационных проверок при извлечении данных, прозрачное документирование всех вносимых изменений и вариабельность качества данных.

Качество РКП существенно варьирует в зависимости от источника и может быть нестабильным даже внутри одного источника. Факторами, оказывающими влияние,

являются различия в заполнении необязательных полей разными сотрудниками.

Рекомендации по работе с РКП:

- четко определять перспективы и объем получаемых RWE на основе имеющихся РКП;
- тщательно оценивать соответствие РКП задачам исследования;
- понимать процесс создания конкретного источника данных: кто вводит информацию, в каких условиях, на основании каких данных и с какой целью;
- учитывать специфику различных источников (например, большое количество неструктурированных элементов и субъективных оценок в ЭМК);
- использовать специализированные руководства по выбору баз РКП для различных типов исследований.

Таким образом, работа с РКП требует комплексного подхода, учитывающего их особенности и ограничения, для получения надежных и валидных результатов исследований [12].

В 2021 г. FDA опубликовали как расширение SPACE руководство по оценке соответствия источников данных целевому назначению (англ. Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data SPIFD) [11, 13], которое представляет собой пошаговый процесс проведения и документирования результатов систематической оценки осуществимости данных для обеспечения пригодности данных для интересующего исследовательского вопроса. При совместном использовании SPACE и SPIFD облегчаются обоснованный и прозрачный дизайн исследования, запланированный анализ и выбор данных для соответствия стандартам принятия решений регулирующими органами.

ПРОЗРАЧНОСТЬ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Завершающим этапом принципиального научного процесса в исследованиях РКП является формирование четкого понимания того, как лица, принимающие решения, будут оценивать качество полученных результатов. Этот этап, известный как «оценка окончательного отчета», играет ключевую роль в обеспечении практической применимости исследования [7].

По сравнению с клиническими испытаниями и неэкспериментальными исследованиями, которые проспективно собирают данные, исследования, использующие рутинно собираемые электронные медицинские данные, имеют большую вариабельность в дизайне и вариантах анализа.

Существующие руководства и контрольные списки имеют сильный консенсус относительно того, какие основные элементы важно сообщать, но они могут приводить к двусмысленности, предположениям и неправильной интерпретации при планировании и реализации исследований RWE.

Все большее число заинтересованных сторон переходит к рутинной регистрации исследований РКП с полностью определенными протоколами реализации исследований для поддержки регуляторных решений и решений о возмещении затрат.

Для повышения прозрачности и воспроизводимости результатов S. Wang с соавт. (2021) разработали

структурированный шаблон STaRT-RWE (Structured template and reporting tool for real world evidence) [14].

STaRT-RWE предназначен для использования в качестве дидактического инструмента для разработки и проведения качественных исследований RWE, установления четких ожиданий для коммуникации методов RWE, снижения неправильной интерпретации недостаточно конкретных описаний, возможности для рецензентов быстро находить ключевую информацию и облегчения воспроизводимости, оценки валидности и синтеза доказательств.

Шаблон был одобрен Международным обществом фармакоэпидемиологии (ISPE) и Инициативой по прозрачности, возглавляемой Международным обществом фармакоэкономики и исследований результатов в партнерстве с ISPE, Центром политики здравоохранения Duke Margolis и Национальным фармацевтическим советом.

Преимущества использования STaRT-RWE:

- улучшение междисциплинарного взаимодействия;
- повышение качества работы с данными из множества источников;
- оптимизация совместной разработки и проведения исследований RWE;
- более четкое документирование критически важных деталей исследования;
- повышение эффективности коммуникации между исследовательскими группами;
- улучшение процесса принятия решений на основе результатов исследований.

Регуляторные органы и другие лица, принимающие решения, призывают исследователей использовать согласованные профессиональным сообществом стандарты при проведении и отчетности об исследованиях RWE. Это необходимо для получения своевременных высококачественных доказательств и создания основы для оценки и разграничения тщательно спланированных исследований от исследований с проблемами валидности.

Таким образом, применение структурированного подхода, такого как STaRT-RWE, может значительно повысить качество и достоверность исследований реальной клинической практики, способствуя более эффективному использованию их результатов в процессе принятия решений в здравоохранении.

Соблюдение основных научных процессов повышает доверие к результатам исследований, что может расширить спектр применения RWE.

При проведении исследований с использованием данных РКП необходимо придерживаться следующих ключевых принципов:

- использование актуальных данных надлежащего качества и установленного происхождения;
- обеспечение прозрачности и целостности на всех этапах исследования — от планирования до составления отчетности;
- применение аналитических методов, минимизирующих риск систематических ошибок.

Соблюдение этих принципов способствует повышению надежности и достоверности результатов исследований RWE, что в свою очередь увеличивает их ценность для принятия решений в области здравоохранения.

Литература

1. Колбин А. С. и др. Исследования реальной клинической практики. М.: Издательство ОКИ: Буки Вед, 2020. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://izdat-ok.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki> (дата обращения 10.05.2022).
2. Eskola SM, Leufkens HG M, Bate A, De Bruin ML, and Gardarsdottir H, Use of Real-World Data and Evidence in Drug Development of Medicinal Products Centrally Authorized in Europe in 2018–2019. *Clin Pharmacol Ther.* Jan. 2022; 111(1): 310–320. DOI: 10.1002/CPT.2462.
3. Rudnicki M. Use of Real World Data (RWD) to generate Real World Evidence (RWE) in gynecologic surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2021; 100(12): 2133–2134. DOI: 10.1111/aogs.14292.
4. Евразийский экономический союз. Об общих подходах к развитию регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза в части сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики. Рекомендация Совета Евразийской экономической комиссии от 18.10.2024. 2024; 1(1) Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=488573&dst=100001#lv8sBTUQZwxAADEo> (дата обращения 04.11.2024).
5. US Food & Drug Administration. Advancing Real-World Evidence Program. Available from URL: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/advancing-real-world-evidence-program>. (accessed 04.11. 2024).
6. Prilla S, et al. Real-World Evidence to Support EU Regulatory Decision Making—Results from a Pilot of Regulatory Use Cases. *Clin Pharmacol Ther.* Nov. 2024; 116(5). DOI: 10.1002/CPT.3355.
7. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vititoe S, and Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res.* Jun. 2021;10(9): 711–731. DOI: 10.2217/CER-2020-0228
8. Hernán MA, Wang W, and Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference from Observational Data. *JAMA.* Dec. 2022; 328(24): 2446–2447 DOI: 10.1001/jama.2022.21383.
9. Мухина С. М., Баранова М. И., Балькина Ю. Е. HARPER — шаблон протокола по исследованиям реальной клинической практики для оценки эффективности лечения. Реальная клиническая практика данные и доказательства. *Dec.* 2022; 2(4): 17–25. DOI: 10.37489/2782-3784-MYRWD-23.
10. Wang SV, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: a good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jan. 2023; 32(1): 44–55. DOI: 10.1002/PDS.5507.
11. Gatto NM, Vititoe SE, Rubinstein E, Reynolds RF and Campbell UB. A Structured Process to Identify Fit-for-Purpose Study Design and Data to Generate Valid and Transparent Real-World Evidence for Regulatory Uses. *Clin Pharmacol Ther.* Jun. 2023; 113(6): 1235–1239. DOI: 10.1002/cpt.2883.
12. Солодовников А. Г., Сорокина Е. Ю., Гольдина Т. А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020; 41(3): 9. DOI: 10.17116/medtech2020410319.
13. Gatto NM et al. The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data: A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin Pharmacol Ther.* Jan 2022; 111(1): 122–134 DOI: 10.1002/CPT.2466.
14. Wang SV, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ.* Jan. 2021;372 s. DOI: 10.1136/BMJ.M4856.

References

1. Kolbin AS, et al. Issledovaniya, predstavlyayushchiye klinicheskuyu praktiku. M.: Izdatel'stvo OKI: Buki Ved, 2020. Available from URL: <https://izdat-ok.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki> (accessed 10.05.2022). Russian.
2. Eskola SM, Leufkens HG M, Bate A, De Bruin ML, and Gardarsdottir H, Use of Real-World Data and Evidence in Drug Development of Medicinal Products Centrally Authorized in Europe in 2018–2019. *Clin. Pharmacol. Ther.* Jan. 2022; 111(1): 310–320. DOI: 10.1002/CPT.2462.
3. Rudnicki M. Use of Real World Data (RWD) to generate Real World Evidence (RWE) in gynecologic surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2021; 100(12): 2133–2134. DOI: 10.1111/aogs.14292.
4. Yevraziyskiy ekonomicheskiy soyuz. Ob obshchikh podkhodakh k razvitiyu regulirovaniya obrashcheniya lekarstvennykh sredstv v ramkakh Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza v chasti sбора, analiza i ispol'zovaniya dannykh real'noy klinicheskoy praktiki. Rekomendatsiya Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 18.10.2024. 2024; 1(1) Available from URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=488573&dst=100001#lv8sBTUQZwxAADEo> (accessed 04.11.2024). Russian.
5. US Food & Drug Administration. Advancing Real-World Evidence Program. Available from URL: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/advancing-real-world-evidence-program> (accessed 04.11. 2024).
6. Prilla S, et al. Real-World Evidence to Support EU Regulatory Decision Making—Results from a Pilot of Regulatory Use Cases. *Clin Pharmacol Ther.* Nov. 2024; 116(5). DOI: 10.1002/CPT.3355.
7. Jaksa A, Wu J, Jónsson P, Eichler HG, Vititoe S, and Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res.* Jun. 2021; 10(9): 711–731. DOI: 10.2217/CER-2020-0228
8. Hernán MA, Wang W, and Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference from Observational Data. *JAMA.* Dec. 2022; 328(24): 2446–2447 DOI: 10.1001/jama.2022.21383.
9. Mukhina SM, Baranova MI, Balykina YuYe. HARPER — shablon protokola po issledovaniyam real'noy klinicheskoy praktiki dlya otsenki effektivnosti lecheniya. Real'naya klinicheskaya praktika dannye i dokazatel'stva. *Dec.* 2022; 2(4): 17–25. DOI: 10.37489/2782-3784-MYRWD-23 Russian.
10. Wang SV, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jan. 2023; 32(1): 44–55. DOI: 10.1002/PDS.5507.
11. Gatto NM, Vititoe SE, Rubinstein E, Reynolds RF and Campbell UB. A Structured Process to Identify Fit-for-Purpose Study Design and Data to Generate Valid and Transparent Real-World Evidence for Regulatory Uses. *Clin Pharmacol Ther.* Jun. 2023; 113(6): 1235–1239. DOI: 10.1002/cpt.2883.
12. Solodovnikov AG, Sorokina YeYu., Gol'dina TA. Danyye rutinnoy praktiki (real-world data): ot planirovaniya k analizu. Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor. 2020; 41(3): 9. DOI: 10.17116/medtech2020410319 Russian.
13. Gatto NM, et al. The Structured Process to Identify Fit-For-Purpose Data: A Data Feasibility Assessment Framework. *Clin Pharmacol Ther.* Jan 2022; 111(1): 122–134 DOI: 10.1002/CPT.2466.
14. Wang SV, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ.* Jan. 2021; 372 s. DOI: 10.1136/BMJ.M4856.