

# Роль данных реальной клинической практики в современном здравоохранении

Е.А. Новодережкина, С.К. Зырянов

Российский университет дружбы народов;

Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новодережкина Евгения Алексеевна – соискатель, кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов. Тел.: +7 (916) 219-41-15. E-mail: [evgeniyanovoderezhkina@gmail.com](mailto:evgeniyanovoderezhkina@gmail.com). ORCID: 0000-0002-7657-5973

Зырянов Сергей Кенсаринovich – заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (495) 433-27-94. E-mail: [zyryanov-sk@rudn.ru](mailto:zyryanov-sk@rudn.ru). ORCID: 0000-0002-6348-6867

## РЕЗЮМЕ

Определено место реальной клинической практики (РКП) в доказательной медицине и ее роль в современном здравоохранении на примере псориаза на основании работ, опубликованных в 2010–2020 гг. в базах данных MedLine, PubMed, CochraneLibrary. Рассмотрены преимущества и недостатки исследований РКП и рандомизированных клинических исследований (РКИ). Отмечено, что данные обоих типов исследований могут дополнять друг друга. В обозримом будущем РКИ останутся необходимыми для первоначального одобрения лекарств и методов лечения, которые должны быть первоначально продемонстрированы как эффективные в основной целевой группе и для основного показания в РКИ, прежде чем они могут быть введены в РКП. Исследования данных РКП позволят более эффективно идентифицировать нерешенные медицинские потребности и молекулярные мишени для дальнейшей разработки терапевтических подходов, регистрировать лекарственные препараты, а также расширять их спектр показания. По мере исправления недостатков в структуре исследований РКП важность этого метода будет расти в клинической, нормативной и экономической сферах здравоохранения.

**Ключевые слова:** реальная клиническая практика (РКП), рандомизированные клинические исследования (РКИ), псориаз.

**Для цитирования:** Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Роль данных реальной клинической практики в современном здравоохранении. Фармация, 2021; 70 (3): 5–10. <https://doi.org/10/29296/25419218-2021-03-01>

## THE ROLE OF REAL CLINICAL PRACTICE DATA IN MODERN HEALTHCARE

E.A. Novoderezhkina, S.K. Zyryanov

Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Novoderezhkina Evgenia Alekseevna – external doctoral candidate, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia. Tel.: +7 (916) 219-41-15. E-mail: [evgeniyanovoderezhkina@gmail.com](mailto:evgeniyanovoderezhkina@gmail.com). ORCID: 0000-0002-7657-5973

Zyryanov Sergey Kensarinovich – Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (495) 433-27-94. E-mail: [zyryanov-sk@rudn.ru](mailto:zyryanov-sk@rudn.ru). ORCID: 0000-0002-6348-6867

## SUMMARY

The paper defines the place of real world evidence (RWE) in evidence-based medicine and its role in modern healthcare by the example of psoriasis on the basis of the works published in the MedLine, PubMed, and Cochrane Library databases in 2010–2020. It considers the advantages and disadvantages of RWE studies and randomized clinical trials (RCTs). It is noted that the data of both types of studies can complement each other. In the foreseeable future, RCTs will remain necessary for the initial approval of drugs and treatments that must be initially demonstrated to be effective in the primary target group and for the primary indication in the RCTs before they can be introduced into the RWE. RWE studies will be able to more effectively identify the unresolved medical needs and molecular targets for further elaboration of therapeutic approaches, to register drugs, and to expand their range of indications. As the drawbacks in the structure of RWE studies are corrected, the importance of this method will grow in the clinical, regulatory, and economic areas of healthcare.

**Key words:** real world evidence (RWE), randomized clinical trials (RCTs), psoriasis.

**For reference:** Novoderezhkina E.A., Zyryanov S.K. The role of real clinical practice data in modern healthcare. Farmatsiya, 2021; 70 (3): 5–10. <https://doi.org/10/29296/25419218-2021-03-01>

## Введение

По мере того, как современная система здравоохранения продолжает внедрять инновации, остается неиспользованным потенциал новых и растущих источников данных. Регулярный сбор и анализ данных в условиях реальной клинической практики (РКП) позволяет получать информацию, более репрезентативную для условий и популяций пациентов, чем та, которая содержится в традиционных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Эти данные могут устранить ряд пробелов доказательной медицины, связанных с эффективностью, безопасностью лечения пациентов в реальных условиях. Одной из тенденций как мирового, так и российского здравоохранения является развитие исследований «реальной клинической практики» (РКП).

Термины «данные РКП» (real-world data, RWD) и «доказательства, полученные в условиях РКП» (real-world evidence, RWE) часто используются как синонимы, однако они имеют разные значения. RWD относятся к данным, которые регулярно собираются и имеют отношение к состоянию здоровья пациента и(или) оказанию помощи (электронные медицинские карты, данные о страховых выплатах, данные о состоянии здоровья пациентов, социально-экономические, экологические, геномные и другие новые типы данных). Система получения доказательств в условиях РКП (RWE) – это доказательства, полученные с помощью РКП с применением исследовательских методов. RWE может быть дополнительно определено как клиническое свидетельство использования и потенциальных преимуществ или рисков медицинского продукта, полученное в результате анализа РКП.

RWD и RWE могут быть использованы для характеристики состояния здоровья пациентов, оценки эпидемиологических параметров, особенностей течения заболевания, паттернов диагностики и терапии, измерения эффективности и/или безопасности лечения в реальных условиях, оценки влияния заболевания на качество жизни, экономической нагрузки на пациента и систему здравоохранения, для которой данные, полученные в традиционных РКИ не всегда достаточно. Кроме того, в течение последних десятилетий все более сложные процессы регистрации лекарственных препаратов потребовали согласованных усилий по адаптации, ускорению и снижению затрат на принятие регуляторных решений. Управлением по

надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) [1–4] и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) [5–7] предпринимают определенные шаги в создании руководств для использования данных и доказательств РКП в регуляторных целях [4, 8, 9], а также ведется активная работа в разработке новых, комбинированных подходов к использованию данных РКП. Например, в моделировании потенциальных результатов долгосрочных РКИ с использованием данных РКП, использованию в качестве группы сравнения когорты пациентов, наблюдающихся в условиях РКП, а также планирование рандомизированных исследований на базах данных, собираемые в регистрах (randomisedregistry basedclinicaltrial, RRCT) [10–18]. В масштабах Европейского Союза в настоящий момент разрабатывается инициатива Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN). Созданная платформа будет служить нескольким целям: мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, упрощение регистрации новых лекарственных препаратов и расширение спектра показаний, а также выявление неудовлетворенных медицинских потребностей и направление новых исследований и разработок [19]. При этом похожие платформы уже существуют, например, в США и Канаде [20].

Данные РКП являются наиболее быстро развивающейся областью здравоохранения, имеющей индивидуальные особенности эволюции и подходов к анализу и интерпретации данных в каждой терапевтической области и системе здравоохранения [18]. Псориаз, как системное хроническое иммуопосредованное заболевание, оказывающее влияние на все сферы жизни пациентов, отличается широким спектром данных и доказательств РКП, полученных в результате как проспективных исследований, так и ретроспективных анализов уже имеющихся баз данных.

Целью настоящего исследования является определение роли данных и доказательств РКП в современном здравоохранении на примере псориаза.

## Материал и методы

В базах данных MedLine, PubMed, Cochrane Library, по ключевым словам, был проведен поиск среди работ, опубликованных в период с января 2010 г. по октябрь 2020 г.

## Результаты и обсуждение

С 1990-х годов доказательная медицина является одной из определяющих характеристик политики и практики здравоохранения. Доказательная база для принятия клинических решений построена на критической оценке соответствующей литературы и оценке силы научных доказательств (уровня достоверности и уровня убедительности) [17]. При этом руководства по клинической практике стали краеугольным камнем внедрения доказательной медицины в практику.

При выявлении доказательств для разработки и адаптации руководств предпочтение отдается данным РКИ, а также систематическим обзорам и метаанализам РКИ [18]. РКИ дают ценную информацию об эффективности (efficacy) и безопасности лекарственных препаратов и других методов лечения. Тем не менее из-за строгих критериев включения/исключения, четкого мониторинга, как правило, контроля приверженности терапии, ограниченного времени наблюдения, результаты, полученные в РКИ, не всегда могут быть экстраполированы на всю популяцию пациентов с определенным заболеванием, а также не всегда могут быть воспроизведены во всех локальных условиях в силу особенностей организации систем здравоохранения.

К примеру, V. Sharma [9] указывает на то, что эффективность лечения (системная терапия и фототерапия) псориаза в клинической практике может быть значительно ниже, чем в РКИ. Вероятно, это связано с тем, что дозы и приверженность терапии в РКИ отличались от рекомендованных/назначенных. Таким образом, данные и доказательства РКИ являются источниками новых критериев, подчеркивающих критическую важность оценки эффективности (effectiveness) лекарственных препаратов и имплементации результатов РКИ в условия реальной практики [11]. Например, данные T. Yndigegn [10] подтвердили более низкую переносимость апремиласта в условиях РКИ, чем показано в РКИ в когорте пациентов с псориатическим артритом [4]. B. Davis, J. Morgan, S. Shah отмечают [6], что при использовании метотрексата 18% всех пациентов достигли ответа PASI 75 через 12 нед терапии, и лишь 6% достигли PASI (полная ремиссия), что гораздо меньше, чем уровень ответа на терапию, который был показан в РКИ [1–3].

Итак, несмотря на то, что РКИ часто считают «золотым стандартом» доказательств [7], для оценки эффективности вмешательства данные иссле-

дования имеют, как минимум 6 недостатков для принятия решений: отсутствие некоторых групп пациентов (пожилые пациенты, пациенты с определенными коморбидностями или сопутствующей терапией); высокую стоимость; как правило, длительный период планирования, проведения; критерии включения, не всегда удовлетворяющие интересам клинической практики; сравнение только с плацебо или несколькими альтернативными методами лечения; эффект испытания, который может чрезмерно завышать измеряемую пользу лечения [8].

Более того, основное состояние пациента может повлиять на результаты РКИ способом, который может быть трудно учесть в процессе рандомизации [9]. Например, несколько многоцентровых РКИ подтвердили многообещающую эффективность секукинумаба в качестве лечения для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени [16, 17]. Предыдущие опорные исследования показали, что 67,0–71,6 и 77,1–91% пациентов достигли ответа PASI 75 (площадь и индекс тяжести псориаза) за 12 нед в группах лечения секукинумабом соответственно 150 и 300 мг [18]. Ответ PASI 90 на 12 нед был достигнут у 39,1–41,9% пациентов в группе секукинумаба 150 мг и у 54,2–73% пациентов в группе 300 мг [15, 20]. Субанализ данных тайваньских пациентов в глобальном клиническом исследовании III фазы ERASURE также показал, что пропорции достижения PASI 75 на 12 нед составляли 87,5% для секукинумаба 300 мг и 70% – для секукинумаба 150 мг [3]. Недавние исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности секукинумаба в условиях РКИ, показали, что ответ PASI 75 на 12 нед наблюдался у 80% пациентов, получавших секукинумаб, а 92,1% имели ответ PASI 75 на 52 нед [5]. Исследование K. Panayidou [6] показало, что около 64 и 28% пациентов достигли ответа PASI 75 и 90 после 12 нед лечения секукинумабом соответственно, что было ниже, чем в предыдущих исследованиях [11]. Более низкая частота ответа на секукинумаб в реальной практике, чем в клинических испытаниях, могла быть связана с более высокой долей пациентов, которые ранее уже получали биологические препараты (75% против 11,6–29,8%) или у которых наблюдалась неэффективность терапии биологическими препаратами в анамнезе (65% против 2,8–10,7%) [7]. В 2020 г. под руководством H.G. Eichler и соавт. был проведен метаанализ 43 исследований РКИ секукинумаба, в котором для нивелирования гетерогенности включенных ис-

следований применяли модель случайных эффектов, в результате достижение PASI 90 через 3, 6 и 12 мес терапии составило 50, 53 и 60%, а PASI 100 – 36, 46 и 51% соответственно [8]. Иксекизумаб (антагонист ИЛ-17А) также многократно доказал свою эффективность в условиях РКП в исследованиях с различными типами дизайнов, а анализ базы IBM Watson Health Market Scan® показал сравнительные преимущества относительно ингибиторов TNF $\alpha$  [1, 2]. Помимо этого, существует множество данных по эффективности в РКП препаратов, мишенью которых является TNF $\alpha$  и их биосимиляров [4].

Опубликовано большое количество сравнительных исследований лечения псориаза в условиях РКП, например, ретроспективные исследования сравнения секукинумаба и устекинумаба [5] иксекизумаба и устекинумаба [6], проспективное когортное исследование на базе регистра для сравнения вероятности сохранения терапии адалимумабом, устекинумабом и секукинумабом [7].

Кроме того, планирование исследования в условиях РКП позволяет наблюдать за пациентами в течение достаточно продолжительного периода времени [8] и оценивать параметры, связанные с качеством жизни, удовлетворенностью терапии, влиянием на продуктивность и работоспособность. Например, одним из таких исследований являлось многоцентровое ретроспективное когортное исследование электронных медицинских карт 82 621 взрослого пациента с псориазом [9], которые посещали дерматологические клиники в США с 1 сентября 2014 г. по 1 сентября 2015 г. Оценка эффективности лечения была исследована на 2200 пациентах. Доля пациентов, которые ответили «полностью согласны» на вопрос об эффективности лечения, была наиболее высокой для биопрепаратов (73%), а также среди наиболее приверженных терапии больных (55%). У пациентов, которые получали системную монотерапию, реже осуществлялась смена терапии по сравнению с пациентами, которые получали комбинированную терапию. Потеря эффективности терапии, а также побочные эффекты были наиболее частыми причинами прекращения приема биопрепаратов. Выявлено, что среди 28 754 пациентов с псориазом более высокая тяжесть заболевания ассоциирована с повышенным использованием ресурсов здравоохранения. Необходимо отметить, что при сравнении групп лечения (n=10 454), использование ресурсов здравоохранения было наиболее высоким в случае фототерапии.

В Чехии получены интересные данные о паттернах терапии псориаза, которые присущи странам Восточной Европы: в среднем до получения биологической терапии пациент с псориазом получает около 5 различных препаратов в течение более чем 3 лет, всего около 1,5% пациентов с псориазом получают биологическую терапию [6]. S. James, S.V. Rao, C.B. Granger [11] отмечают, что данные РКП являются важным компонентом в оценке взглядов пациента на местную терапию псориаза. РКИ могут определить профиль эффективности и безопасности препарата, а данные РКП предоставляют важную информацию о приемлемости и приверженности пациента лечению.

Стоимость исследований РКП намного меньше, чем РКИ (особенно при сравнении долгосрочных РКИ и РКП), а ретроспективные исследования РКП или инновационные типы перспективных рандомизированных исследований на базах данных, собранных в регистрах, не представляют трудностей с набором участников – соответствующие субъекты уже есть в базе данных [2].

Duke-Margolis [3] отмечали необходимость дополнения данных по безопасности биопрепаратов для лечения псориаза, собранных в РКИ, анализами накопленной РКП. В связи с этим авторы оценили и сравнили частоту нежелательных явлений (НЯ), приводящих к отмене биопрепаратов (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и устекинумаб) при лечении псориаза. По данным многоцентрового ретроспективного анализа выявлено, что биологические агенты для лечения псориаза могут считаться как относительно безопасные; НЯ, связанные с отменой, встречались в 4% всех назначенных биологических методов лечения. При этом авторы заявили, что реальные пациенты не сталкиваются с большим количеством НЯ с биологическими препаратами, чем пациенты в клинических испытаниях.

Таким образом, становится все более очевидно, что для сокращения разрыва между результатами исследований и реальной практикой необходимо использовать более широкую доказательную базу, более широкий спектр подходов к планированию, проведению исследований, а также набор инновационных подходов к оценке потребностей пациентов и системы здравоохранения для дальнейшей успешной имплементации полученных результатов РКИ [5].

Доказательства и данные РКП предоставляют другой, комплементарный к РКИ, тип информации. Исследования РКП могут быть направлены

на изучение общих паттернов терапии, эпидемиологии заболевания, эффективности и безопасности конкретных терапевтических подходов и их сравнения, принимая во внимание не только «твердые» и суррогатные конечные точки, но также и влияние заболевания и соответствующей терапии на качество жизни, оценку экономического бремени заболевания, включая непрямую нагрузку на пациента, работодателя и систему здравоохранения в целом.

Как и любой тип научных исследований, исследования РКИ имеет ряд недостатков. В исследованиях РКИ систематические ошибки могут быть вызваны нераспознанными искажающими факторами (bias). Например, скрытые факторы, влияющие на выбор терапии врачом и пациентов, могут повлиять на результаты лечения. В реальной практике сложно избежать ошибки выбора, что означает, что врачи имеют тенденцию назначать более эффективные методы лечения пациентам, которым они, скорее всего, принесут пользу. Кроме того, пациенты, которые придерживаются прописанного лечения, могут с большей вероятностью придерживаться здорового образа жизни (ошибка приверженности), что может привести к ложному выводу о том, что вмешательство является единственной причиной улучшения результата лечения [4].

В некоторых данных РКИ может быть несбалансированность факторов риска у пациентов, в силу отсутствия рандомизации для нивелирования различий между анализируемыми группами. Так, потенциально значимые факторы и сопутствующие заболевания (например, ожирение, малоподвижный образ жизни, употребление алкоголя или наркотиков), а также некоторые показатели (например, изменение симптомов) и получаемая терапия могут не отражаться в электронных медицинских картах.

Помимо этого, приверженность к изучаемому методу лечения артериальной гипертензии должна быть высокой в РКИ, оценивающих эффективность (efficacy), т.е. в идеальных условиях, тогда как в реальности соблюдение режима лечения может быть низким, а результаты – менее благоприятными.

Предвзятость в отчетности может возникнуть, если некоторые результаты или наборы данных в медицинской карте выборочно раскрываются или скрываются. В то время как исследование РКИ может дать информацию об общей эффективности лечения, будет сложно определить конкретные причинно-следственные связи, компоненты или ошибки, которые

объясняют его эффективность. Наборы данных РКИ, анализируемые исследователями после того, как они были созданы клиницистами, уязвимы для систематических пропусков или неправильной классификации. Что касается электронных медицинских карт, то вековые тенденции в критериях кодирования и политике возмещения расходов в больницах могут повлиять на регистрацию данных [6].

Также существует риск, что исследователи могут многократно анализировать данные/базы РКИ с помощью различных моделей, пока не будет определен желаемый результат. Следовательно, доступ к массивам данных, а также отсутствие четкого регламента учета и регистрации каждого неинтервенционного исследования [16], включая ретроспективные анализы имеющихся данных, вторичные анализы, создает дополнительные возможности для манипуляции с помощью повторных анализов с неразглашением отрицательных или непоказательных результатов [17]. Это создает парадокс доступности информации, являющийся аналогом «ошибки выжившего», которая также может встречаться в некоторых терапевтических областях и системах здравоохранения при анализе массивов данных РКИ.

Обмен данными между различными медицинскими организациями может быть ограничен в силу законов о конфиденциальности, которые могут ограничивать возможность обобщения набора данных для пациентов из одной медицинской организации. В настоящее время отсутствуют общепринятые стандарты разработки, проведения, анализа и отчетности об испытаниях РКИ, что усложняет процесс адаптации и включения РКИ в стандартные регуляторных процессы [18].

В силу перечисленных ограничений, данные и доказательства РКИ в настоящий момент играют роль «гипотезогенерирующей» основы, требующей дальнейших исследований, либо роль доказательства трансляции и имплементации результатов РКИ в условия РКИ. Можно говорить о том, что РКИ будет все больше дополнять РКИ, но не заменять их. Также маловероятно, что исследования РКИ могут заменить исследования фазы I–III для большинства методов лечения. Однако регуляторные органы большинства стран мира в настоящий момент работают как над разработкой подходов для создания валидных баз для сбора данных РКИ, так и над совершенствованием и внедрением руководств по использованию данных РКИ в целях регистрации

по ускоренным путям, одобрения дополнительных показаний, а также в целях реимбурсации [9, 10–13].

Учитывая преимущества и недостатки как РКИ, так и исследований РКП, вполне вероятно, что два типа подходов в комбинации обладают таким потенциалом доказательств, которые ни один из них по отдельности не может предоставить.

### Заключение

РКП становится все более важной концепцией (а в некоторых случаях и ключевой) для определения эффективности лекарственных препаратов из-за экспоненциального увеличения электронных данных, больших данных, доступных исследователям, и все более совершенных аналитических инструментов. Исследования данных РКП позволят более эффективно идентифицировать нерешенные медицинские потребности и молекулярные мишени для дальнейшей разработки терапевтических подходов, регистрировать лекарственные препараты, а также расширять их спектр показания. Большая часть типов исследований РКП, как правило, направленных на вторичный анализ имеющихся данных, дешевле, чем РКИ, что делает их экономически более эффективными для некоторых целей как для индустрии, так и для системы здравоохранения, однако для таких типов исследований необходимо наличие зрелой инфраструктуры (электронные медицинские записи, страховые базы данных, регистры и реестры).

Таким образом, по мере того как недостатки в структуре исследований РКП исправляются с помощью правил, стандартов, более надежных баз данных, важность этого метода исследования будет продолжать расти в клинической, нормативной и экономической сферах здравоохранения.

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

### Conflict of interest

*The authors declare no conflict of interest*

### Литература/References

1. U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence program. 2018.
2. Duke Margolis Center for Health Policy. Developing Real-World Data and Evidence to Support Regulatory Decision-Making. 2019.

3. Duke-Margolis RWE Collaborative Methods Working Group. Adding Real-World Evidence to a Totality of Evidence Approach for Evaluating Marketed Product Effectiveness. Duke-Margolis Cent. Heal. Policy. 2019.

4. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 2019.

5. European Medicines Agency. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. 2016; 44: 1–6.

6. Davis B., Morgan J., Shah S. Getting real with real-world evidence: Deloitte's Real-World Evidence Benchmark Survey shows life sciences companies have room for improvement. Deloitte Insights. 2017.

7. Davis B., Morgan J., Shah S. Mission critical Biopharma companies are accelerating real-world evidence adoption, investment and application. Deloitte Insights. 2018.

8. Eichler H.G. et al. Are Novel, Nonrandomized Analytic Methods Fit for Decision Making? The Need for Prospective, Controlled, and Transparent Validation. Clin. Pharmacol. Ther. 2020; 107 (4): 773–9.

9. Sharma V. EMA Discusses Pivotal Role Of RWE For Six Drugs. The Pink Sheet. 2019.

10. Yndigegn T. et al. Registry-based randomised clinical trial: Efficient evaluation of generic pharmacotherapies in the contemporary era. Heart. BMJ Publishing Group. 2018; 104 (19): 1562–7.

11. James S., Rao S. V., Granger C.B. Registry-based randomized clinical trials – A new clinical trial paradigm. Nat. Rev. Cardiol. Nature Publishing Group. 2015; 12 (5): 312–6.

12. Sheffield K.M. et al. Replication of randomized clinical trial results using real-world data: paving the way for effectiveness decisions. J. Comp. Eff. Res. 2020.

13. Panayidou K. et al. GetReal in mathematical modelling: a review of studies predicting drug effectiveness in the real world. Res. Synth. Methods. 2016; 7 (3): 264–77.

14. European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies. Draft. 2020; EMA/502388/2020: 1–33.

15. Sharma V. EMA Scouts Market To Procure Sentinel-Style RWD Database: Pink Sheet. [Electronic resource]. PinkSheet, Informa Pharma Intelligence. 2020. Access mode: <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS142782/EMA-Scouts-Market-To-Procure-SentinelStyle-RW-D-Database> (circulation date: 07.10.2020).

16. EMA. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce-summary report. 2019; EMA/105321/2019.

17. EMA. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: Evolving Data-Driven Regulation. 2020; 1–61.

18. European Medicines Agency. Ten recommendations to unlock the potential of big data for public health in the EU. EMA/689902/2019, press release. 2020.

19. Sentinel Initiative. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.sentinelinitiative.org> (circulation date 07.10.2020).

20. CNODES. Canadian Network for Observational Drug Effects Studies. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.cnodes.ca> (circulation date: 07.10.2020).

*Поступила 22 ноября 2020 г.*

*Received 22 November 2020*

*Принята к публикации 29 марта 2021 г.*

*Accepted 29 March 2021*