

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО
по общим вопросам использования данных
реальной клинической практики в рамках обращения
лекарственного препарата

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано для описания общих принципов и подходов к получению, анализу и использованию данных реальной клинической практики в соответствии с актами органов Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, а также в целях оптимизации проведения исследований данных реальной клинической практики путем общих принципов применения трансформации данных реальной клинической практики в доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, для поддержки принятия регуляторных решений уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государство-член, Союз).

2. Принципы проведения исследований данных реальной клинической практики и получения доказательств на основе данных реальной клинической практики, приведенные в настоящем Руководстве, применимы к любым видам использования данных реальной клинической практики и полученных на их основе

доказательств, которые могут быть предусмотрены законодательством государств-членов.

3. Понятия, применяемые в настоящем документе, используются в значениях, определенных Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78, Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 79, Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 87.

II. Источники данных реальной клинической практики

4. Источники данных реальной клинической практики включают в себя:

данные интервенционных исследований;

данные наблюдательных (неинтервенционных) исследований;

регистры и компьютерные базы медицинских данных на основе регистров;

данные о случаях оказания медицинской помощи пациентам, полученные от страховых медицинских организаций и фондов;

данные электронных медицинских карт;

данные носимых устройств, применяемых пациентами в амбулаторных условиях;

данные опросов (анкетирования) о состоянии здоровья и исходах, сообщаемых пациентами;

социальные сети и другие источники, содержащие информацию о здоровье пациента.

Допускается использовать технологии искусственного интеллекта для сбора данных реальной клинической практики

III. Пригодность данных реальной клинической практики для получения доказательств на основе данных реальной клинической практики

1. Пригодность данных

5. Пригодность данных реальной клинической практики оценивается в основном по релевантности (relevance) и надежности (reliability) данных.

Релевантность (relevance)

6. Релевантность представляет собой степень соответствия результатов проведенного анализа данных сформулированной научному или клинической задаче.

7. При оценке того, насколько данные реальной клинической практики соответствуют поставленной задаче, следует учитывать следующие факторы (но не ограничиваться ими):

а) включают ли данные реальной клинической практики ключевые параметры и информацию, влияющие на клинические исходы (такие, как степень экспозиции препаратом, исходные демографические и клинические характеристики пациента, значимые ковариаты, длительность наблюдения и т.д.)

б) насколько однозначно в данных определены клинические исходы и насколько клинически значимо это определение;

в) насколько конкретный пациент, данные реальной клинической практики которого собраны в рамках исследования, репрезентативен в отношении изучаемой популяции;

г) достаточно ли велик размер выборки и продолжительность наблюдения для того, чтобы полноценно оценить параметры эффективности и собрать достаточное количество данных (событий) по безопасности

Надежность (reliability)

8. Надежность (воспроизводимость) – это характеристика данных, позволяющая при соблюдении необходимых условиях получать устойчивый (надежный, воспроизводимый) результат.

9. Надежность данных реальной клинической практики оценивается в первую очередь с точки зрения целостности, точности и прозрачности.

10. Целостность (integrity) данных

При использовании данных реальной клинической практики невозможно избежать неполноты (пропусков) данных, включая как случаи отсутствия всех данных по определенному параметру, так и отсутствующие значения в пределах показателя. Превышение определенной доли отсутствующих данных может значительно повысить степень неопределенности выводов, получаемых в результате проведения исследования; особенно значимо наличие пропусков для основных переменных исследований, а также параметров (ковариат), которые оказывают влияние на основные переменные. При наличии значительного количества пропусков следует тщательно оценить возможность использования таких данных для получения доказательств реальной клинической практики.

11. Точность (accuracy) данных.

Точность или «правильность» данных является критически важным показателем их надежности. Допустимая точность должна быть определена заранее и оценена на основании авторитетных источников данных. Точность должна обеспечиваться как на этапе сбора элементов данных, так и на уровне любых методов и алгоритмов их преобразования. Точность данных определяется их согласованностью (consistency) и обоснованностью (rationality). Под согласованностью понимается единство соответствующих стандартов данных, форматов их представления и методов расчета (преобразований) в базе данных; обоснованность включает в себя соответствие значений конкретной переменной ожидаемым для изучаемого показателя, включая адекватный (объяснимый с точки зрения природы показателя) разброс значений и характер распределения значений, а также (для переменных, изучаемых в динамике) соответствие профиля изменения значений переменной ожидаемому.

12. Прозрачность (transparency) данных.

Как сами источники данных, так и весь процесс сбора и обработки данных должны быть прозрачными, понятными и прослеживаемыми; в частности, любые критичные для анализа воздействия, ковариаты и переменные оценки исхода должны быть однозначно прослежены до первичных данных. Прозрачность данных также включает в себя доступность данных, процесс обмена информацией между базами данных и прозрачность методов защиты конфиденциальности данных участников.

13. В целях получения надежных данных реальной клинической практики следует соблюдать меры по обеспечению качества, которые включают в себя следующие аспекты, но не ограничиваются ими:

а) наличие четких процедур и квалифицированного персонала для сбора данных;

б) использование единых систем классификации элементов, явлений и событий (словарей терминов);

в) соблюдение единых временных рамок для сбора информации о ключевых конечных точках;

г) разработку планов исследований, протоколов и порядка проведения статистического анализа при сборе данных реальной клинической практики;

д) адекватность технических методов сбора элементов данных, включая:

интеграцию данных из разных источников;

систему регистрации данных о применении вмешательств и проведении лабораторных тестов;

учет данных последующего наблюдения;

связь с внешними источниками (например, данными от страховых компаний);

безопасность данных и др.

14. Перед оценкой пригодности данных реальной клинической практики, полученных ретроспективно или проспективно, следует сформулировать исследовательские вопросы и определить ключевые показатели, данные по которым будут необходимы для получения ответа на поставленные вопросы в отношении целевой популяции и целевых клинических условий применения исследуемого лекарственного препарата.

15. Для принятия решения о признании данных реальной клинической практики пригодными для получения доказательств оцениваются следующие факторы:

а) являются ли критерии оценки клинического исхода и изучаемое состояние точными и клинически значимыми;

б) имеются ли в планируемом для использования источнике данных релевантные показатели, необходимые для получения ответа на поставленные исследователем вопросы;

в) является ли анализируемая выборка репрезентативной по отношению к целевым популяциям пациентов;

г) являются ли размер выборки и продолжительность последующего наблюдения достаточными для получения адекватного ответа на поставленные исследовательские вопросы и для проверки научной гипотезы;

д) являются ли условия проведения исследования репрезентативными в отношении целевых клинических условий применения лекарственного препарата, предполагается ли вмешательство в рутинную клиническую практику в процессе исследования и каков масштаб и характер этого вмешательства;

е) целостность данных. При сборе данных реальной клинической практики невозможно исключить пропуски данных, в том числе наличие недостающих переменных и их значений. Однако, доля недостающих данных в конкретном исследовании не должна превышать обоснованный для конкретного исследования предел, особенно если речь идет о ключевые переменные исследования;

ж) корректность данных. Корректность данных определяется такими параметрами, как последовательность и рациональность. Последовательность данных характеризует единообразие используемых стандартов, форматов и методов расчета и представления данных. Рациональность данных определяется уникальностью значений переменных, их распределением и разбросом, точностью измерения и

соответствием значимых переменных (и динамики их изменения во времени) ожиданиям (допущениям), сформулированным при планировании исследования. Корректность данных реальной клинической практики должна быть подтверждена, в том числе путем сопоставления с данными из авторитетных источников, а любым несоответствиям должно быть дано рациональное объяснение;

з) прозрачность данных. Источники данных реальной клинической практики, а также все этапы сбора и анализа данных должны быть прозрачными и прослеживаемыми. Особенно важно иметь возможность четко определить первичные данные для ключевых показателей исследования. Прозрачность данных предполагает также их доступность, возможность получения информации из различных баз данных (возможность обмена информацией между различными базами данных), и надежность методов защиты персональных данных пациентов;

и) качество данных. Меры обеспечения качества данных реальной клинической практики включают, помимо прочего, следующее:

наличие четких процедур и квалифицированных специалистов для сбора, верификации, мониторинга и подготовки данных для анализа;

наличие единой терминологии для описания данных; соблюдение сроков сбора основных элементов данных;

наличие указаний о сборе данных реальной клинической практики в планах исследований, протоколах и планах статистического анализа;

достаточную техническую оснащенность при использовании определенных методов сбора элементов данных, включая объединение данных из разных источников, данных о применении лекарственных препаратов и результатов лабораторных и инструментальных методов

исследований, протоколов последующего наблюдения, наличие привязки к данным страховых медицинских организаций и др.;

к) защищенность данных. Защищенность данных реальной клинической практики подразумевает их защиту от несанкционированного доступа, изменения или удаления, а также соблюдение требований в области защиты персональных данных пациентов.

16. Рекомендуется в протоколе исследования данных реальной клинической практики сформулировать критерии возможности или невозможности использования данных для получения доказательств. При формировании перечня данных реальной клинической практики рекомендуется включать в него данные, которые позволяют отделить эффект исследуемого лекарственного препарата (препаратов) от эффектов сопутствующей терапии, уровня приверженности пациентов лечению, диагностике, профилактике и других особенностей рутинной клинической практики.

17. Рекомендуется в отчет о проведенном исследовании данных реальной клинической практики включать раздел, описывающий:

процедуры обеспечения целостности;

процедуры обеспечения корректности;

процедуры обеспечения прозрачности;

процедуры обеспечения качества;

процедуры обеспечения защищенности данных реальной практики;

принятые допущения в ходе планирования и проведения исследования данных реальной клинической практики и обоснование таких допущений.

IV. Принципы разработки дизайна исследований данных реальной клинической практики

18. Исследования реальной клинической практики могут иметь интервенционный и неинтервенционный дизайн. Интервенционные исследования реальной клинической практики проводятся в соответствии с требованиями Союза и законодательством государств-членов к проведению и организации клинических исследований.

19. Неинтервенционные исследования проводятся в соответствии с разделом 12 Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, а также в соответствии с законодательством государств-членов.

20. Перед проведением неинтервенционных исследований реальной клинической практики следует получить одобрение независимого (локального) этического комитета. В отдельных случаях допускается отсутствие одобрения этического комитета при представлении соответствующего обоснования.

21. Проведение неинтервенционных исследований следует обосновать с научной точки зрения. Не допускается проведение любых исследований реальной клинической практики для достижения маркетинговых целей или в рамках промоционной деятельности.

V. Формирование доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики

22. Основными этапами при формировании доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, являются:

а) проверка корректности первичных данных участников исследования;

б) обоснование выбора методов статистической обработки первичных данных;

в) осуществление статистического анализа;

г) поиск и обнаружение закономерностей;

д) формирование выводов.

23. Для повышения качества получаемых доказательств рекомендуется формирование протокола и плана статистической анализа до начала проведения статистического анализа. Поскольку данные реальной клинической практики собираются иначе, чем данные классических рандомизированных клинических исследований, вероятность смещения оценок, угрозы недостоверности выводов. Как следствие, алгоритмы и инструменты обработки данных в исследованиях данных реальной клинической практики обычно отличаются от таковых, применяемых в классических рандомизированных клинических исследованиях. Учитывая особенности обработки данных в исследованиях данных реальной клинической практики, в случае если результаты исследований данных реальной клинической практики используются при принятии регуляторных решений, уполномоченный орган государства-члена вправе запросить первичные данные пациентов для проверки полученных выводов или осуществления альтернативной статистической обработки при необходимости. При использовании сложных дизайнов и методов статистической обработки данных заявитель вправе запросить консультацию уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена по планируемому к применению дизайну и методам статистического анализа.

VI. Оценка доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики

24. Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, следует оценивать с помощью двух основных критериев:

а) можно ли использовать доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, для получения обоснованных ответов на исследуемые клинические вопросы; и

б) можно ли получить необходимые доказательства на основании имеющихся данных реальной клинической практики с помощью надлежащего планирования дизайна клинического исследования, его тщательной организации и проведения и обоснованного статистического анализа его результатов.

25. При оценке доказательств, полученных на основании данных реальной клинической практики, следует учитывать следующие аспекты:

а) обеспечение максимальной приближенности условий проведения исследования и получения данных к условиям рутинной клинической практики, например, минимизация вмешательства в рутинную клиническую практику, использование более репрезентативной выборки, разнообразие вмешательств, совместимых с рутинной клинической практикой или естественный отбор вмешательств;

б) применение подходящих мер, обеспечивающих контроль проведения исследования;

в) проведение оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата на основе разнообразных конечных точек (исходов);

- г) эффективный контроль систематических ошибок
- д) выбор подходящих методов статистического анализа),
прозрачность и воспроизводимость процесса формирования
доказательств;
- ж) обоснованность интерпретации результатов;

26. Дизайн исследования, все возможные допущения и конкретные определения и методы, необходимые для формирования доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, следует четко определить заранее в протоколе исследования.

27. Перед принятием решения об использовании доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, следует оценить возможность решения соответствующих клинических вопросов с помощью таких доказательств. Для этого следует рассмотреть четыре аспекта, а именно:

- а) научную эффективность (возможность научной интерпретации результатов исследования, обоснованность гипотез, контроль ошибок и др.);

- б) требования уполномоченных органов государств-членов (отсутствие противоречий, наличие специфических требований для определенных терапевтических направлений и др.);

- в) этический аспект (минимизации риска возникновения этических проблем в случае отказа от использования доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, вопросы конфиденциальности данных реальной клинической практики);

- г) реализуемость доказательств данных реальной клинической практики адекватного анализа (например, наличие квалифицированных статистиков и принятие мер по обеспечению непредвзятости

статистиков об оцениваемых показателях, чтобы избежать возникновения систематических ошибок.)

28. Оценку доказательств, качества данных, полученных на основании исследований с использованием данных реальной клинической практики, методологического качества исследований с использованием данных реальной клинической практики вне зависимости от целей использования результатов исследований с использованием данных реальной клинической практики осуществляют экспертные органы государств-членов. Порядок осуществления такой оценки устанавливает уполномоченный орган государства-члена.

29. При недостаточном качестве исследований данных реальной клинической практики использование результатов таких исследований в целях поддержки принятия регуляторных и иных решений не допускается.

VII. Использование доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики

1. Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, для целей осуществления фармаконадзора

30. Данные реальной клинической практики могут использоваться как вспомогательный источник информации при проведении пострегистрационных исследований безопасности, которые организуются как интервенционные исследования или наблюдательные (неинтервенционные) исследования. Проведение исследования может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него уполномоченным органом государств-членов как условие выдачи регистрационного удостоверения

или после выдачи регистрационного удостоверения, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования. В этом случае доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, могут быть включены в регистрационное досье лекарственного препарата.

31. Помимо перечисленных в пункте 4 источников данных реальной клинической практики, которые могут использоваться или используются в функционирующей системе фармаконадзора, могут использоваться такие специфические источники данные, как:

а) спонтанные сообщения о случаях недостаточной терапевтической эффективности, нежелательных явлений, нежелательных реакций и поствакцинальных осложнений от субъектов обращения лекарственных средств по утвержденной форме извещения;

б) базы данных спонтанных сообщений государств-членов и международные;

в) описания случаев в прослеживаемой заявителем исследования научной медицинской литературе;

г) периодические отчеты по безопасности лекарственных препаратов от держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов;

д) отчеты по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований либо уполномоченными ими другими юридическими лицами.

2. Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, для целей планирования и обоснования проведения клинических исследований

32. На основании данных реальной клинической практики заявитель может осуществлять планирование и обоснование проведения дальнейших клинических исследований.

33. Данные регистров и прочие источники данных реальной клинической практики могут быть использованы для более точной оценки значений изучаемых показателей. В случае планирования клинических исследований для целей внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению (расширение показаний для применения) данные реальной клинической практики могут использоваться для оценки эффективности и безопасности применения по этим показаниям лекарственного препарата в целях расчета размера выборки при планировании клинического испытания.

3. Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, используемые для целей выполнения пострегистрационных мер

34. Глава VII Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 предусматривает возможность установления дополненных требований для заявителей в рамках осуществления новой регистрации лекарственного препарата (регистрация лекарственного препарата с установлением дополнительных требований), подтверждением регистрации и внесением изменений в регистрационное досье лекарственного препарата. В качестве таких дополнительных требований уполномоченный орган (экспертная организация)

государства-члена вправе установить необходимость проведения пострегистрационных исследований эффективности и (или) безопасности лекарственного препарата. Для реализации данных условий заявителем могут быть представлены также данные, выполненные в условиях реальной клинической практики. В рамках контроля выполнения заявителем указанных требований, уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства осуществляется оценка соответствия представляемых данных реальной клинической практики и доказательств, полученных на их основе положениям настоящего Руководства, а также актами органов Союза, в сфере сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики при обращении лекарственных средств.