

УТВЕРЖДЕНА

Распоряжением Евразийского
межправительственного совета
от 20 №

КОНЦЕПЦИЯ

развития подходов к сбору, анализу и использованию данных
реальной клинической практики в государствах – членах
Евразийского экономического союза

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Концепция развития подходов к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики и формированию на их основе доказательств реальной клинической практики (далее — Концепция) представляет собой систему взглядов, принципов и приоритетов в сфере сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики и предусматривает основные направления, формы и методы, которые в будущем позволят осуществлять трансформацию данных реальной клинической практики в доказательственную базу для поддержки принятия регуляторных решений в Евразийском экономическом союзе (далее — Союз).

Концепция направлена на объединение усилий Евразийской экономической комиссии (далее – Комиссия), уполномоченных органов (экспертных организаций) государств – членов Союза, профессионального медицинского и научного сообщества, технологических компаний – производителей медицинского программного обеспечения (далее – технологические компании) и компаний – производителей лекарственных средств для медицинского применения (далее – лекарственные средства) для решения вопросов устойчивого развития подходов к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в Союзе.

Основные положения Концепции соотносятся с положениями:

Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 г.;

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 75 «Об утверждении Положения об Экспертном комитете по лекарственным средствам»;

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»;

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 86 «О Порядке взаимодействия государств – членов Евразийского экономического союза по выявлению фальсифицированных, контрафактных и (или) недоброкачественных лекарственных средств»;

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»;

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств и общей характеристике лекарственных средств для медицинского применения»;

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Под термином «данные реальной клинической практики» понимаются: «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников».

Под термином «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» — «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного средства, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики».

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ КОНЦЕПЦИИ

Целью Концепции является обеспечение создания правовых инструментов и фактических условий для сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в Союзе.

Достижение указанных целей Концепции предусматривается осуществить путем решения следующих задач:

1) развитие нормативно-правовой базы Союза для обеспечения сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики (в том числе полученных с использованием медицинских карт, электронных карт; регистров пациентов; данных, сгенерированных устройствами и мобильными приложениями, и других данных) для:

- а) регистрации лекарственных средств;
- б) приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза;
- в) внесения изменений в регистрационные досье зарегистрированных лекарственных средств;
- г) проведения пострегистрационных исследований лекарственных средств;
- д) осуществления фармаконадзора;

2) развитие сотрудничества между Комиссией, уполномоченными органами (экспертными организациями) государств – членов Союза, профессиональным медицинским и научным сообществом, технологическими компаниями и производителями лекарственных средств в целях обсуждения подходов к возможностям использования данных реальной клинической практики для целей:

- а) формирования перечней лекарственных средств (перечней возмещения);
- б) осуществления оценки технологий здравоохранения;
- в) разработки и пересмотра клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи;
- г) осуществления закупок лекарственных средств в целях реализации программ лекарственного обеспечения населения;

д) обобщения национального опыта регулирования государств — членов Союза по соответствующим вопросам;

3) развитие сотрудничества между Комиссией, уполномоченными органами (экспертными организациями) государств – членов Союза, профессиональным медицинским и научным сообществом, технологическими компаниями и производителями лекарственных средств в области проведения исследований реальной клинической практики и исследований данных реальной клинической практики.

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И ВИДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

1. Различные исследования

1.1 Интервенционные испытания

1.1.1. Большие упрощенные рандомизированные испытания

В больших упрощенных рандомизированных испытаниях пациенты распределяются случайным образом, поэтому данные испытания характеризуются низким риском систематических ошибок. В исследования по типу больших упрощенных рандомизированных испытаний могут включать десятки и сотни тысяч пациентов. Большие упрощенные рандомизированные испытания обязательно имеют контрольную группу. Большой размер выборки требует максимально упрощать протокол исследования. Большие упрощенные рандомизированные испытания являются лучшим выходом в случае если осуществлять полный контроль над вмешивающимися факторами в когортном исследовании не представляется возможным, а количество собираемой информации может быть сведено к минимуму. В больших упрощенных рандомизированных испытаниях проводят проспективное рандомизированное распределение пациентов по группам.

1.1.2. Прагматические клинические испытания

Прагматические клинические испытания предназначены для сохранения преимуществ рандомизации при обработке полученных результатов в условиях, приближающихся к условиям реальной клинической практики, с более разнородными группами пациентов, с менее стандартизированными протоколами. Прагматические клинические испытания могут использоваться в ситуациях, когда необходима рандомизация и, где необходимо, изучить применение лекарственного средства в условиях, которые менее ограничены, чем в предрегистрационном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), и определить, существует ли эта разница в применении лекарственного средства в реальной клинической практики.

1.1.3. Пострегистрационные исследования безопасности

Пострегистрационные исследования безопасности проводят с целью определения характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного средства или оценки эффективности мер по управлению рисками. Пострегистрационные исследования безопасности лекарственного средства может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него уполномоченным органом как условие выдачи регистрационного удостоверения или после его выдачи, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным средством, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

2. Неинтервенционные исследования

2.1. Пострегистрационные исследования безопасности

С точки зрения регулирования пострегистрационных исследований безопасности может быть интервенционным клиническим исследованием или может проводиться как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна. Для пострегистрационных исследований безопасности характерна реализация исследований в рамках когортных исследований или исследований «случай – контроль».

2.2. Когортное исследование

В данном исследовании отбирается группа (когорты) пациентов, которые проходят определенный вид лечения, и прослеживается до развития исследуемого исхода. В последующем сравнивается частота развития данного исхода в группе, получавшей лечение, и в контрольной группе без лечения и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение. В когортном исследовании лечение пациента не зависит от протокола. Когортные исследования могут быть ретроспективными и проспективными.

2.3. Исследование «случай – контроль»

В исследовании «случай – контроль» сравнивается группа пациентов с развившимся исходом (симптомом, заболеванием) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивается частота приема лекарственного средства в каждой из групп. По времени сбора материала исследования «случай-контроль» являются ретроспективными. В контрольную группу отбираются пациенты, сходные с пациентами основной группы по всем характеристикам за исключением частоты применения лекарственного средства. Исследования «случай – контроль» позволяют одновременно исследовать несколько потенциальных причин развития изучаемого заболевания или явления.

3. Гибридные исследования

Проспективные исследования с элементами ретроспективного анализа. К гибридным исследованиям относят прагматические клинические испытания и большие упрощенные рандомизированные испытания; исследования, в которых используется внешний контроль (внешнее управление); интервенционные исследования с элементом неинтервенционного анализа (например, РКИ на основе регистров); долгосрочные исследования с использованием данных реальной клинической практики (например, клинические исследования с использованием данных реальной клинической практики на пострегистрационном этапе для дальнейшей оценки безопасности и (или) эффективности лекарственного средства).

4. Регистры и компьютерные базы данных на основе регистров

Регистры являются источником данных реальной клинической практики. Регистры обычно определяются либо диагнозом заболевания (регистр пациентов по нозологиям), либо регистрацией воздействия, например применением лекарственного средства (лекарственный регистр).

При использовании данных регистров пациентов необходимо указание на: источник получения данных в регистре (медицинские информационные системы, другие программные продукты, ручной ввод данных пациентом или медицинским работником или иное); сведения об объеме регистра (количество всех

включенных пациентов) и сведения о количестве пациентов в выборке, на основании которой проводится исследование реальной клинической практики; перечисление всех полей регистра и обоснование выбора отдельных показателей, включенных в исследование; сведения о проводимых периодических или иных проверках качества ведения регистра, качества и корректности данных, содержащихся в регистре (держателем регистра); правила форматно-логического контроля, иные проверочные правила, предусмотренные держателем регистра; другие проверочные и контрольные мероприятия, целью которых является проверка корректности данных регистра.

Держатель (администратор) регистра пациентов, в случае если результаты исследований реальной клинической практики используются при принятии регуляторных решений, обязан предоставить уполномоченному органу информацию, характеризующую источники получения данных в регистре, качество ведения такого регистра, валидность данных, или мотивированный отказ в ее предоставлении.

Регистры могут служить как программой по сбору и накоплению существующей информации, так и для регистрации новых данных.

5. Данные о случаях оказания медицинской помощи пациентам, полученные от страховых медицинских организаций и фондов

Сведения о случаях оказания медицинской помощи, а также иные сведения, содержащиеся в реестрах страховых медицинских организаций, фондов любых форм собственности, могут быть использованы в качестве источника данных реальной клинической практики.

При использовании данных сведений необходимо указание: источника данных; правил форматно-логического контроля и иных правил; методов проверки корректности данных.

6. Данные электронных медицинских карт и интегрированных электронных медицинских карт

Внедрение систем ведения электронных медицинских карт и интегрированных электронных медицинских карт приводит к тому, что в соответствующих базах данных накапливаются достаточно подробные и ценные сведения об обследовании, лабораторных и инструментальных методах исследований, лечении пациентов, в том числе данные о лекарственной терапии. На основании обезличенных данных электронных медицинских карт можно создавать наборы данных, характеризующих применение тех или иных лекарственных средств, изучать их эффективность и безопасность в реальной клинической практике, в том числе оценивать отдаленные клинические результаты.

7. Данные носимых устройств

В последнее время активно развивается рынок носимых устройств, предназначенных для повседневного применения пациентами в домашних условиях. Сбор данных с этих устройств вместе с объединением их с системами ведения ЭМК может представлять ценную клиническую информацию об эффективности лекарственной терапии.

Кроме того, активно развивается интернет устройства, который представляет собой сеть подключенных к интернету устройств, обладающих уникальным идентификационным номером и IP-адресом, которые могут автоматически подключаться к интернету и друг к другу с помощью проводного или беспроводного доступа, для обмена данными, мониторинга, корректировки работы, отслеживания состояния организма человека и

окружающей его среды, включая устройства, способные интерактивно влиять на профилактический, лечебный и реабилитационный процессы, помогая предоставлять помощь пациенту удаленно, собирать данные о пациенте для последующего анализа.

При использовании данных с электронных устройств пациентов необходимо указание на: источник данных (например, автоматические измерения, осуществляемые электронными устройствами, или данные, вносимые пациентом самостоятельно) с целью определения вероятности потенциальных ошибок и (или) неточностей при внесении данных; принадлежность устройства и полученных с его помощью данных конкретному пациенту (пользователю) (с соблюдением норм законодательства о персональных данных); возможность или невозможность передачи (перехода) устройств иному лицу (пациенту) с целью недопущения появления неверных данных, протоколы проверки соблюдения этого принципа, а также мероприятия, направленные на предотвращение таких проявлений.

В целях обеспечения достоверности данных, получаемых с использованием носимых устройств, необходимо проведение предварительного инструктажа пациента со стороны медицинского работника о правилах использования устройств, включая порядок его крепления на теле пациента, выбор режима работы, настройку и регулировку, обслуживание устройств.

В случае если внесение данных осуществляется пациентом самостоятельно, инструктаж должен включать пошаговое описание последовательности действий пациента при получении данных (процедуры самоконтроля/самодиагностики) и фиксации результатов с использованием устройств.

7.1. Анкетирование о состоянии здоровья и исходы, сообщаемые пациентами (Patient Reported Outcomes, PRO)

Анкетирование предназначено для сбора информации о состоянии здоровья и благополучия пациента, особенностях оказания медицинской помощи, о применимых схемах лечения и расходах, понесенных пациентом, медицинской организацией или системой здравоохранения в целом.

PRO становятся все более важными при оценке новых методов лечения различных заболеваний. Обычно такие исследования имеют целью сбор информации о мнениях представителей целевых групп, о распространенности фактов, о факторах формирования мнений, о специфике мнений и процессов их формирования для целевых групп; тестирование, сбор предложений.

Соответствующие исследования являются методологически строгими, со сложными структурами выборки, с применением методов качественного и количественного анализа.

Качественные методы исследования (экспертные интервью, глубинные интервью, фокус- групповые интервью, наблюдение, контент-анализ, кейс-стади, холл-тесты и другие) позволяют выявлять тенденции, выявлять неизвестные авторам исследований факты, формировать модели экспертного видения, тестировать предложения, услуги, продукты и условия, собирать предложения, формировать цели и содержание последующих количественных исследований, интерпретировать данные количественных исследований.

Количественные методы (массовые опросы, контент-анализ, наблюдение и другие) позволяют определять значимость тенденций и факторов, распространенность фактов, зависимость показателей, специфику мнений целевых групп, специфику и факторы преломления ситуаций в субъективном понимании целевыми группами. Сравнение данных позволяет с высокой степенью достоверности фиксировать динамику.

Исследование мнения пациентов особенно важно, т. к. представляет собой оценку продуктов и услуг их непосредственными получателями. Исследование мнения экспертов важно для оценки ситуации, формирования многостороннего экспертного видения и предложений.

При использовании данных самонаблюдений пациентов необходимо указание на источник данных (пациент / родственник / иное лицо). При использовании формализованных инструментов сбора сведений (анкет, опросников, шкал и др.) такие инструменты должны быть приведены в полном объеме в отчете об исследовании; об используемых проверочных и контрольных мероприятиях, целью которых является проверка корректности данных.

Особую важность представляет валидация инструментов PRO перед их применением.

Применительно к отдельным заболеваниям непосредственно в клинических рекомендациях (международных или национальных) содержатся шкалы оценки, вопросники и другие формализованные инструменты оценки состояния пациента.

В ряде случаев анкетирование и опросы пациентов являются ключевым источником информации для принятия решений при оказании медицинской помощи или в процессе разработки лекарственных средств.

Так, одним из основных инструментов оценки эффективности терапии у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертонией и бронхиальной астмой является анализ данных дневников самоконтроля. При этом для нозологий, требующих фиксации пациентом данных самоконтроля, валидность данных зависит от уровня подготовки пациентов. Повышение качества данных достигается за счет развития школ пациентов и (или) введения обязательного формализованного инструктажа пациентов медицинскими работниками.

Например, Руководством по фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21 декабря 2021 г. № 30) рекомендовано рассмотрение разработчиками лекарственных средств новых подходов по разработке упаковки и устройств для введения лекарственного средства, улучшающих приемлемость лекарственной формы, способствующих соблюдению ребенком предписанного режима терапии и удобству в уходе за ребенком при одновременном снижении риска случайного ошибочного употребления. Система упаковки (укупорки) должна позволять отличить лекарственное средство от кондитерских изделий и игрушек для снижения его привлекательности для детей. Рекомендовано рассмотреть на практике удобство системы упаковки (укупорки) и устройства для введения. Проверка соответствия лекарственного средства указанным критериям с использованием теоретических методов познания невозможна, соответственно оценка удобства применения может быть основана исключительно на восприятии пациентом, применяющим в соответствующей форме выпуска.

Особую важность представляет валидация инструментов PROs перед их применением и соблюдение прав интеллектуальной собственности.

8. Источники открытых данных, в том числе интернет-источников

Анализ открытых данных, в том числе интернет-источников, является признанным инструментом сбора данных реальной клинической практики. Стремительное развитие социальных сетей, каналов и чатов в мессенджерах, форумов и блогов, посвященных здоровью, дает возможность получать и анализировать информацию о заболевании, ходе его диагностики и лечения из уст самих пациентов («голос пациента»). Свидетельства пациентов являются уникальным источником данных реальной клинической практики,

которые не представлены больше нигде (например, о «критериях успешности» терапии, по мнению самих пациентов). Неструктурированная информация на естественном языке — один из самых богатых, но одновременно самых сложных для анализа видов информации. С точки зрения исследований реальной клинической практики коммуникация пациентов относится к вторичным данным. Эти данные могут стать основой инсайтов (англ. insights) и при корректной методологии могут содействовать получению ценных научных данных.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ, ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕШЕНИЙ

Использование данных реальной клинической практики и доказательств, полученных на их основе, в качестве инструмента пострегистрационных обязательств для заявителя, лекарственный препарат которого зарегистрирован в рамках регистрации на условиях и регистрации в исключительных случаях

Развитие биологической науки и персонализированной медицины приводит к появлению новых вызовов для регуляторных органов. Малое число пациентов, которым показано назначение новых (обычно таргетных) лекарственных средств, означает, что проведение РКИ III фазы занимает продолжительный период времени ввиду медленного набора субъектов. Это приводит к тому, что потенциально эффективное и безопасное лекарственное средство длительное время остается недоступным для нуждающихся в нем пациентов. Кроме использования для редких заболеваний или состояний, для улучшения генерализуемости (внешней валидности) результатов оценки эффективности и безопасности регистрационного РКИ (ограниченный круг включаемых пациентов) в досье могут быть представлены данные простых или прагматичных РКИ, также относящихся к данным реальной клинической практики.

Использование доказательств, полученных путем анализа данных реальной клинической практики для расширения показаний к применению лекарственных средств

В мировой практике имеются примеры, когда доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, используются для обоснования необходимости внесения изменений в информацию о лекарственном средстве. Так, в 2021 году со стороны Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) было одобрено новое показание к применению лекарственного средства с МНН «Такролимус» на основе неинтервенционного (наблюдательного) исследования, в рамках которого были проанализированы и представлены в том числе данные реальной клинической практики. FDA одобрило возможность использования данного лекарства в комбинации с другими иммунодепрессантами для предотвращения отторжения органов у взрослых и педиатрических пациентов, получивших трансплантацию легких. При этом в неинтервенционном исследовании использовались данные реальной клинической практики из Научного реестра получателей трансплантата США при поддержке Департамента здравоохранения и социального обеспечения. Данные были собраны по всем операциям по пересадке легких в США и были дополнены информацией из Главной картотеки Управления социального обеспечения о последующей смертности. Значительное улучшение результатов наблюдалось у пациентов с трансплантацией легких, получавших МНН «Такролимус» в составе иммуносупрессивной терапии. Данный пример отражает, как тщательно спланированное неинтервенционное исследование, основанное на данных реальной

клинической практики, пригодных для получения на основе таких данных доказательств, соответствующих стандартам FDA, может стать основной для принятия регуляторных решений в интересах пациентов.

В то же время исследование реальной клинической практики не может рассматриваться как абсолютная замена РКИ. Использование данных реальной клинической практики в качестве доказательств, позволяющих выявить те или иные клинические тенденции, в качестве помощи в планировании РКИ и дополнения РКИ при рассмотрении заявлений о включении нового показания к применению, о расширении популяционных групп может стать эффективным инструментом для поддержки принятия регуляторных решений.

Использование данных реальной клинической практики и доказательств,
полученных на их основе, в качестве пострегистрационных мер,
назначенных при регистрации на условиях или регистрации
в исключительных случаях для определенных категорий
лекарственных средств

Использование доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, имеет высокий потенциал для разработки новых методов лекарственной терапии, сфокусированных на лечении редких, жизнеугрожающих заболеваний с неудовлетворенной потребностью, где часто проводятся неконтролируемые исследования из-за отсутствия эффективных методов лечения и сложности проведения параллельного контролируемого исследования. В подобных случаях доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, могут играть вспомогательную роль в дополнении и конкретизации показаний к применению лекарственного средства, преимуществ (с точки зрения эффективности) и рисков (с точки зрения безопасности) применения при регистрации лекарственного средства в рамках условной регистрации или регистрации в исключительных случаях.

Использование данных реальной клинической практики
для целей осуществления фармаконадзора

В настоящее время исследования данных реальной клинической практики используются для целей осуществления фармаконадзора. Сфера применения Правил фармаконадзора определена в самих правилах. Исследование реальной клинической практики с позиции фармаконадзора проводят в рамках пострегистрационных клинических исследований (в том числе для внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства), прежде всего в пострегистрационных исследованиях безопасности. Однако, пострегистрационные исследования безопасности имеют недоработанные подходы к регулированию и учету их результатов.

С точки зрения фармаконадзора могут быть также интересны такие форматы проектов, как исследования, инициируемые исследователями, и программы управляемого доступа (англ. managed access programs). Регулирование в данной области не сформировано.

Метод спонтанных сообщений является основным в работе службы фармаконадзора, однако стандартное извещение рассчитано, прежде всего, на медицинских специалистов. Учитывая, что сообщаемым лицом может выступать пациент или иное лицо, этот источник информации имеет потенциал для развития в случае разработки простых форматов, удобных для заполнения гражданами.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ — США, ЯПОНИЯ,
ЕВРОПЕЙСКИЙ СОЮЗ, ЛАТИНСКАЯ АМЕРИКА, КИТАЙ

Описание регуляторного опыта США

Требования в отношении использования «*real-world evidence*» (RWE) содержатся в секции 3022 Закона США о методах лечения 21-го века (англ. *21st Century Cures Act*), принятого 13 декабря 2016 года, который включил новую секцию 505f в Закон США о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике (англ. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) или параграф 355g главы 21 Кодекса законов США (U.S.C.).

Сам термин «*real-world evidence*» определен в Законе США о методах лечения 21-го века как «данные в отношении применения или потенциальной пользы или риска применения лекарственного средства, полученные из любых источников, отличных от рандомизированных клинических исследований».

Закон США о методах лечения 21-го века содержит положения, прямо обязывающие Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в течение 2 лет с момента принятия данного закона в сотрудничестве с научными организациями, профессиональным медицинским сообществом, пациентскими и потребительскими организациями и другими заинтересованными участниками отрасли утвердить основы для реализации RWE-программы. Сама программа предназначена для оценки применения RWE для следующих целей:

(i) для поддержки заявлений на включение нового показания к применению уже зарегистрированного лекарственного средства согласно секции 505(c) Закона США о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике и

(ii) для поддержки или удовлетворения требований о проведении пострегистрационных исследований лекарственного средства.

RWE программа, согласно Закону США о методах лечения 21 -го века, должна включать описание:

(i) источников, на основе которых формируется RWE, включая данные текущего надзора за безопасностью, данные наблюдательных исследований, данные регистров пациентов, данные медицинских отчетов, данные, полученные по итогам проведения опросов пациентов;

(ii) пробелов в деятельности по сбору данных;

(iii) стандартов и методологии сбора и анализа RWE;

(iv) приоритетных областей, актуальных задач и потенциальных пилотных проектов, которые могут быть реализованы под эгидой программы.

В дополнение к этому Закон США о методах лечения 21-го века обязывает Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в течение 5 лет после принятия Закона США о методах лечения 21-го века разработать проект руководства с описанием: (i) условий, при соблюдении которых заявитель / спонсор может использовать данные RWE, и (ii) приемлемые стандарты и методологию для сбора и анализа RWE.

При этом Закон США о методах лечения 21-го века также указывает, что никакие положения соответствующей секции не запрещают Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) использовать RWE для целей, прямо не поименованных в Законе США о методах лечения 21-го века. Тем не менее закон также указывает, что его положения не вносят никаких изменений в действующие стандарты представления документов и сведений в соответствии с требованиями подпунктов (c) или (d) секции 505 Закона США о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике или секции 351(a) Закона США о службе общественного здравоохранения.

В продолжение Закона США о методах лечения 21-го века Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был разработан и в декабре 2018 года опубликован документ «Основы для RWE программы FDA» (далее — Основы Программы), который обозначил ключевые планы и подходы Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) к вопросу использования RWE для поддержки принятия регуляторных решений.

В Основах Программы вводится термин *ureal world data*» (RWD), конкретизируется термин *«real world evidence»* (RWE) и обсуждаются отличия между указанными понятиями. Так, термин «RWD» определяется как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, рутинно собираемые из различных источников». Термин «RWE» определяется как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного средства, полученные на основании анализа RWD». Таким образом, в Основах Программы Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) дает расширительное толкование положениям Закона США о методах лечения 21-го века.

Основы Программы указывают, что крайне важно провести разграничение между дизайном и типом исследований, которые входят в сферу реализации RWE-программы, и теми, которые не входят. Согласно Основам Программы, в сферу действия RWE программы могут быть включены только клинические исследования, которые аккумулируют RWE в том или ином виде (имеются в виду исследования, отличные от традиционных двойных слепых РКИ) и наблюдательные исследования (проспективные или ретроспективные). При этом, согласно Основам Программы, наблюдательные исследования — это исследования неинтервенционного дизайна, которые не рассматриваются как традиционные клинические исследования.

Основы Программы указывают, что RWE-программа будет фокусироваться на использовании RWE в составе заявлений на внесение изменений в информацию о лекарственном средстве, включая внесение нового или изменение текущего показания к применению; включение новой группы пациентов, для которой разрешено применение; добавление информации о сравнительной эффективности или безопасности лекарственного средства.

Для целей оценки индивидуальных заявлений о внесении изменений в информацию о лекарственном средстве Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), согласно Основам Программы, устанавливает следующие критерии и предлагает ответить на следующие вопросы:

- (I) являются ли данные RWD пригодными для принятия решений уполномоченным органом;
- (II) способна ли методология получения RWE продемонстрировать достаточное научное обоснование для ответа на вопросы, поставленные уполномоченным органом, и
- (III) соответствует ли каждый конкретный случай регуляторным требованиям FDA, в частности установленным правилам и стандартам сбора данных и контроля за проведением исследования.

Несмотря на то, что Закон США о методах лечения 21-го века также обязывает Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) включить в программу возможность оценки применения RWE для поддержки или удовлетворения требований о проведении пострегистрационных исследований лекарственного средства, Основы Программы крайне ограниченно отражают данный вопрос и не дают каких-либо развернутых указаний по данной теме.

Кроме того, на официальном сайте FDA опубликованы следующие документы:

(i) проект руководства «Поддача документов с использованием RWD и RWE в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в отношении лекарственных средств и биологических препаратов»;

(II) проект руководства «Данные реальной клинической практики: оценка электронных медицинских карт и медицинских отчетов для поддержки принятия регуляторных решений в отношении лекарственных средств и биологических препаратов»;

(III) проект руководства «Факторы, которые необходимо принимать во внимание при использовании данных реальной клинической практики и доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, для поддержки принятия регуляторных решений в отношении лекарственных средств и биологических препаратов»;

(iv) проект руководства «Стандарты данных для заявлений в отношении лекарственных средств и биологических препаратов, в которых приводятся данные реальной клинической практики»;

(v) проект руководства «Данные реальной клинической практики: оценка данных регистров для поддержки принятия регуляторных решений в отношении лекарственных средств и биологических препаратов»;

(vi) руководство «Использование электронных медицинских записей при проведении клинических исследований»;

(vii) руководство «Использование доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, для поддержки принятия регуляторных решений в отношении медицинских изделий».

Проект руководства «Поддача документов с использованием RWD и RWE в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в отношении лекарственных средств и биологических препаратов» (далее — Проект Руководства) указывает, что соответствующий документ подготовлен для того, чтобы помочь спонсорам или заявителям, которые используют RWD, трансформировать соответствующие данные в RWE и использовать соответствующие данные для подачи заявлений в FDA в простой и стандартизированной форме.

Согласно Проекту Руководства, термин «RWD» означает данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) оказанной пациенту медицинской помощи, которые собраны в рутинной практике из различных источников, к которым относятся, например: данные, полученные из электронных историй болезни; медицинских отчетов и записей; данные из реестров лекарственных средств и регистров заболеваний / регистров пациентов; данные, полученные пациентами на дому; данные, полученные из других источников, содержащих информацию о состоянии здоровья пациента, таких как мобильные устройства. При этом, согласно Проекту Руководства, RWE — это клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного средства, полученные на основании анализа RWD. Проект Руководства указывает, что RWE можно получить, например, путем сбора информации об эффективности или безопасности из RWD-источника в ходе рандомизированного клинического исследования или в ходе наблюдательного исследования.

Проект Руководства указывает, что документы, содержащие RWE, могут быть поданы в различных формах, например: в форме нового протокола, подготовленного в дополнение к существующему заявлению на проведение клинических исследований нового лекарственного средства; в форме итогового отчета о клиническом исследовании, подготовленного в качестве дополнения к заявлению на регистрацию нового

лекарственного средства или биологического препарата; или пакета документов к совещанию с FDA, в котором описано использование RWE.

Примерами соответствующих документов являются:

(I) заявления на проведение рандомизированных клинических исследований нового лекарственного средства, в которых RWE используется для фиксации клинических исходов или данных о безопасности, включая прагматические исследования эффективности в условиях реальной клинической практики и крупные, длительные исследования с упрощенной процедурой включения и сбора данных;

(II) новые протоколы для неконтролируемых исследований, в рамках которых RWE используется для целей внешнего управления;

(III) наблюдательные исследования, которые аккумулируют RWE для целей поддержки заявления о внесении изменений в информацию о лекарственном средстве;

(iv) клинические исследования или наблюдательные исследования, в рамках которых RWE используется для выполнения требований по проведению пострегистрационных исследований для дальнейшей оценки безопасности или эффективности лекарственного средства и поддержки принятия регуляторных решений.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) подчеркивает, что на данном этапе правовое поле в отношении использования RWE продолжает формироваться. Ряд текущих документов FDA содержит пометку «проект», что указывает на возможность постоянного пересмотра и дополнения обозначенных регуляторных подходов.

Кроме того, в ноябре 2020 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) объявило о том, что 4 проекта получили гранты для изучения процесса сбора RWD для трансформации данных реальной клинической практики в RWE в целях поддержки принятия регуляторных решений.

Первый проект реализуется на базе учебной больницы *Brigham and Women's Hospital* Гарвардской медицинской школы. В рамках реализации проекта осуществляется изучение преимуществ проведения рандомизированных клинических исследований с использованием RWD. Цель исследования — показать, каким образом связь рандомизированных клинических исследований со сбором и анализом RWD может улучшить результаты исследований за счет: увеличения времени наблюдения пациентов после завершения исследований; получения дополнительных сведений об эффективности и безопасности лекарственных средств; минимизации потери данных и обобщения результатов рандомизированных клинических исследований для реальных целевых групп пациентов.

В рамках второго проекта, который реализует группа научных работников из Университета Северной Каролины и компании *Genentech*, планируется провести анализ и разработать рекомендации для подготовки дизайнов исследований, которые позволят надежно комбинировать данные, полученные из различных источников (например, в процессе проведения рандомизированных клинических исследований и в процессе сбора RWD), а также трансформировать полученные данные в надежную доказательственную базу для поддержки принятия регуляторных решений.

Третий проект ведут ученые Медицинского центра Тафтса (*Tufts Medical Center*), Международного неонатального консорциума (*INC*) и *Critical Path Institute (C-Path)*. Проект будет поддерживать сбор данных отделений интенсивной терапии новорожденных (*NICU*) от ряда заинтересованных сторон по всему миру. Затем эти данные будут перемещены на специальную платформу *Real-World Data and Analytics Platform (RW-*

DAP). В долгосрочной перспективе целью данного проекта является оказание производителям помощи в разработке лекарственных средств, предназначенных для новорожденных.

Четвертый проект связан с преобразованием RWE с помощью систем неструктурированных и структурированных данных для развития персонализированной терапии. Программа рассчитана на три года. Цель программы — установить, каким образом качество базовых данных влияет на результаты исследований RWE.

Описание регуляторного опыта Японии

В 2014 году Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии (*.Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA*) опубликовало руководство по проведению фармакоэпидемиологических исследований безопасности лекарственных средств на основании информации, содержащейся в медицинских базах данных (таких как база данных административных претензий, база данных аптечных организаций, электронные медицинские записи и информация по уходу). Данный документ рассматривается как первый акт, в котором описывается использование данных реальной клинической практики, для оказания помощи не только сотрудникам фармацевтических компаний в вопросах, касающихся планирования, проведения и оценки фармакоэпидемиологических исследований, но и академическим исследователям путем содействия тщательному планированию исследований с надлежащим использованием медицинских баз данных. В 2017 году Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии опубликовало документ «Основные принципы использования медицинской информационной базы данных по фармаконадзору в пострегистрационный период». В 2018 году Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии опубликовало документ «Факторы, которые следует учитывать для обеспечения надежности пострегистрационного исследования баз данных для лекарственных средств».

Кроме того, с 2017 года PMDA предоставляет консультационные услуги по использованию данных реальной клинической практики при разработке и планировании пострегистрационных исследований, включая исследования с использованием данных реальной клинической практики. В 2019 году в Закон «Об обеспечении качества, эффективности и безопасности продуктов, включая лекарственные средства и медицинские изделия» были внесены изменения, согласно которым научные организации, университеты и другие подобные учреждения должны прилагать усилия для сотрудничества в сфере надлежащего применения лекарственных средств и медицинских изделий и собирать для этих целей информацию (включая данные реальной клинической практики).

Более того, обновленная Стратегия возрождения Японии, принятая в 2015 году, стала стимулом для внедрения новых методов исследований, в частности на основе информации, содержащейся в реестрах заболеваний. Ссылаясь на необходимость использования реестров заболеваний и иных реестров при разработке лекарственных средств, в случаях, когда традиционные рандомизированные клинические исследования невозможны (например, для орфанных средств), Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии в марте 2021 года разработало два руководства: «Основные принципы использования реестра для подачи заявлений» и «Факторы, которые следует учитывать для обеспечения достоверности при использовании данных реестра при подаче заявлений».

Использование данных реальной клинической практики в целях оценки безопасности или эффективности лекарственного средства со стороны уполномоченного органа также допускается в рамках процедуры условной регистрации, введенной в 2017 году, что получило официальное закрепление в Законе

«Об обеспечении качества, эффективности и безопасности продукции, включая лекарственные средства и медицинские изделия» в 2020 году.

В 2019 и 2020 годах PMDA также инициировало консультации, посвященные использованию данных реестров и проведению исследований на основе баз данных, не только для целей фармаконадзора, но и для оценки возможности нового применения зарегистрированного лекарственного средства.

В марте 2020 года был подготовлен документ «Факторы, которые следует учитывать для обеспечения надежности пострегистрационного исследования базы данных для регенеративных медицинских изделий». В марте 2019 года был опубликован документ «Процедуры разработки Плана пострегистрационного исследования».

В апреле 2021 года PMDA учредило рабочую группу по данным реальной клинической практики, в которую входят многопрофильные эксперты управления из различных департаментов, таких как департамент по оценке новых лекарственных средств, департамент по фармаконадзору, департамент по соблюдению требований к доклиническим и клиническим исследованиям, департамент по медицинской информатике и департамент по эпидемиологии. Рабочая группа по данным реальной клинической практики обсуждает актуальные нормативные вопросы, такие как стандарты достоверности данных и методологические подходы к сбору и анализу данных, и способствует расширению нормативно-правового регулирования для использования данных реальной клинической практики. Эта группа также играет активную роль в обмене знаниями и опытом не только в рамках работы PMDA и Министерства здравоохранения, труда и благосостояния Японии, но и с заинтересованными сторонами, научным сообществом и зарубежными регулирующими органами.

Описание регуляторного опыта Европейского союза

Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) опубликовало 31 марта 2020 года Стратегию развития регуляторного ландшафта в сфере науки и технологий здравоохранения до 2025 года (далее — Стратегия) (*EMA Regulatory Science Strategy to 2025*). Пункт 3.3.4 данного документа в качестве одной из целей, стоящих перед уполномоченными органами Европейского союза, указывает «содействие использованию данных реальной клинической практики с высокой достоверностью для принятия регуляторных решений». Согласно Стратегии, данные реальной клинической практики используются в Европейском союзе преимущественно на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарственного средства.

Однако ЕМА признает, что существует более широкий потенциал для использования данных реальной клинической практики, в том числе для нивелирования возможных ограничений, с которыми компании сталкиваются при проведении клинических исследований и для получения дополнительной информации о соотношении «риск- польза» лекарственного средства. При этом в Стратегии также указано на необходимость внедрения специальных методик работы с источниками информации, аналитических и эпидемиологических методов получения достоверных доказательств, и на необходимость обеспечения безопасности информации и данных.

Для выполнения указанных задач ЕМА предлагает:

(I) создать устойчивую платформу для получения доступа к достоверным медицинским данным и проведения анализа медицинских данных на территории всего Европейского союза;

(II) реализовать пилотный проект для оценки возможности оперативного анализа данных реальной клинической практики (включая электронные медицинские карты) для поддержки принятия решений на уровне Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора и Комитета по лекарственным средствам для медицинского применения;

(III) провести оценку полезности использования электронных медицинских карт для выявления проблем безопасности применения лекарственных средств (в том числе в части взаимодействия их между собой);

(iv) фиксировать положительные примеры использования данных реальной клинической практики на различных этапах жизненного цикла лекарственных средств для последующей разработки руководства по использованию данных реальной клинической практики.

В 2019 году был выпущен совместный Отчет Специальной рабочей группы НМА (англ. *Heads of Medicines Agencies*) и ЕМА по большим данным (далее — Отчет) (англ. *EMA- HMA Big Data Task Force Report*), в котором в числе приоритетов также указаны направления по совершенствованию подходов к сбору и анализу данных реальной клинической практики. Так, в рамках направления «обеспечение своевременного доступа к общеевропейским данным в области здравоохранения» Отчет рекомендует поддерживать создание распределенных сетей данных для улучшения своевременного доступа к информации в целях ускорения генерации данных реальной клинической практики при использовании различных информационных баз. По направлению «обеспечение связи между данными» в Отчете рекомендуется инвестировать в развитие методов, позволяющих связать источники данных фармаконадзора с источниками данных реальной клинической практики и неклиническими источниками информации. Также в качестве рекомендаций в Отчете содержится указание на то, что в рамках направления «сбор данных по фармаконадзору и минимизация рисков» необходимо продолжать разрабатывать приложения для непосредственного сбора данных от пациентов о нежелательных явлениях и стимулировать более широкое использование таких приложений в условиях реальной клинической практики и при проведении исследований.

В 2021 году был проведен девятый пересмотр Руководства Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора по методологическим стандартам в фармакоэпидемиологии (далее — Руководство). В Руководстве дается ряд ссылок на методологические стандарты (в том числе международные) использования данных реальной клинической практики при проведении исследований.

При этом еще в августе 2016 года ЕМА опубликовало Руководство для компаний, рассматривающих «адаптивные пути» вывода лекарственных средств на рынок (далее — Руководство в отношении выбора адаптивных путей). В Руководстве в отношении выбора адаптивных путей приведен ряд примеров использования данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в Европейском союзе, таких как:

(I) использование существующих реестров заболеваний для определения естественной истории заболевания, текущего уровня медицинской помощи, задействованных ресурсов, приверженности лечению;

(II) неконтролируемые исследования по редким заболеваниям в сравнении с результатами, полученными из реестров заболеваний;

(III) исследования без сравнения с плацебо на пациентах, у которых не осталось альтернативных терапевтических опций, с целью расширения показаний к применению лекарственных средств;

(iv) сбор данных об эффективности и безопасности из программ раннего доступа в дополнение к рандомизированным клиническим исследованиям на небольших группах пациентов;

(v) использование реестров лекарственных средств после регистрации для оценки эффективности, долгосрочных результатов, времени до констатации неэффективности лечения, подтверждения диагноза и др.;

(vi) увязка реестров лекарственных средств со схемами лекарственного возмещения на основе применения системы разделения рисков;

(vii) расширение показаний к применению на основе сочетания данных реестров заболеваний и данных программ раннего доступа (для редких, тяжелых заболеваний, когда данные рандомизированных клинических исследований доступны только для менее тяжелых форм заболевания);

(viii) масштабные пострегистрационные исследования для изучения биомаркера (или другого критерия отбора субпопуляции);

(ix) исследования несерологических результатов вакцинации.

Кроме того, для изучения возможностей использования данных реальной клинической практики в Европейском союзе был реализован ряд проектов, таких как:

(i) *IMI ADAPT SMART Project*, в котором оценивалось использование данных реальной клинической практики для дополнения данных рандомизированных клинических исследований и для представления достаточных доказательств в целях расширения возможностей применения на новых группах пациентов либо для добавления нового показания к применению.

(ii) *IMI GetReal and GetReal Initiative Projects* (2013-2021 годы). IMI — это государственно-частное партнерство между Европейским союзом и европейской фармацевтической промышленностью (в лице ассоциации EFPIA) для реализации ряда инициатив, направленных на расширение и ускорение доступа пациентов к лекарственным средствам по тем нозологиям, по которым существует неудовлетворенная медицинская потребность. В проектах *GetReal* обсуждались, предлагались и создавались инструменты для поддержки новых надежных методов получения доказательства на основе данных реальной клинической практики для использования на протяжении всего жизненного цикла лекарственных средств.

Описание регуляторного опыта Латинской Америки

Данные реальной клинической практики (исп. *datos del mundo real*) и полученные на основе изучения таких данных доказательства (исп. *evidencia del mundo real*) играют важную роль в принятии решений в области здравоохранения во всем мире. Латинская Америка не является в этом смысле исключением. Регуляторный ландшафт в сфере сбора и анализа данных реальной клинической практики в Латинской Америке развивается, поскольку наблюдается повышенный интерес к данной теме на национальном уровне (в том числе в связи с пандемией СОУШ-19). В то же время подходы к использованию результатов исследований данных реальной клинической практики для целей принятия регуляторных решений все еще обсуждаются и полностью не сформированы.

Латинская Америка — это регион, объединяющий разные по своему уровню системы здравоохранения с точки зрения ресурсов и результативности работы. В то время как отдельные источники, позволяющие аккумулировать данные реальной клинической практики, существуют в целом ряде стран, комплексные национальные или региональные базы данных встречаются достаточно редко. По данным международных исследований в четырех странах Латинской Америки (Аргентина, Бразилия, Чили и Колумбия), доказательства, полученные на основе изучения данных реальной клинической практики, в основном используются для целей осуществления фармаконадзора и проведения научных исследований и в меньшей степени для целей оценки технологий здравоохранения или переговоров с производителями лекарственных

средств о ценах. При этом международные эксперты отмечают, что данные реальной клинической практики практически не используются для реализации программ раннего доступа пациентов к инновационным лекарственным средствам.

Комплексные подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики в Латинской Америке пока находятся в стадии своего формирования. Так, аргентинские специалисты по развитию информационных технологий в здравоохранении подчеркивают важность автоматизации обработки информации, полученной из различных источников данных, и важность управления «жизненным циклом» данных, который включает сбор, хранение, обработку, использование и стратегическое управление данными. В то же время эксперты в сфере здравоохранения Мексики отмечают, что, несмотря на ценность больших массивов административных данных, они, как правило, недостаточно используются в Латинской Америке для мониторинга эффективности и безопасности лечения. В то же время эксперты видят высокий потенциал использования доступных информационных систем для целей сбора и анализа данных реальной клинической практики, в том числе на примере созданной в Мексике Национальной информационной системы здравоохранения (*исп.* Sistema Nacional de Información en Salud, или *сокр.* SINAIIS).

Латиноамериканские исследователи отмечают перспективы использования данных реальной клинической практики для проведения исследований сравнительной эффективности лекарственных средств, как для целей принятия регуляторных решений, так и для целей совершенствования клинической практики.

Кроме того, латиноамериканские эксперты указывают, что Колумбия является примером для подражания в регионе, поскольку сбор данных реальной клинической практики осуществляется в данной стране уже не одно десятилетие. В то же время, оценив потенциал развития данной сферы в условиях пандемии, Бразилия обновила свои регуляторные правила и процедуры для создания больших возможностей для использования данных реальной клинической практики сегодня и в будущем.

Тем не менее существуют общие для большинства стран Латинской Америки сложности и барьеры, связанные с организацией и проведением исследований данных реальной клинической практики, среди которых: мозаичность информационных систем, отсутствие уникального идентификатора пациента, необходимость разработки алгоритмов для обеспечения взаимосвязи данных и обеспечения качества данных и доступа к информации.

По оценкам латиноамериканских специалистов, в целях дальнейшего раскрытия потенциала использования данных реальной клинической практики в Латинской Америке необходимо разработать специальное регулирование и руководства, в том числе для проведения исследований данных реальной клинической практики для целей фармаконадзора. Кроме того, целесообразно повышать уровень вовлеченности пациентов в процесс сбора данных реальной клинической практики, что может способствовать повышению уровня мониторинга безопасности и эффективности применения лекарственных средств.

Описание регуляторного опыта Китая

Системный подход к использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, для обоснования решений о регистрации лекарственных средств начал получать широкое распространение в Китае с 2020 г. Были разработаны и внедрены следующие документы: Руководство по использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, для поддержки исследования, разработки и оценки лекарственных средств (*Guideline on Using RWE to Support Drug Research & Development and Evaluation*) (январь 2020 г.), Руководство по использованию

данных реальной клинической практики для поддержки исследований, разработок и оценки педиатрических лекарственных средств (*Guideline on Using Real-World Study to Support Research & Development and Evaluation of Pediatric Drugs*) (август 2020 г.), Руководящие принципы для трансформации данных реальной клинической практики в доказательственную базу (*Guidelines for Real-World Data Used to Generate Real- World Evidence*) (апрель 2021 г.).

В рамках обозначенных документов было дано определение реальной клинической практики, а также было подчеркнуто, что доказательства можно получить только на основе тех данных, которые удовлетворяют критериям пригодности. Уполномоченные органы Китая стали принимать доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, к рассмотрению в рамках регистрационного процесса.

Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, могут быть использованы в Китае для обоснования решений о разработке и регистрации лекарственных средств, а также для решения других научных задач (например, для принятия клинических решений, не связанных с регистрацией, и т. п.).

В Китае широко используются следующие источники данных реальной клинической практики (но этот список не исчерпывающий):

- больничная информационная система — система по типу электронной медицинской документации (карт), которая включает в себя структурированную и неструктурированную документацию пациентов, содержащую демографические характеристики пациентов, клинические сведения, данные о диагнозе, лечении, лабораторных исследованиях, безопасности и клинических исходах;

- система регистрации данных о заболеваниях — база данных о пациентах с определенными (обычно хроническими) заболеваниями, во многих случаях получаемых из больничного реестра когорт пациентов с заболеваниями;

- Китайский альянс по эпидемиологическому надзору за нежелательными лекарственными реакциями (CASSA) — система активного мониторинга и оценки безопасности лекарственных средств и медицинских изделий, в рамках которой осуществляется сбор электронных данных из различных медицинских учреждений;

- когортная база данных по естественной популяции и когортная база данных по популяциям пациентов с определенными заболеваниями — базы данных, получающие распространение в Китае;

- базы данных, связанные с омиксными технологиями, — базы данных, в которых собирают информацию о физиологических и биологических особенностях, состоянии здоровья, поведении пациентов и их возможных внешних взаимодействиях, в частности данные фармакогеномики, метаболомики и протеомики;

- база данных о зарегистрированных случаях смерти — база данных, формируемая на основании реестров случаев смерти, подтвержденных медицинскими учреждениями, центрами по контролю и профилактике заболеваний и органами регистрации по месту постоянного проживания;

- данные об исходах, сообщаемых пациентами, — данные о результатах самостоятельного обследования или измерения показателей, самостоятельно представленные пациентами в рамках спонтанных сообщений;

- данные с мобильных МУ — данные, полученные с помощью мобильных устройств и предназначенные для медицинского обследования пациентов (например, носимые медицинские изделия);

- прочие источники специализированных данных — данные, полученные при применении небольшого числа лекарственных средств, зарегистрированных за пределами Китая и импортируемых с целью удовлетворения экстренных клинических потребностей медицинских учреждений в регионах в соответствии с действующими правилами и регламентами, а также базы данных, создаваемые для решения конкретных задач,

например базы данных о подлежащих регистрации инфекционных заболеваниях, базы данных о национальных программах иммунизации и т. п.

Введение в Китае единого стандарта обеспечивает предсказуемость и стабильность процесса сбора данных и позволяет выполнять обмен данными с другими базами. Чтобы установить единые стандарты данных, необходимо определить критерии разработки стандартов оказания медицинской помощи, сбора, кодирования и хранения данных, формата анализа данных, принципов верификации и обеспечения прослеживаемости данных, электронный формат представления данных и др.

В 2020 году в Китае было выпущено руководство по использованию доказательств данных реальной клинической практики, которое применимо в первую очередь к тем исследованиям реальной клинической практики, результаты которых используются для обоснования решений о регистрации лекарственных средств и в которых в качестве исследуемой популяции используется клиническая популяция. В отдельных случаях в исследование могут быть включены более широкие естественные популяции, например при изучении профилактического применения лекарственных средств (например, вакцин) у здорового населения. Еще один сценарий использования доказательств данных реальной клинической практики - это обоснование расширения целевой популяции лекарственного средства, предназначенного для применения у детей.

В целом с использованием доказательств реальной клинической практики могут вноситься следующие изменения в инструкции по медицинскому применению зарегистрированного лекарственного средства: добавление или пересмотр показаний к применению; изменение дозировки, схемы или способа применения; добавление новых групп пациентов, у которых можно применять лекарственное средство; включение результатов сравнительных исследований в условиях реальной клинической практики; включение информации по безопасности; внесение других изменений в инструкции по медицинскому применению лекарственных средств. Доказательные данные представляются в рамках соблюдения пострегистрационных требований или для повторной оценки лекарственных средств.

В Китае существует два алгоритма для реализации стратегии разработки с комбинированным использованием данных наблюдательных исследований и реальной клинической практики или прагматических клинических испытаний:

1) алгоритм комбинированного использования данных наблюдательных исследований и реальной клинической практики;

2) алгоритм комбинированного использования данных наблюдательных исследований и прагматических клинических испытаний.

Доказательства реальной клинической практики следует оценивать с помощью двух основных критериев:

1) можно ли использовать доказательства данных реальной клинической практики для обоснования ответов на исследуемые клинические вопросы;

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

В Китае, чтобы использовать доказательства данных реальной клинической практики для обоснования решений о регистрации лекарственных средств, заявитель обязан активно взаимодействовать с органом, осуществляющим экспертизу лекарственных средств, обмениваясь с ним заключениями до тех пор, пока обе

стороны не достигнут консенсуса относительно использования доказательств данных реальной клинической практики и проведения исследований реальной клинической практики.

Для использования доказательств данных реальной клинической практики с целью обоснования каких-либо аспектов, связанных с регистрацией, заявитель должен до проведения исследования добровольно подать соответствующую заявку в порядке, установленном органом, осуществляющим экспертизу, в письменной форме или очно представив в ней сведения о целях исследования, возможности использования доказательств данных реальной клинической практики, дизайне исследования, порядке сбора данных и методах анализа. После завершения исследования реальной клинической практики и до представления досье для обоснования заявки заявитель также должен связаться с органом, осуществляющим экспертизу, для подтверждения факта проведения исследования, представления его результатов и сделанных на их основании выводов, уточнения требований к досье и т. п.

ТЕКУЩИЕ ПОДХОДЫ К СБОРУ, АНАЛИЗУ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» формально закрепило в праве Союза определения терминов «данные реальной клинической практики» и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики». Термин «данные реальной клинической практики» был определен как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников». Термин «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» был определен как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного средства, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики».

Положения о проведении пострегистрационных клинических исследований содержатся в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 87 (далее — Правила фармаконадзора Союза). Согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 19 мая 2022 г. № 81 в Правила фармаконадзора Союза были внесены изменения. Согласно внесенным изменениям, «пострегистрационное исследование безопасности — исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному средству, проведенное с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного средства или оценки эффективности мер по управлению рисками. Пострегистрационное исследование безопасности может быть интервенционным клиническим исследованием или может проводиться как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна, в том числе с использованием данных реальной клинической практики».

Термин «неинтервенционное исследование» определен в Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79, и Правилах фармаконадзора Союза.

Таким образом, в рамках Союза развивается регуляторный путь для использования данных реальной клинической практики для целей регистрации лекарственных средств и осуществления фармаконадзора.

В то же время к сфере регулирования права Союза не относятся следующие вопросы (для которых использование данных реальной клинической практики также является актуальным и перспективным):

- (I) организация лекарственного обеспечения и ведение регистров пациентов;
- (II) формирование стандартов оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (предусматривающих возможность сбора и анализа данных о здоровье пациентов, полученных с помощью персональных устройств);
- (III) формирование и утверждение перечней лекарственных средств (перечней возмещения);
- (iv) формирование клинических рекомендаций;
- (v) регулирование закупок лекарственных средств в рамках государственных программ оказания гражданам медицинской помощи.

Соответствующие вопросы регулируются национальным правом государств — членов Союза, а применимые регуляторные подходы в обозначенных сферах не унифицированы.

КЛЮЧЕВЫЕ БАРЬЕРЫ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ СБОРА, АНАЛИЗА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В СОЮЗЕ

Сегодня действующее правовое поле Союза допускает использование данных реальной клинической практики, как для целей регистрации лекарственных средств (в частности, при регистрации с установлением пострегистрационных мер), так и для целей внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства (в частности, по результатам проведения фармаконадзора). Тем не менее методологические подходы к получению достоверных клинических доказательств на основе соответствующих данных реальной клинической практики не формализованы, вопросы доступа к данным реальной клинической практики не урегулированы. Использование данных реальной клинической практики существенно ограничено действующим законодательством государств – членов Союза, отсутствуют регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных/приемлемости источников данных реальной клинической практики.

Кроме того, отсутствуют разработанные на уровне нормативных актов Союза детализированные подходы к сбору и использованию данных реальной клинической практики для целей внесения изменений в регистрационное досье, например в части внесения нового показания к применению лекарственного средства или расширения групп пациентов, для которых возможно применение, включая оценку того, являются предоставленные данные релевантными и надежными для заявленных целей.

Несмотря на развитие цифровых технологий и цифровизацию в целом, сохраняются проблемы стандартизации данных. Эти проблемы включают, но не ограничиваются:

- (1) разнообразие источников данных реальной клинической практики и их несовместимые форматы;
- (2) различия в исходных данных, собранных на разных уровнях с использованием различных стандартов, терминологии и форматов обмена для представления одних и тех же или аналогичных элементов данных;
- (3) широкий спектр методов и алгоритмов, используемых для создания наборов данных, предназначенных для формирования агрегированных данных.

В связи с этим на уровне Союза необходимо стандартизировать и разработать подходы в отношении внедрения данных реальной клинической практики и (или) доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, и их использования совместно с результатами клинических исследований для научного обоснования и принятия соответствующих регуляторных решений.

Разработка методологических подходов и стандартов на уровне Союза в существенной степени поможет государствам – членам Союза разработать и в будущем унифицировать подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, в том числе для целей:

- (I) организации лекарственного обеспечения и ведения регистров пациентов;
- (II) формирования стандартов оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (предусматривающих возможность сбора и анализа данных о здоровье пациентов, полученных с помощью персональных устройств);
- (III) формирования и утверждения перечней лекарственных средств (перечней возмещения);
- (iv) формирования клинических рекомендаций;
- (v) регулирования закупок лекарственных средств в рамках государственных программ оказания гражданам медицинской помощи.

Достижению указанных целей будет способствовать активное освещение лучших практик как государств – членов Союза, так и других государств.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ БАРЬЕРОВ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ СБОРА, АНАЛИЗА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В СОЮЗЕ

1. Необходимо разработать и утвердить на уровне нормативных правовых актов Союза определения таких терминов, как «данные самонаблюдений пациентов»; «данные носимых устройств» и «интернет устройств».

2. Разработать подходы на уровне концепций, стратегий или методических рекомендаций и стандартов к использованию данных реальной клинической практики и (или) доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, при принятии регуляторных решений.

3. Разработать регуляторные подходы в отношении трансграничного переноса данных / приемлемости источников данных реальной клинической практики и (или) доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики.

4. Разработать специальные регуляторные подходы в отношении внедрения данных реальной клинической практики и (или) доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, и их использования совместно с результатами клинических исследований для научного обоснования и принятия соответствующих регуляторных решений о внесении изменений в общую характеристику лекарственного средства, листок-вкладыш в отношении безопасности и эффективности ранее зарегистрированных лекарственных средств и регистрации новых лекарственных средств.

5. Разработать специальные подходы в отношении использования данных реальной клинической практики и (или) доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, при проведении пострегистрационных исследований эффективности и безопасности и (или) при организации системы фармаконадзора.

6. Разработать базовые подходы в отношении необходимых и достаточных мер защиты персональных данных субъектов при использовании различных источников данных реальной клинической практики. Целесообразно разработать единые принципы доверенного обезличивания и повторного использования первичных медицинских данных из систем ведения ЭМК, систем удаленного мониторинга пациентов, программных продуктов для автоматизации назначения лекарственной терапии и других информационных систем в сфере здравоохранения для целей формирования наборов данных реальной клинической практики.

На основе единых принципов, утвержденных в рамках Союза, национальные уполномоченные органы должны привести свое законодательство в соответствие с рекомендациями Союза, разрешив контролируемый оборот обезличенных медицинских данных для целей проведения исследований реальной клинической практики.

7. Для повышения доверия к качеству и достоверности данных реальной клинической практики и формируемых на их основе доказательств целесообразна разработка системы методологических документов, которыми следует руководствоваться операторам соответствующих программных продуктов, а также исследователям.

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ПОДХОДОВ К СБОРУ, АНАЛИЗУ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Реализация Концепции осуществляется путем:

(I) разработки и (или) совершенствования нормативно-правовой базы Союза для обеспечения сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики;

(II) обеспечения соответствия разрабатываемой нормативно-правовой базы Союза в сфере регулирования сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики лучшим международным практикам и подходам;

(III) разработки унифицированных требований для обеспечения достоверности данных реальной клинической практики, получаемых из различных источников, в целях трансформации таких данных в клинические доказательства;

(iv) создания научно-технологических платформ сбора и анализа данных реальной клинической практики, в том числе интегрированных в международную систему проведения исследований и разработок;

(v) развития сотрудничества между Комиссией, уполномоченными органами (экспертными организациями) государств — членов Союза, профессиональным медицинским и научным сообществом, технологическими компаниями и компаниями — производителями лекарственных средств по вопросам сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики;

(vi) создания специализированных научных и образовательных программ для развития кадрового потенциала и дополнительных компетенций медицинских специалистов в сфере сбора и анализа данных реальной клинической практики.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результатом реализации данной Концепции станет:

(I) развитие нормативно-правовой базы Союза для обеспечения сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики (в том числе полученных с использованием медицинских карт; регистров пациентов; данных, сгенерированных медицинскими изделиями и мобильными приложениями, и других данных) для:

(1) регистрации лекарственных средств;

(2) внесения изменений в регистрационные досье зарегистрированных лекарственных средств;

(3) проведения пострегистрационных исследований лекарственных средств;

(4) осуществления фармаконадзора;

(II) обобщение национального опыта регулирования государств – членов Союза в отношении возможности использования данных реальной клинической практики для целей:

- (1) формирования перечней лекарственных средств (перечней возмещения);
- (2) осуществления оценки технологий здравоохранения;
- (3) разработки и обновления клинических рекомендаций;
- (4) осуществления закупок лекарственных средств в целях реализации программ лекарственного обеспечения населения и разработки подходов к возможности унификации соответствующего опыта;

(III) создание научной платформы для сотрудничества между Комиссией, уполномоченными органами (экспертными организациями) государств – членом Союза, профессиональным медицинским и научным сообществом, технологическими компаниями и производителями лекарственных средств для обсуждения возможных подходов к унификации и стандартизации требований к информационным системам, в которых осуществляется учет медицинских данных, и к технологиям обработки таких данных для целей проведения исследований реальной клинической практики.
