

Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США

Борзова М. А.¹, Колбин А. С.²

¹ — Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В статье описываются правовые основы применения данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США, а также возможности заимствования соответствующих подходов в законодательство Евразийского экономического союза.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики; пострегистрационное клиническое исследование; неинтервенционное клиническое исследование

Для цитирования:

Борзова М.А., Колбин А.С. Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):64-69. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-64-69>

Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States

Borzova MA¹, Kolbin AS²

¹ — «Trubor» Law Firm, Moscow, Russia

² — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Abstract. The article describes the legal basis for the application of real-world data to support regulatory decision-making in the United States, as well as the possibility of implementing the relevant approaches in the legislation of the Eurasian Economic Union.

Keywords: real-world data; real-world evidence; post-marketing clinical trials; non-interventional clinical study

For citation:

Borzova MA, Kolbin AS. Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):64-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-64-69>

Введение

Сегодня регуляторное поле США демонстрирует наиболее проработанный подход в отношении использования данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (англ. Food and Drug Administration; FDA) разработало детализированные методические подходы к определениям понятий «данные реальной клинической практики» (англ. real-world data; RWD) и «доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики» (англ. real-world evidence; RWE), а также возможностям использования соответствующих данных в составе заявлений, которые подаются в FDA.

С 01.01.2021 г. Российская Федерация осуществляет регистрацию новых лекарственных препаратов в соответствии с едиными правилами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), поэтому целесообразно рассмотреть возможности и перспективы заимствования подходов, разработанных правовым полем США, в союзные нормативные акты.

Использование передовых правовых инструментов, существующих в странах с развитым правовым порядком, может расширить возможности фармацевтических производителей на территории ЕАЭС, а также создать прочную основу для принятия уполномоченными органами стран — участниц ЕАЭС — регуляторных решений, влияющих на применимые клинические протоколы.

Базовые законы США

Требования в отношении использования доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики (RWE), содержатся в секции 3022 Закона США о методах лечения XXI века (англ. 21st Century Cures Act), принятого 13 декабря 2016 года [1]. Сам термин «real-world evidence» или «RWE» определен в Законе США о методах лечения XXI века как «данные в отношении применения или потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные из любых источников, отличных от рандомизированных клинических исследований». При этом закон не раскрывает и не де-

тализирует термин «данные реальной клинической практики» (RWD) как самостоятельное понятие.

Закон США о методах лечения XXI века содержит положения, прямо обязывающие FDA в течение двух лет с момента принятия данного закона в сотрудничестве с научными организациями, профессиональным медицинским сообществом, пациентскими организациями и другими заинтересованными участниками отрасли утвердить основы для реализации RWE программы (*англ.* RWE program). Сама программа предназначена для оценки применения доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, для следующих целей: для поддержки заявлений на включение нового показания к применению уже зарегистрированного лекарственного препарата, согласно секции 505(c) Закона США о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике (*англ.* Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) [2]; и для поддержки или удовлетворения требований о проведении пострегистрационных исследований лекарственного препарата. RWE программа, согласно Закону США о методах лечения XXI века, должна включать описание:

- источников данных реальной клинической практики, на основе которых формируются доказательства, включая: данные текущего надзора за безопасностью; данные наблюдательных исследований; данные регистров пациентов; данные медицинских отчётов; данные, полученные по итогам проведения опросов пациентов;
- пробелов в деятельности по сбору данных реальной клинической практики;
- стандартов и методологии для сбора и анализа данных реальной клинической практики;
- приоритетных областей, актуальных задач и потенциальных пилотных проектов, которые могут быть реализованы под эгидой программы.

В дополнение к этому Закон США о методах лечения XXI века обязывает FDA в течение 5 лет после принятия закона разработать проект руководства с описанием: условий, при соблюдении которых заявитель / спонсор может использовать доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики; и приемлемые стандарты, и методологию для получения таких доказательств. При этом Закон США о методах лечения XXI века также указывает, что никакие его положения не запрещают FDA использовать доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, для целей, прямо не поименованных в законе.

Основы для RWE программы США

В продолжение требований Закона США о методах лечения XXI века FDA был разработан и в декабре 2018 г. опубликован документ — «Основы для

RWE программы FDA» (*англ.* Framework for FDA's Real-World Evidence Program) [3] (далее по тексту — Основы Программы), который обозначил ключевые планы и подходы FDA к вопросу использования доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, для поддержки принятия регуляторных решений. Так, в частности, в Основе Программы вводится термин «данные реальной клинической практики» (RWD), конкретизируется термин «real-world evidence» (RWE) и обсуждаются отличия между указанными понятиями. Так, термин «данные реальной клинической практики» определяется как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников». Термин «доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики» определяется как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основании анализа данных реальной клинической практики». Таким образом, в Основе Программы FDA даёт расширительное толкование положениям Закона США о методах лечения XXI 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 рассматриваемому документу, в сферу действия программы могут быть включены только клинические исследования, которые аккумулируют доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, в том или ином виде. Имеются в виду исследования, отличные от традиционных двойных слепых рандомизированных клинических исследований, например, различные гибридные или прагматические клинические исследования. Также в сферу действия RWE программы могут быть включены наблюдательные неинтервенционные исследования (проспективные или ретроспективные).

RWE программа фокусируется на использовании доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, в составе заявлений на внесение изменений в информацию о лекарственном препарате, включая: внесение нового или изменение текущего показания к применению; включение новой группы пациентов, для которой разрешено применение препарата; добавление информации о сравнительной эффективности или безопасности препарата. При этом для целей оценки индивидуальных заявлений о внесении изменений в информацию о лекарственном препарате FDA устанавливает следующие критерии и предлагает заявителям ответить на следующие вопросы:

- Являются ли данные реальной клинической практики пригодными (*англ.* fit for use) для принятия решений уполномоченным органом?

- Способна ли методология получения доказательств на основе анализа данных реальной клинической практики продемонстрировать достаточное научное обоснование для ответа на вопросы, поставленные уполномоченным органом?
- 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 XXI века также обязывает FDA включить в программу возможность оценки применения доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, для поддержки или удовлетворения требований о проведении пострегистрационных клинических исследований лекарственного препарата, Основы Программы крайне ограниченно отражают данный вопрос и не дают каких-либо развёрнутых указаний по данной теме. Таким образом, FDA с осторожностью подходит к возможности использования соответствующих данных для принятия регуляторных решений. В частности, это выражается в том, что для легализации результатов сбора и анализа данных реальной клинической практики требуется проведение исследований в той или иной форме. Кроме того, на заявителе лежит бремя доказывания пригодности данных реальной клинической практики для обоснования заявлений, поданных в FDA.

Методические руководства для индустрии

Для того, чтобы помочь участникам рынка лучше ориентироваться в тонкостях и деталях правоприменения, FDA регулярно выпускает методические документы и руководства. Одним из таких примеров является проект руководства «Подача документов с использованием RWD и RWE в FDA в отношении лекарственных препаратов и биологических препаратов» (*англ. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. Draft Guidance*) [4] (далее по тексту — Проект Руководства).

Проект Руководства указывает, что соответствующий документ подготовлен для того, чтобы помочь спонсорам или заявителям, которые используют данные реальной клинической практики, трансформировать соответствующие данные в доказательственную базу (RWE) и использовать для подачи заявлений в уполномоченный орган в простой и стандартизированной форме. Проект Руководства применяется к заявлениям на проведение клинических исследований нового лекарственного препарата (*англ. investigational new drug applications; INDs*),

заявлений на регистрацию нового лекарственного препарата (*англ. new drug applications; NDA*) и заявлений на регистрацию биологического лекарственного препарата (*англ. biologics license application; BLA*), в которых содержатся доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, для целей поддержки принятия регуляторных решений в отношении безопасности и/или эффективности препарата.

Согласно Проекту Руководства, термин «данные реальной клинической практики» (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 отчётов 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, «доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики» (RWE) — это клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основании анализа данных реальной клинической практики. Проект Руководства указывает, что соответствующие доказательства можно получить, например, путём 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 доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, могут быть поданы в различных формах. Примерами соответствующих документов являются:

- заявления на проведение рандомизированных клинических исследований нового лекарственного препарата, в которых доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, используются для фиксации клинических исходов или данных о безопасности, включая прагматические клинические исследования эффективности в условиях реальной клинической практики (*англ. pragmatic clinical trials*) и крупные, длительные исследования с упрощённой процедурой включения и сбора данных — большие упрощённые рандомизированные исследования (*англ. large simple trials*);
- новые протоколы для неконтролируемых исследований (*англ. single arm trials*), в рамках которых доказательства, полученные на ос-

нове анализа данных реальной клинической практики, используются для целей внешнего управления;

- наблюдательные исследования, которые аккумулируют доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, для целей поддержки заявления о внесении изменений в информацию о лекарственном препарате;
- клинические исследования или наблюдательные исследования, в рамках которых доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, используются для выполнения требований по проведению пострегистрационных исследований для дальнейшей оценки безопасности или эффективности препарата и поддержки принятия регуляторных решений.

Согласно Проекту Руководства, спонсор или заявитель должен указать цели использования доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, при подаче документов в FDA:

- для подтверждения эффективности или безопасности в рамках регистрации нового лекарственного препарата (например, путём включения информации о результатах исследований эффективности или безопасности, полученной из RWD источника при проведении рандомизированного клинического исследования);
- для внесения изменений в информацию о зарегистрированном препарате, включая: внесение нового или изменение текущего показания к применению; изменение дозировки, схемы приёма или способа введения препарата; включение новой группы пациентов, для которой разрешено применение препарата; добавление информации о сравнительной эффективности; добавление новой информации о безопасности; иные изменения информации о зарегистрированном препарате;
- для использования в рамках пострегистрационного клинического исследования для поддержки принятия регуляторных решений.

Кроме того, согласно Проекту Руководства, спонсор или заявитель должен указать тип дизайна клинического исследования, которое включает в себя доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики (например, рандомизированное клиническое исследование, неконтролируемое исследование или наблюдательное исследование).

Таким образом, FDA подчёркивает, что на данном этапе правовое поле в отношении использования доказательств, полученных на основе анализа данных

реальной клинической практики, продолжает формироваться. Ряд текущих документов FDA содержит пометку «проект», что указывает на возможность постоянного пересмотра и дополнения обозначенных регуляторных подходов.

Примеры использования данных реальной клинической практики в США

С 1995 по 1997 гг. — 19,4 % регуляторных одобрений FDA основывалось на изучении данных традиционных контролируемых исследований, а также подтверждающей информации, в том числе полученной на основе анализа данных реальной клинической практики. При этом с 2015 по 2017 гг. число таких одобрений возросло до 47,2 % [5]. Сегодня доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, используются для обоснования необходимости внесения изменений в информацию о лекарственном препарате, а также для формирования клинических рекомендаций и других инструментов поддержки принятия врачебных решений для использования в рутинной медицинской практике.

Кроме того, использование доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, имеет высокий потенциал для разработки новых методов лекарственной терапии, сфокусированных на лечении редких, жизнеугрожающих заболеваний с неудовлетворённой потребностью (*англ.* *unmet needs*), где часто проводятся неконтролируемые клинические исследования из-за отсутствия эффективных методов лечения и сложности проведения параллельного контролируемого исследования. В подобных случаях доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, могут играть ключевую роль в дополнении и конкретизации показаний к применению препарата, преимуществ (с точки зрения эффективности) и рисков (с точки зрения безопасности), в частности при регистрации лекарственного препарата по ускоренной процедуре.

Кроме того, в ноябре 2020 г. FDA объявило о том, что четыре проекта получили гранты для изучения процесса сбора данных реальной клинической практики для трансформации таких данных в доказательственную базу в целях поддержки принятия регуляторных решений [6].

Первый проект посвящён совершенствованию процесса сбора доказательственной базы путём создания устойчивых связей между рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и сбором, и анализом данных реальной клинической практики. Цель исследования — показать, каким образом связь РКИ со сбором и анализом данных реальной клинической практики может улучшить результаты исследований за счёт: увеличения времени

наблюдения пациентов после завершения исследований; получения дополнительных сведений об эффективности и безопасности препаратов; минимизации потери данных и обобщения результатов РКИ для реальных целевых групп пациентов. Согласно гипотезе проекта, включение сбора и анализа данных реальной клинической практики в РКИ может улучшить понимание основных причин потенциальных расхождений между РКИ и нерандомизированными исследованиями. Проектная группа рассчитывает доказать, что использование данных реальной клинической практики является недорогой и эффективной стратегией, которая должна широко применяться при проведении РКИ в будущем.

Второй проект посвящён применению новых статистических подходов для принятия решений в рамках проведения гибридных рандомизированных контролируемых исследований, сочетающих методы внутреннего контроля с данными о пациентах, собранными в реальной клинической практике. В рамках проекта планируется провести анализ и разработать рекомендации для подготовки дизайнов исследований, которые позволят надёжно комбинировать данные, полученные из различных источников (например, в процессе проведения РКИ и в процессе сбора и аккумулирования данных реальной клинической практики), а также трансформировать полученные данные в надёжную доказательственную базу для поддержки принятия регуляторных решений. Для оценки различных дизайнов исследований команда проекта планирует использовать имитационные исследования, данные завершённых клинических исследований и источники данных реальной клинической практики. По завершении проекта команда подготовит учебные материалы и сможет провести специализированные тренинги, в том числе на площадке FDA.

Третий проект нацелен на совершенствование стандартов и методологий для получения доказательственной базы на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики при реализации неонатального пилотного проекта. В рамках исследования будет осуществляться сбор данных отделений интенсивной терапии новорождённых по всему миру. Затем эти данные будут перемещены на специальную аналитическую платформу. В долгосрочной перспективе целью данного проекта является оказание производителям помощи в разработке лекарственных препаратов, предназначенных для новорождённых.

Четвёртый проект посвящён вопросам обработки доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, с помощью систем неструктурированных и структурированных данных для развития персонализированной терапии. Поскольку доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики,

всё чаще используются для формирования клинических гипотез, требуется разработка объективных методологических подходов для поддержания стандартов клинической достоверности. В данном исследовании сравниваются традиционные подходы к формированию RWE (с использованием структурированных данных медицинской документации) с более современными подходами к формированию RWE (включая глубокое фенотипирование и установление связи между данными) при изучении одной и той же популяции пациентов в реальной клинической практике. Получение различных результатов при использовании этих двух подходов позволит предположить, что достоверность результатов при формировании доказательственной базы на основе анализа данных реальной клинической практики может быть обеспечена с помощью применения передовых высокоточных методов обработки данных. Полученные результаты также могут служить основой для подготовки дизайнов исследований в будущем и определения пригодных для анализа данных.

Таким образом в США на законодательном уровне признана важность и перспективность использования данных реальной клинической практики для применения при принятии регуляторных решений. Тем не менее, FDA находится в процессе изучения потенциала данного сектора и формирования соответствующей нормативной базы, в том числе с учётом проведения отдельно взятых пилотных проектов.

Анализ возможных заимствований в законодательство ЕАЭС

Действующие положения нормативного правового поля ЕАЭС не исключают возможности использования данных реальной клинической практики для сообщения уполномоченному органу государства — члена союза новых сведений, которые могут потребовать внесения изменений в документы и данные, содержащиеся в регистрационном досье лекарственного препарата. В то же время возможно внесение уточнений в соответствующие нормы для формального закрепления возможности использования данных реальной клинической практики для принятия регуляторных решений в ЕАЭС.

Так, в частности, возможно дополнить раздел II «Определения» Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 [7], определениями терминов «данные реальной клинической практики» и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики». Термин «данные реальной клинической практики» можно определить 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» можно определить как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики».

Кроме того, возможно внести изменения и в терминологический аппарат Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 [8] с тем, чтобы уточнить, что «пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ, *англ.* post-authorisation safety study; PASS) — исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведённое с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки

эффективности мер по управлению рисками. ПРИБ может быть интервенционным клиническим исследованием или может проводиться как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна, **в том числе с использованием данных реальной клинической практики»**

Уточнение соответствующих базовых определений позволит в будущем углубить соответствующее регулирование и разработать на уровне ЕАЭС более детализированные акты технического характера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциальных конфликтов интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Борзова М.А. — написание текста; Колбин А.С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Борзова Мария Анатольевна

ORCID ID: 0000-0002-6448-6973

Советник, Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Россия

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Borzova Maria A.

ORCID ID: 0000-0002-6448-6973

Counsel, «Trubor» Law Firm, Moscow, Russia

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Литература / References

1. 21st Century Cures Act of 2016, Public Law 114-255, 130 Stat. 1033 (2016).
2. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938, Public Law 75-71752 Stat. 1040.
3. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
4. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. Draft Guidance. May 2019. Available from: <https://www.fda.gov/media/124795/download>.
5. Christina Purpura. The surge in FDA approvals supported by RWE: A look at three recent FDA decisions. April 2020. Available from: <https://aetion.com/evidence-hub/the-surge-in-fda-approvals-supported-by-rwe-a-look-at-three-recent-fda-decisions/>.
6. FDA Announces 4 Grant Awards for Projects Exploring the Use of Real-World Data to Generate Real-World Evidence in Regulatory Decision-Making.

November 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/fda-announces-4-grant-awards-projects-exploring-use-real-world-data-generate-real-world-evidence>.

7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» от 03.11.2016 г. [Decision of the Eurasian Economic Commission Council No. 78 «On the Rules of Registration and Expertise of the Medicines for Human Use» dated 03.11.2016 (In Russ).]

8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision of the Eurasian Economic Commission Council No. 87 «On Approval of the Rules of Good Practice of Pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union» dated 03.11.2016 (In Russ).]