

Анализ рекомендаций и руководств по RWD/RWE за 2021 год. Международный опыт на примере США

Курылев А. А. 

- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Регулирование проведения исследований реальной клинической практики, которые представляются регуляторам разных стран, для обоснования принятия регуляторных решений в отношении лекарственных препаратов в последние годы приобретает особую актуальность. Во втором полугодии 2021 года FDA выпустило проекты 3 документов, регулирующих особенности проведения исследований реальной клинической практики. В статье приводятся основные положения и подходы, изложенные в документах FDA. Рассмотренные документы представляют собой международный опыт, которые может быть использован в разработке локальных рекомендаций.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики; FDA; руководство; электронные медицинские карты

Для цитирования:

Курылев А. А. Анализ рекомендаций и руководств по RWD/RWE за 2021 год. Международный опыт на примере США. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;3(2):1 — 6. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-17>.

Поступила: 23 августа 2022 г. **Одобрена:** 01 сентября 2022 г. **Опубликована:** 17 ноября 2022 г.

Analysis of RWD/RWE recommendations and guidelines for 2021. International experience on the example of USA

Kurylev A. A. 

- First Saint-Petersburg State Medical University Named After Academician Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation
- National Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

The regulatory aspects of the conduction of the real-world clinical data studies became a trend in the past few years. In 2021 FDA issued three projects of such documents. The article resumes the main objectives of these FDA documents. Analysed projects of FDA recommendations represents the international expertise in this field and may be used in the process of building local regulations.

Keywords: real-world clinical practice; FDA; recommendation; electronic medical records

For citation:

Kurylev A.A. Analysis of RWD/RWE recommendations and guidelines for 2021. International experience on the example of USA. *Real-World Data & Evidence*. 2022;3(2):1 — 6. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-17>.

Received: August 23, 2022. **Accepted:** September 01, 2022. **Published:** November 17, 2022.

Во второй половине 2021 года в США были предложены три варианта руководств, касаемых различных аспектов работы с данными реальной клинической практики (*англ.* Real-World Data; RWD) и их анализа (*англ.* Real-World Evidence; RWE) [1-3]. В настоящей публикации представлен краткий анализ двух из этих документов [1, 3]. Не-

обходимо отметить, что указанные руководства являются проектами и окончательно не утверждены. Документы были разработаны целым рядом организаций:

- Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* Food and Drug Administration; FDA);

- Центром по оценке и исследованию лекарственных средств (*англ.* Center for Drug Evaluation and Research; CDER);
- Центром по оценке и исследованию биологических препаратов (*англ.* Center for Biologics Evaluation and Research; CBER).

Прежде всего, необходимо выделить проект руководства «Данные реальной клинической практики: оценка данных электронных медицинских карт и данных медицинских отчётов для обеспечения принятия регулятивных решений в отношении лекарственных и биологических препаратов» [1]. В разработке проекта дополнительно участвовал Онкологический центр передового опыта (*англ.* Oncology Center of Excellence; OCE). Документы представляют собой текущую позицию прежде всего FDA по данному вопросу, не являются обязательными к исполнению.

Руководство создано с целью предоставить спонсорам, исследователям и другим заинтересованным сторонам обоснования для использования электронных медицинских карт (ЭМК) или данных медицинских отчётов клинических исследований для обеспечения принятия регулятивного решения по вопросам эффективности или безопасности лекарственных средств. В нём рассматриваются три основных темы, связанные с потенциальным использованием ЭМК и медицинских отчётов клинических исследований для обеспечения принятия регулятивных решений:

- 1) выбор источников данных, которые должным образом отвечают на вопрос исследования и достаточным образом характеризуют популяции, воздействие (я), интересующий (е) исход (ы) и ключевые ковариаты исследования;
- 2) разработка и валидация определений элементов плана исследования (например, воздействия, исходов, ковариат);
- 3) происхождение и качество данных в процессе их накопления, курирования данных и включения в окончательный набор данных для конкретного исследования.

Особо подчёркивается важность обеспечения надёжности и актуальности данных, используемых для обеспечения принятия регулятивного решения. В контексте настоящего руководства термин «надёжность» включает в себя точность, полноту, происхождение и прослеживаемость данных. Под «актуальностью» понимаются ключевые элементы данных (воздействие, исходы, ковариаты) и достаточное количество репрезентативных пациентов для исследования [1]. Эти требования продиктованы прежде всего различия в медицинской практике во всём мире и между системами здравоохранения,

которые могут повлиять на актуальность источника данных для ответа на вопрос исследования. FDA так же рекомендует обосновать причину выбора конкретных источников данных для решения конкретных гипотез.

Следующий раздел посвящён описанию принципов фиксации данных и источников их получения. FDA рекомендует обращать внимание на полноту источников данных в отношении аспектов лечения и исходов, релевантных вопросу исследования.

Далее следует раздел об объединении данных и синтезе, которые проводят для увеличения объёма информации об отдельных пациентах в динамике по времени и получения дополнительных данных для валидации. Для исследований, требующих объединения данных из нескольких источников или исследовательских центров, FDA рекомендует готовить описание того, каким образом были получены и интегрированы данные из разных источников с сохранением приемлемого качества, учитывая возможность неоднородности характеристик популяции, клинической практики и кодирования в разных источниках данных.

Важную роль FDA в данном документе уделяет сети распределённых данных с использованием унифицированной модели передачи данных (*англ.* Common Data Models; CDM). Обсуждаются три основных подхода CDM, приводятся примеры, в том числе и система Sentinel FDA. Перед использованием сети на основе CDM следует рассмотреть элементы данных, включая наличие в модели необходимых элементов данных и, если они имеются, являются ли они обязательными или необязательными элементами, чтобы определить пригодность для исследования и можно ли устранить выявленные недостатки путём добавления индивидуальных элементов данных под конкретное исследование, сбора дополнительных данных или использования других элементов данных, присутствующих в наборе данных, которые являются приемлемой заменой недостающей информации.

Стандартизированные вычисляемые фенотипы могут облегчить идентификацию сходных популяций пациентов и обеспечить эффективный отбор популяций для крупномасштабных клинических исследований в различных системах здравоохранения. Определение вычисляемого фенотипа должно включать метаданные и вспомогательную информацию об определении, его предполагаемом использовании, клиническом обосновании или научном обосновании определения фенотипа, а также данные, оценивающие валидацию в различных медицинских учреждениях.

Большие объёмы ключевых клинических данных представляют собой неструктурированные

данные в ЭМК, либо в виде данных из полей для ввода произвольного текста (например, примечания врача), либо в виде другой нестандартизированной информации в компьютерных документах (например, рентгенологические описания в формате PDF). Отдельно обсуждают роль искусственного интеллекта (ИИ), так как современные технологии могут обеспечить более быструю обработку неструктурированных электронных текстовых медицинских данных.

Разработчики рекомендаций рассматривают причины пропусков данных. Есть два основных случая, когда информация в источниках может отсутствовать:

- 1) информация предназначалась для сбора (например, структурированное поле присутствует в ЭМК), но отсутствует в источниках данных, что является классическим примером пропусков данных;
- 2) информация исходно не предназначалась для сбора в ЭМК и данных медицинских отчётов и поэтому отсутствует.

В этих случаях сцепление данных и сопоставление данных об одном пациенте из различных источников позволяет устранить пропуски.

Валидация — это отдельный, и, наверное, наиболее объёмный раздел рекомендаций. Подробно обсуждают операциональное определение, как оно должно быть разработано, возможность использования электронного алгоритма, риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов. FDA рекомендует оценивать эффективность операциональных определений на достаточно большой выборке популяции исследования.

В заключение представлены все элементы плана исследования RWD на основании ЭМК или баз данных медицинских отчётов:

- определение временных периодов;
- отбор исследуемой популяции;
- ключевые переменные;
- подтверждение воздействия и валидация;
- определение воздействия;
- подтверждение воздействия — источник данных;
- подтверждение воздействия — продолжительность;
- валидация воздействия;
- подтверждение воздействия — доза;
- дозирование в особых популяциях;
- выбор подходящего компаратора;
- подтверждение исхода и валидация;
- определение интересующих исходов;
- подтверждение исходов;
- валидация исходов;
- смертность — как исход;

- подтверждение ковариаты и валидация;
- искажающие факторы;
- модификаторы эффекта;
- валидация искажающих факторов и модификаторов эффекта.

Дополнительно рассматриваются вопросы, которые необходимо учитывать при проверке качества данных в течение их жизненного цикла. Предлагается концепция жизненного цикла данных ЭМК. Руководящие принципы, оценивающие качество данных ЭМК и медицинских отчётов, в первую очередь ориентированы на сети распределённых данных, в которых различные источники данных объединяются, сцепляются и обрабатываются для создания всеобъемлющего хранилища.

Безусловно, в рекомендациях обсуждается и процесс анонимизации медицинских карт и возможность повторной идентификации уникальных пациентов в исходных данных источника без потери отслеживаемости.

Вторым значимым документом является проект «Рекомендаций по использованию данных реальной клинической практики и доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, для обеспечения принятия регулятивных решений в отношении лекарственных и биологических препаратов» [3]. Разрабатываемый документ представлен для обсуждения в декабре 2021 года и будет представлять собой текущую позицию FDA по данному вопросу, но не устанавливает никаких прав и обязательств.

Прежде всего, FDA признаёт потенциальную полезность использования RWD в интервенционных исследованиях, например, для выявления потенциальных участников предрегистрационных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), для установления конечных точек, исходов (например, возникновение инсульта или других дискретных событий, госпитализация, выживаемость) или для использования в качестве группы сравнения во внешне контролируемом исследовании, в том числе в исторически контролируемых исследованиях.

В связи с этим, необходимо ещё раз напомнить трактовку термина «**интервенционное исследование**» со стороны FDA — это исследования, в котором участникам, либо здоровым добровольцам, либо добровольцам с изучаемым заболеванием, в соответствии с протоколом исследования назначают одно или несколько вмешательств, чтобы оценить влияние этих вмешательств на последующие биомедицинские или поведенческие результаты, связанные со здоровьем.

Классическим интервенционным исследованием считают РКИ, в котором некоторым участ-

никам случайным образом назначают *исследуемый* лекарственный препарат (ЛП), тогда как другие получают *активный* ЛП сравнения или *плацебо*.

Руководство ориентировано главным образом на неинтервенционные клинические исследования. Под **неинтервенционным исследованием** (наблюдательным исследованием) понимают тип *исследования, в котором пациенты получают исследуемый зарегистрированный лекарственный препарат во время обычной медицинской практики* [3]. Примеры неинтервенционных исследований:

- 1) наблюдательные когортные исследования, в которых пациенты определяются как принадлежащие к исследуемой группе в соответствии с ЛП, которые они принимали или не принимали в ходе рутинной медицинской практики, а также выявляются последующие биомедицинские результаты или исходы для здоровья;
- 2) исследования «случай-контроль», в которых пациенты определяются как принадлежащие к исследуемой группе на основании наличия или отсутствия связанных со здоровьем биомедицинских или поведенческих результатов, а также определяется предшествующее лечение.

Таким образом, неинтервенционные исследования анализируют данные, отражающие использование зарегистрированного ЛП, применяемого в рутинной медицинской практике, в соответствии с клинической оценкой врачом и на основе особенностей пациента, а не согласно распределению участника в исследуемую группу в соответствии с протоколом исследования.

Отдельно авторы рекомендаций останавливаются на нормативно-правовых аспектах неинтервенционных (наблюдательных) исследований. Независимо от интервенционного или неинтервенционного плана исследования, представленные спонсором в заявке на регистрацию ЛП для подтверждения безопасности и/или эффективности ЛП, должны соответствовать применимым правовым нормам FDA, чтобы заявка была одобрена. Многие неинтервенционные исследования включают только анализ данных, отражающих использование зарегистрированного ЛП в рутинной медицинской практике, некоторые неинтервенционные исследования включают дополнительные действия или процедуры, указанные в протоколе (например, опросники, лабораторные тесты, инструментальная диагностика), которые собирают дополнительные данные для решения вопросов, представляющих интерес в этих исследованиях. Несмотря на то, что FDA не рассматривает эти типы исследований как клинические исследования, защита людей в этих обстоятельствах имеет решающее значение, и спонсоры должны обеспечить соблюдение требований согласно регламентам FDA.

Авторы выделяют и подчёркивают целый ряд необходимых составляющих [3].

Во-первых, прозрачность сбора и анализа данных. С позиций разработчиков настоящих рекомендаций, если результаты неинтервенционного исследования предназначены для поддержки заявки на регистрацию ЛП, спонсоры должны взаимодействовать с FDA на ранних стадиях разработки исследования. Так, спонсоры должны направить проекты предлагаемых протоколов и плана статистического анализа (*англ.* statistical analysis plan; SAP) на рассмотрение и предоставление замечаний до утверждения окончательной версии этих документов и до проведения анализа исследования. Спонсоры должны описать в протоколе исследования все источники данных, к которым был получен доступ при разработке исследования, а также результаты оценки реализуемости или исследовательского анализа этих источников данных. Спонсоры должны описать особенности пациентов исходной популяции (т.е. популяции, из которой отобрана исследуемая популяция) и исследуемой популяции (т.е. популяции, для которой проводится анализ) и отметить любые различия, которые могут повлиять на окончательные результаты исследования. Чтобы обеспечить прозрачность плана исследования, спонсоры должны разместить протоколы исследований на общедоступных веб-сайтах, таких как ClinicalTrials.gov или на веб-странице Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (ENCePP) для пострегистрационных исследований.

Во-вторых, когда неинтервенционное исследование не включает никаких дополнительных вспомогательных действий, мониторинг исследования обычно ориентирован на поддержание надёжности RWD и целостности данных, начиная с извлечения данных из источника (т.е. накопления данных) посредством курирования и преобразования данных, а также представления результатов. Когда неинтервенционное исследование включает в себя дополнительные действия и процедуры, указанные в протоколе, мониторинг исследования должен проводиться с соблюдением применимых мер защиты человека и сохранением целостности данных. Для надзора за исследованиями FDA рекомендует спонсорам использовать подход к управлению качеством, основанный на оценке рисков. Этот подход в большинстве случаев ориентирует надзорные мероприятия спонсора на предотвращение или снижение важных и вероятных рисков для качества исследования, а также на процессы, имеющие решающее значение для защиты человека, когда дополнительные действия или процедуры, указанные в протоколе, включены в неинтервенционное исследование.

Учитывая, что неинтервенционные исследования изучают использование ЛП в рутинной медицинской практике, FDA требует, чтобы соответствующие выявленные нежелательные явления были представлены в FDA в соответствии с правилами пострегистрационной отчётности по безопасности.

FDA признаёт, что спонсоры часто будут использовать только часть (часто называемая аналитическим набором данных) более крупного набора данных реальной клинической практики для проведения анализа в обоснование изменений, например, в маркировке [3]. Большой набор данных может содержать информацию об утверждённом и неутверждённом использовании препарата в клинической практике. Если спонсор проводит исследование в поддержку конкретного изменения маркировки (например, новое показание), FDA не требует от него поиска по всей базе данных всех видов использования препарата на предмет нежелательных явлений, которые соответствовали бы требованиям FDA к пострегистрационной отчётности. Тем не менее, если в ходе проведения неинтервенционного исследования спонсор выявляет нежелательные явления, на которые распространяются требования к пострегистрационной отчётности, о таких явлениях необ-

ходимо сообщать в соответствии с применимыми требованиями к пострегистрационной отчётности.

Спонсоры, представляющие неинтервенционные исследования для рассмотрения заявки на регистрацию в FDA, должны взять на себя ответственность за все мероприятия, связанные с разработкой, проведением и надзором за исследованиями. Обеспечение надлежащего мониторинга исследования, включая (если применимо) выбор монитора, имеющего достаточную квалификацию и опыт для исследований, требующих сбора дополнительных данных (например, результатов лечения по оценке пациентов или лабораторных показателей).

Если спонсоры привлекают третьи стороны (например, поставщиков данных или подрядные исследовательские организации) для выполнения определённых задач, связанных с исследованием, спонсоры должны документально зафиксировать функции и обязанности организации или организаций, которые выполняют эти задачи. Эти документы должны быть доступны FDA по запросу. Спонсоры должны нести ответственность за всю деятельность, связанную с исследованием, если только спонсор не передал свои обязанности подрядной исследовательской организации.

Закключение

Таким образом, только за полгода 2021 года в США были разработаны и предложены три руководства по RWD/RWE [1-3]. Документы представляют собой текущую позицию FDA по данному вопросу, не устанавливают никаких прав и не являются обязательными. Данные руководства представляют собой уникальный информативный материал для

разработки рекомендаций для Евразийского экономического союза и Российской Федерации. В настоящий анализ не был включён проект руководств «Реальные данные: оценка реестров для поддержки принятия нормативных решений в отношении лекарственных средств и биологических продуктов», документ будет нами рассмотрен отдельно [3].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Курылев А. А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курылев Алексей Александрович — к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of authors. Kurylev AA — text writing; editing; final approval of the manuscript.

ABOUT THE AUTHORS

Kurylev Alexey A. — Cand. Sci. Med., Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia; FSBI National Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

Литература/References

1. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2020-D-2307-0002>.
2. Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
3. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug>.
4. Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoeconomic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets. <https://www.fda.gov/media/79922/download>. myRWD