

Данные реальной клинической практики: обобщенные регуляторные подходы ЕС и Японии

Борзова М. А. 

Адвокатское бюро «Трубор», Российская Федерация, Москва

Аннотация:

В статье описываются регуляторные подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, которые применяются в Европейском союзе и Японии.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; регуляторные подходы; международный опыт

Для цитирования: Борзова М.А. Данные реальной клинической практики: обобщенные регуляторные подходы ЕС и Японии // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2):11-16. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-7>.

Поступила: 15 февраля 2022 г. **Одобрена:** 18 февраля 2022 г. **Опубликована:** 23 февраля 2022 г.

Real-world data: general regulatory approaches in the EU and Japan

Borzova M. A. 

"Trubor" Law Firm, Russian Federation, Moscow

Abstract

The article describes the regulatory approaches to the collection, analysis and usage of real-world data applied in the European Union and Japan.

Keywords: real-world data; regulatory approaches; international experience

For citation: Borzova MA. Real-world data: general regulatory approaches in the EU and Japan. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):11-16. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-7>.

Received: February 15, 2022. **Accepted:** February 18, 2022. **Published:** February 23, 2022.

Введение

Данные реальной клинической практики – это правовая институт, который начал своё формирование в развитых правовых системах. В США, Европейском союзе (ЕС) и Японии запускаются пилотные проекты, создаются рабочие группы для обсуждения наиболее актуальных вопросов в данной сфере, прорабатывается изменение нормативной базы. Изучение соответствующего опыта необходимо, в том числе, для оценки возможностей заимствования и адаптации существующих в международной практике подходов в право Евразийского экономического союза (ЕАЭС) для повышения качества и доступности медицинской помощи для пациентов.

Материалы и методы

Анализ международного регуляторного опыта – это комплексная задача. С одной стороны, существует принципиальная разница между правовыми

традициями, существующими в англо-американской и романо-германской системе права. С другой стороны, глобализация привела к сближению подходов указанных двух систем, а создание наднациональных государственных образований и появление союзного права (в частности, в Европейском союзе) привело к существенному смешению различных правовых и регуляторных принципов. В связи с этим анализ международного опыта невозможен без прослеживания истории формирования в праве тех или иных инструментов. Кроме того, при анализе иностранного регуляторного опыта фундаментальную роль играет доктрина и толкования экспертов, которые были в том числе использованы для подготовки настоящей статьи.

Результаты

Данное исследование показало, что базовые подходы к регулированию вопросов сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики

содержатся не только в практических руководствах, но в первую очередь, заложены на уровне концептуальных стратегических документов в развитых правовых порядках, которые задают вектор развития правового поля на среднесрочную и долгосрочную перспективу.

Анализ регуляторных подходов в ЕС

В августе 2016 года Европейское агентство по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency; EMA) опубликовало Руководство для компаний, рассматривающих «адаптивные пути» вывода препаратов на фармацевтический рынок (далее – Руководство в отношении выбора адаптивных путей) (англ. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach) [1]. В Руководстве в отношении выбора адаптивных путей приведён ряд примеров использования данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в ЕС, среди которых:

- i. использование существующих реестров заболеваний для определения естественной истории заболевания, текущего уровня медицинской помощи, привлечённых 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 препарата;
- iv. (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 препарата для оценки эффективности, долгосрочных результатов, времени до констатации неэффективности лечения, подтверждение диагноза и др.;
- vi. увязка реестров лекарственных средств со схемами лекарственного возмещения на основе применения системы разделения рисков (оплата за результат, ежегодные выплаты и др.);
- vii. расширение показаний к применению на основе сочетания данных реестров заболеваний и данных программ раннего доступа (для редких, тяжёлых заболеваний, когда данные рандомизированных клинических исследований доступны только для менее тяжёлых форм заболевания);

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

ix. исследования несерологических результатов вакцинации.

В то же время, вопросы использования данных реальной клинической практики нашли закрепление и на уровне стратегических документов Европейского союза. Так, ЕМА опубликовало 31 марта 2020 года Стратегию развития регуляторного ландшафта в сфере науки и технологий здравоохранения до 2025 года (далее – Стратегия) (англ. EMA Regulatory Science Strategy to 2025) [2]. Пункт 3.3.4 данного документа в качестве одной из целей, стоящих перед уполномоченными органами ЕС, указывает «содействие использованию данных реальной клинической практики с высокой достоверностью для принятия регуляторных решений».

Согласно Стратегии, данные реальной клинической практики используются в ЕС преимущественно на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарственного препарата. Однако ЕМА признаёт, 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 в отношении лекарственных препаратов. При этом в Стратегии также указано о необходимости создания методик работы с источниками информации, аналитических и эпидемиологических методов получения достоверных доказательств, и 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 в отношении безопасности лекарственных препаратов (в том числе, в части взаимодействия препаратов между собой);

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

В 2019 году был выпущен совместный Отчёт Специальной рабочей группы НМА (англ. Heads of Medicines Agencies) и ЕМА по большим данным (далее – Отчёт) (англ. EMA-NMA Big Data Task Force Report) [3]. В рамках направления «обеспечение своевременного доступа к общеевропейским данным в области здравоохранения» Отчёт рекомендует поддерживать создание распределённых сетей данных для улучшения своевременного доступа к информации в целях ускорения генерации данных реальной клинической практики при использовании различных баз данных. По направлению «обеспечение связи между данными» в Отчёте рекомендуется инвестировать в развитие методов, позволяющих связать источники данных фармаконадзора с источниками данных реальной клинической практики и неклиническими источниками данных. Также в качестве рекомендаций в данном Отчёте 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 практики и при проведении исследований.

В 2021 году был проведён девятый пересмотр Руководства Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора по методологическим стандартам в фармакоэпидемиологии (далее – Руководство) (англ. ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology) [4]. В Руководстве даётся ряд ссылок на методологические стандарты использования данных реальной клинической практики при проведении исследований (в том числе международных).

Кроме того, для изучения возможностей использования данных реальной клинической практики в ЕС был реализован ряд проектов [5], таких как:

- i. IMI ADAPT SMART Project, в котором оценивалось использование данных реальной клинической практики для дополнения данных рандомизированных клинических исследований и для предоставления достаточных доказательств в целях расширения возможностей применения препарата 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

партнёрство между ЕС и европейской фармацевтической промышленностью (в лице Ассоциации EFPIA) для реализации ряда инициатив, направленных на расширение и ускорение доступа пациентов к препаратам по тем нозологиям, по которым существует неудовлетворенная медицинская потребность. В проектах GetReal обсуждались, предлагались и создавались инструменты для поддержки новых надёжных методов получения доказательств, основанных на данных реальной клинической практики для использования на протяжении всего жизненного цикла лекарственных препаратов.

Таким образом, в Европейском Союзе фактически данные реальной клинической практики используются для поддержки принятия решений уполномоченных органов в течение длительного времени. Регулирование по данному вопросу не детализировано на том уровне, какой существует в Соединённых Штатах Америки [6]. Тем не менее, положения о возможности использования данных реальной клинической практики содержатся как на уровне стратегических документов, так и на уровне более практических руководств. С этой точки зрения возможно заимствование такого подхода и в право Евразийского экономического союза

Анализ регуляторных подходов в Японии

В 2014 году Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии опубликовало руководство по проведению фармакоэпидемиологических исследований безопасности лекарственных препаратов 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) [7]. Данный документ рассматривается в научной литературе 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 [8].

В 2017 году Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии опубликовало документ «Основные принципы использования медицинской информационной базы данных по фармаконадзору в пострегистрационный период» [9]. Кроме того, с 2017 года Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии предоставляет консультационные услуги по использованию данных реальной клинической практики при разработке и планировании пострегистрационных исследований [10]. В 2018 году Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии опубликовало документ «Фак-

торы, которые следует учитывать для обеспечения надёжности пострегистрационного исследования баз данных для лекарственных препаратов» [11]. В 2019 году в Закон об обеспечении качества, эффективности и безопасности продуктов, включая лекарственные препараты и медицинские изделия, были внесены изменения, согласно которым научные организации, университеты и другие подобные учреждения должны прилагать усилия для налаживания сотрудничества в сфере надлежащего использования лекарственных препаратов и медицинских изделий, и собирать для этих целей информацию (включая данные реальной клинической практики) [12].

Более того, обновлённая Стратегия возрождения Японии, принятая в 2015 году, стала стимулом для внедрения новых методов исследований, в частности, путём создания специализированной инфраструктуры на основе информации, содержащейся в реестрах заболеваний [13]. Ссылаясь на необходимость использования реестров, включая реестры заболеваний и реестры продуктов, при разработке лекарственных препаратов в случаях, когда традиционные рандомизированные клинические исследования невозможны (например, для орфанных препаратов), Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии в марте 2021 года разработало: «Основные принципы использования реестров для подачи заявлений» и «Вопросы, которые следует учитывать для обеспечения надёжности при использовании данных реестров при подаче заявлений» [14]. Эти два руководства применяются к случаям, когда данные реестров включаются в документы по клиническим исследованиям, представленным в уполномоченный орган в соответствии с Законом о лекарственных препаратах и медицинских изделиях.

Использование данных реальной клинической практики в целях оценки безопасности или эффективности препарата со стороны уполномоченного органа также допускается в рамках процедуры условной регистрации препарата, введённой в 2017 году, что получило официальное закрепление в Законе об обеспечении качества, эффективности и безопасности продукции, включая лекарственные препараты и медицинские изделия, в 2020 году [15].

В 2019 и 2020 годах Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии также инициировало консультации, посвящённые использованию данных реестров и проведению исследований на основе баз данных, не только для целей фармаконадзора, но и для оценки возможности нового применения зарегистрированных препаратов. В марте 2020 года был подготовлен документ «Факторы, которые следует учитывать для обеспечения надёжности пострегистрационного исследования базы данных для регенеративных медицинских изделий». В марте 2019 года был опубликован документ «Процедуры

разработки Плана пострегистрационного исследования» [16].

В апреле 2021 года Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии учредило рабочую группу по данным реальной клинической практики, в которую входят многопрофильные эксперты управления из различных департаментов, таких как департамент по оценке новых лекарственных препаратов, 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 использования данных реальной клинической практики в японской нормативно-правовой базе. Эта группа также играет активную роль в обмене знаниями и опытом не только в рамках работы Управления лекарственных средств и медицинских изделий и Министерства здравоохранения, труда и благосостояния Японии, но и с заинтересованными сторонами, научными кругами и зарубежными регулирующими органами [17].

Несмотря на то, что международные эксперты указывают на отсутствие в правовом поле закреплённого формального определения термина «данные реальной клинической практики», в Японии проработаны подходы к возможности использования таких данных для поддержки принятия регуляторных решений. Анализ соответствующих подходов также целесообразен для оценки возможного заимствования в право ЕАЭС.

Заключение

На основании изложенного можно заключить, что в международном опыте подходы к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики активно развиваются. Тем не менее даже развитые правовые порядки сталкиваются с системными проблемами, требующими решения. Так, «Аналитическое исследование по использованию данных реальной клинической практики для целей проведения клинических исследований, оказания медицинской помощи, принятия регуляторных решений, оценки технологий здравоохранения и разработки нормативных актов» (англ. Study on the use of real-world data (RWD) for research, clinical care, regulatory decision-making, health technology assessment, and policymaking), подготовленное под эгидой Европейской комиссии в июле 2021 года [18], указывает на следующие основные направления действий, необходимых для совершенствования подходов к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики в ЕС, среди которых:

- i. разработка общих методологических принципов сбора и анализа данных реальной клинической практики;
 - ii. поддержка доступности и функциональной совместимости ресурсов, содержащих данные реальной клинической практики;
 - iii. обеспечение единообразного толкования и применения регулирования о защите персональных данных для целей сбора и анализа данных реальной клинической практики;
 - iv. повышение доверия к использованию данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений и понимания научной целостности, качества и точности соответствующих данных;
 - v. разработка и утверждение комплексной стратегии использования данных реальной клинической практики в здравоохранении;
 - vi. демонстрация практической значимости данных реальной клинической практики на примере реализации пилотных проектов;
 - vii. содействие созданию синергии между существующими инициативами в области использования данных реальной клинической практики и результатами завершённых проектов.
- Обозначенные выше рекомендации актуальны не только в рамках ЕС, но и для ЕАЭС, а соответствующий план действий может стать основой для развития подходов к регулированию порядка использования данных реальной клинической практики на территории ЕАЭС в будущем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов в связи с данной работой.
Одобрение комитетом по этике. Обзорная статья не требовала одобрения Комитетом по этике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Борзова Мария Анатольевна – советник, Адвокатское бюро «Трубор», Россия, Москва
 e-mail: maria.borzova@gmail.com  <https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

Список литературы

- Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach_en.pdf.
- EMA Regulatory Science Strategy to 2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy#regulatory-science-strategy-to-2025-section>.
- HMA-EMA Joint Big Data Taskforce. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma-ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf.
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 9). Available from: https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/1.ENCePPMethodsGuideRev.9.pdf.
- EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real-World Evidence by International Markets. Available from: https://www.efpia.eu/media/602956/efpia-rwe-position-paper_aug2021.pdf.
- 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> [Borzova M.A., Kolbin A.S. 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.)].
- Pharmacoepidemiology in Japan: medical databases and research achievements. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729130/>.
- Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.
- Regulatory Utilization of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2021/regulatory-utilization-of-real-world-data-and-real-world-evidence-in-japan/>.
- Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.

11. Regulatory Utilization of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2021/regulatory-utilization-of-real-world-data-and-real-world-evidence-in-japan/>.
12. EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real-World Evidence by International Markets. Available from: https://www.efpia.eu/media/602956/efpia-rwe-position-paper_aug2021.pdf.
13. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.
14. Current Status, Challenges, and Future Perspectives of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40801-021-00266-3>.
15. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2410>.
16. EFPIA's Position on the Use & Acceptance of Real-World Evidence by International Markets. Available from: https://www.efpia.eu/media/602956/efpia-rwe-position-paper_aug2021.pdf.
17. Regulatory Utilization of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2021/regulatory-utilization-of-real-world-data-and-real-world-evidence-in-japan/>.
18. Study on the use of real-world data (RWD) for research, clinical care, regulatory decision-making, health technology assessment, and policymaking. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6f758166-2198-11ec-bd8e-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-241531453>.