

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

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 июня 2025 года № 15.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии с пунктом 3 статьи 3, пунктами 1 и 2 статьи 4, статьей 6, пунктами 2 и 7 статьи 7, пунктами 1 и 2 статьи 12 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и в целях выработки общих подходов к организации использования данных реальной клинической практики в рамках обращения лекарственного препарата

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 30 календарных дней с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при использовании данных реальной клинической практики в рамках обращения лекарственного препарата использовать Руководство согласно приложению.

*Врио Председателя Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

Б. Султанов

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 10 июня 2025 г. № 15

РУКОВОДСТВО

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

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано в целях определения принципов и подходов к получению, анализу и использованию данных реальной клинической практики в рамках обращения лекарственного препарата в соответствии с актами органов Евразийского экономического союза (далее – Союз) в сфере обращения лекарственных средств, а также в целях оптимизации проведения исследований данных реальной клинической практики путем применения общих принципов трансформации данных реальной клинической практики в доказательства, полученные на основе таких данных,

для обоснования принятия регуляторных решений уполномоченными органами государств – членов Союза (далее – государства-члены) в сфере обращения лекарственных средств.

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

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

4. Все данные, используемые в рамках реальной клинической практики в соответствии с Рекомендацией Совета Евразийской экономической комиссии от 18 октября 2024 г. № 1 "Об общих подходах к развитию регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза в части сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики", являются обезличенными и трансграничная передача персональных данных не осуществляется.

Источники данных реальной клинической практики включают в себя:

данные интервенционных исследований;

данные наблюдательных (неинтервенционных) исследований;

регистры и базы медицинских данных на основе регистров;

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

обезличенные данные электронных медицинских карт;

данные носимых устройств, применяемых пациентами в амбулаторных условиях;

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

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

Допускается использовать технологии искусственного интеллекта для сбора данных реальной клинической практики.

II. Пригодность данных реальной клинической практики для получения доказательств на их основе

5. Пригодность данных реальной клинической практики оценивается по релевантности и надежности данных.

Релевантность данных

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

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

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

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

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

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

Надежность

8. Под надежностью (воспроизводимостью) понимается характеристика данных, позволяющая при соблюдении необходимых условий получать устойчивый (надежный, воспроизводимый) результат.

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

10. При исследовании данных реальной клинической практики невозможно избежать неполноты (пропусков) данных, что обусловлено как случаями отсутствия всех данных по определенному параметру, так и отсутствием значений в пределах показателя. Превышение определенной доли отсутствующих данных может значительно повысить степень неопределенности выводов, получаемых в результате проведения исследования. Особенно значимо наличие пропусков для основных переменных исследований, а также параметров (ковариатов), которые оказывают влияние на основные переменные. При наличии значительного количества пропусков следует тщательно оценить возможность использования таких данных для получения доказательств.

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

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

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

- а) наличие четких процедур и квалифицированного персонала для сбора данных;
- б) использование единых систем классификации элементов, явлений и событий (словарей терминов);
- в) соблюдение единых временных рамок для сбора информации о ключевых конечных точках;
- г) разработка планов исследований, протоколов и порядка проведения статистического анализа при сборе данных реальной клинической практики;
- д) адекватность технических методов сбора элементов данных, включая:
 - интеграцию данных из разных источников;
 - систему регистрации данных о применении вмешательств и проведении лабораторных тестов;
 - учет данных последующего наблюдения;
 - связь с внешними источниками (например, данными от страховых компаний и фондов);
 - безопасность данных;
- е) иные аспекты обеспечения качества.

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

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

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

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

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

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

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

е) целостность данных, при сборе которых невозможно исключить пропуски данных, что обусловлено наличием недостающих переменных и их значений. Однако доля недостающих данных в конкретном исследовании не должна превышать обоснованный для конкретного исследования предел, особенно если речь идет о ключевых переменных исследованиях;

ж) корректность данных, которая определяется такими параметрами, как последовательность и рациональность. Последовательность данных предполагает единообразие используемых стандартов, форматов и методов расчета и представления данных. Рациональность данных определяется уникальностью значений переменных, их распределением и разбросом, точностью измерения и соответствием значимых переменных (и динамики их изменения во времени) ожиданиям (допущениям), сформулированным при планировании исследования. Корректность данных реальной клинической практики должна быть подтверждена в том числе путем сопоставления с данными из авторитетных источников, а любым несоответствиям должно быть дано рациональное объяснение;

з) прозрачность данных, которая предполагает, что источники данных реальной клинической практики, а также все этапы их сбора и анализа должны быть

прозрачными и прослеживаемыми. Особенно важно иметь возможность четко определить первичные данные для ключевых показателей исследования. Прозрачность данных предполагает также их доступность, возможность получения информации из различных баз медицинских данных (возможность обмена информацией между различными базами медицинских данных) и надежность методов защиты персональных данных пациентов;

и) качество данных, которое предполагает меры обеспечения качества данных реальной клинической практики, включающие в себя, помимо прочего, следующее:

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

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

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

достаточная техническая оснащенность при использовании определенных методов сбора элементов данных, включая объединение данных из разных источников, данных о применении лекарственных препаратов и результатов лабораторных и инструментальных исследований, протоколов последующего наблюдения, наличие привязки к данным страховых медицинских организаций и фондов и др.;

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

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

17. Рекомендуется в отчет о проведенном исследовании данных реальной клинической практики включать раздел, описывающий процедуры обеспечения целостности, корректности, прозрачности, качества, защищенности данных, принятые допущения в ходе планирования и проведения исследования данных реальной клинической практики и обоснование таких допущений.

IV. Принципы разработки дизайна исследований данных реальной клинической практики

18. Исследования данных реальной клинической практики могут иметь интервенционный и наблюдательный (неинтервенционный) дизайн и в зависимости от

дизайна называются соответственно интервенционными и наблюдательными (неинтервенционными) исследованиями реальной клинической практики.

Интервенционные исследования данных реальной клинической практики проводятся в соответствии с требованиями актов органов Союза к проведению и организации клинических исследований и законодательством государств-членов.

Наблюдательные (неинтервенционные) исследования данных реальной клинической практики проводятся в соответствии с разделом X Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, а также в соответствии с законодательством государств-членов.

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

20. Проведение наблюдательных (неинтервенционных) исследований данных реальной клинической практики следует обосновать опираясь на объективные данные. Не допускается проведение любых исследований данных реальной клинической практики для достижения маркетинговых целей или в рамках промоционной деятельности.

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

21. Основными этапами формирования доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, являются:

- а) проверка корректности первичных данных реальной клинической практики участников исследования;
- б) обоснование выбора методов статистической обработки первичных данных реальной клинической практики участников исследования;
- в) осуществление статистического анализа;
- г) поиск и обнаружение закономерностей;
- д) формирование выводов.

22. Для повышения качества получаемых на основе данных реальной клинической практики доказательств рекомендуется формирование протокола исследования и плана статистического анализа до начала проведения статистического анализа. Поскольку данные реальной клинической практики собираются иначе, чем данные классических рандомизированных клинических исследований, велика вероятность смещения оценок, угрозы недостоверности выводов. Как следствие, алгоритмы и инструменты обработки данных в исследованиях данных реальной клинической практики обычно отличаются от применяемых в классических рандомизированных клинических исследованиях.

Учитывая особенности обработки данных в исследованиях данных реальной клинической практики, в случае, если результаты исследований данных реальной клинической практики используются при принятии регуляторных решений, уполномоченный орган государства-члена вправе запросить первичные обезличенные данные для проверки полученных выводов или осуществления альтернативной статистической обработки при необходимости. При использовании сложных дизайнов и методов статистической обработки данных реальной клинической практики заявитель вправе запросить консультацию уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена по планируемым к применению дизайну и методам статистического анализа.

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

23. Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, следует оценивать с помощью 2 основных критериев:

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

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

24. При оценке доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, уполномоченному органу (экспертной организации) государства-члена следует учитывать следующие аспекты в рамках данных реальной клинической практики, полученных в этом государстве-члене:

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

б) применение мер, обеспечивающих контроль проведения исследования;

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

г) эффективный контроль систематических ошибок;

д) выбор методов статистического анализа, обеспечивающих прозрачность и воспроизводимость процесса формирования доказательств;

е) обоснованность интерпретации результатов.

25. Дизайн исследования, все возможные допущения и конкретные определения и методы, необходимые для формирования доказательств, полученных на основе данных

реальной клинической практики, следует четко определить заранее в протоколе исследования.

26. Перед принятием решения об использовании доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, следует оценить возможность решения соответствующих клинических вопросов с помощью таких доказательств. Для этого следует рассмотреть следующие аспекты:

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

б) требования уполномоченных органов государств-членов к использованию доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики (отсутствие противоречий, наличие специфических требований для определенных терапевтических направлений и др.);

в) этический аспект (минимизация риска возникновения этических проблем в случае отказа от использования доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, а также вопросы конфиденциальности данных реальной клинической практики).

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

28. При недостаточном качестве исследований данных реальной клинической практики следует не допускать использование их результатов в целях обоснования принятия регуляторных и иных решений.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

33. Раздел VII Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения предусматривает возможность установления дополнительных требований для заявителей в рамках осуществления новой регистрации лекарственного препарата (регистрация лекарственного препарата с установлением дополнительных требований), подтверждения регистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата. В качестве таких дополнительных требований уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена вправе установить необходимость проведения пострегистрационных исследований эффективности и (или) безопасности лекарственного препарата. В этих случаях заявителем могут быть представлены в том числе данные, выполненные в условиях реальной клинической практики. В рамках контроля выполнения заявителем указанных требований уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства осуществляется оценка соответствия представляемых данных реальной клинической практики и доказательств, полученных на их основе, положениям настоящего Руководства и положениям актов органов Союза в сфере сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики в рамках обращения лекарственного препарата.