

Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств

А.С. Колбин^{1,2}, Р.Р. Ниязов³, В.В. Калинин⁴, С.В. Глаголев⁴

¹ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ²СПбГУ, Санкт-Петербург, ³ООО “Центр научного консультирования”, Москва, ⁴Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва

Для корреспонденции:
А.С. Колбин. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, alex.kolbin@mail.ru.

Для цитирования:
Колбин А.С., Ниязов Р.Р., Калинин В.В., Глаголев С.В. Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств. Клин. фармакол тер 2023;32(4): 16-23 [Kolbin AS, Niyazov RR, Kalinichenko VV, Glagolev SV. Use of real-world data for drug development. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):16-23 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-16-23.

Данные реальной клинической практики (RWD) и доказательства, полученные на основе их анализа (RWE), — международный тренд в современной системе здравоохранения.

Авторы рассматривают перспективы использования RWD/RWE при проведении клинических исследований лекарственных средств в следующих основных шести категориях: лекарственные взаимодействия; подбор доз в особых популяциях, таких как пациенты с нарушением функции органов элиминации; дозирование у детей; использование количественной клинической фармакологии в разработке ЛС на основе моделей (model-informed drug development, MIDD); использование RWE в качестве параллельного источника данных, дополняющего рандомизированное контролируемое исследование для расширения показаний; RWD/RWE для создания внешнего контроля при редких заболеваниях.

Ключевые слова. Клиническая фармакология, данные реальной клинической практики, доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, доклиническая разработка, клинические исследования.

Данные реальной клинической практики и доказательства, основанные на их анализе, — международный тренд в современной системе здравоохранения, которая характеризуется следующими составляющими: прецизионная и пациент-ориентированная медицина, широкое использование биотехнологических препаратов, генной и клеточной терапии, экспериментальный фармаконадзор, внедрение

искусственного интеллекта в анализ больших данных и т.д. [1]. В Евразийском экономическом союзе в 2022 г. Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 78 “О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения” были закреплены определения RWD и RWE. Так, данные реальной клинической практики (real-world data, RWD) — данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников. Доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики (real-world evidence, RWE), — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [2].

Источники RWD развиваются и расширяются — от традиционных, таких как базы данных электронных медицинских карт (ЭМК) и интегрированных ЭМК, регистры, данные страховых фондов, исходы, сообщаемые пациентами, результаты обсервационных исследований, до новых типов, к которым относят изучение паномики (геномики и микробиомики), а также данные, генерируемые человеком с помощью носимых устройств и социальных сетей [3]. Одной из ключевых задач, стоящих перед RWD/RWE, считают их интеграцию в систему принятия решений, применение этих данных для разработки и регистрации медицинских технологий, включение RWE в



Рис. 1. Примеры применения данных реальной клинической практики на протяжении разработки и клинического испытания лекарственного средства (адаптация R. Zhu и соавт. [8]). DDI — лекарственные взаимодействия, HCRU — использование ресурсов здравоохранения, I/E — критерии включения и исключения

систему возмещения затрат и разработку клинических рекомендаций [1,4-6].

Жизненный цикл лекарственного средства (ЛС) включает в себя следующие этапы: открытие и фундаментальные исследования; доклинические исследования; клинические испытания; регистрация и пострегистрационный жизненный цикл [7]. В общих чертах цикл можно представить как доклиническую и клиническую разработку и пери- и пострегистрационную фазы. На этапах доклинической и клинической разработки возможно использования RWD/RWE для оптимизации планирования и проведения клинических исследований (рис. 1).

Заслуживает внимание позиция Международного консорциума по инновациям и качеству в фармацевтической отрасли (International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development, IQ), а также Американского общества по клинической фармакологии и терапии (American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, ASCPT) [8,9]. Эти организации выделяют перспективы использования RWD/RWE при разработке лекарств в следующих

основных шести категориях:

- лекарственные взаимодействия (drug–drug interaction, DDI);
- подбор дозы ЛС в особых группах населения, таких как пациенты с нарушением функции органов элиминации;
- дозирование ЛС у детей;
- использование количественной клинической фармакологии в разработке ЛС на основе моделей (model-informed drug development, MIDD);
- использование RWE в качестве параллельного источника данных, дополняющего результаты рандомизированных контролируемых исследований, для расширения показаний;
- RWD/RWE для создания внешнего контроля при редких заболеваниях.

Лекарственные взаимодействия (DDI)

В реальной клинической практике лекарственные взаимодействия могут привести к росту заболеваемости, нежелательным реакциям, госпитализации, увеличению длительности пребывания пациента в медицинской

организации или ухудшению исходов. Оценка риска DDI имеет решающее значение и при планировании предрегистрационных клинических исследований, поскольку может повлиять на критерии включения/исключения сопутствующих ЛС, набор пациентов и т.д. Важно также точно определить профиль DDI перед введением той или иной дозы ЛС пациентам.

Одним из источников информации о DDI могут быть и данные реальной клинической практики. Так, J.D. Duke и соавт. (2012) идентифицировали потенциальные пары лекарство-лекарство, которые могут привести к миопатии из-за лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментами цитохрома (CYP) 450 [10]. Первоначально авторы составили список из 13197 потенциальных пар ЛС, которые, по прогнозам и по опубликованным данным фармакологических экспериментов *in vitro*, могут иметь высокий потенциал DDI. Затем они определили 3670 пар ЛС, принимаемых в условиях реальной клинической практики, на основе базы RWD, содержащей более 800 000 пациентов. Наконец, на основе статистической оценки были идентифицированы пять пар ЛС, которые имели повышенный риск миопатии и характеризовались клинически значимыми DDI, реализуемыми через изоферменты CYP. Авторы пришли к выводу, что аналогичный алгоритм использования RWD может быть полезен и для выявления клинически значимых лекарственных взаимодействий уже одобренного ЛС. Другой пример показал, что комбинированная терапия цефтриаксоном и лансоприазолом увеличивает риск приобретенного синдрома удлиненного интервала QT [11]. Исследователи выявили 889 пар комбинаций ЛС, после применения которых сигналы о риске синдрома удлиненного интервала QT поступали в систему сообщений о нежелательных явлениях FDA (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS). Затем для сужения идентифицированных пар DDI до 8 комбинаций, включая комбинацию цефтриаксона и лансоприазола, использовали базу данных ЭМК с 1,6 миллионами ЭКГ 380 000 пациентов. Более того, далее были проведены эксперименты с использованием патч-клэмп, которые показали значительное ингибирование генного канала у пациентов за счет синергетического эффекта комбинации этих ЛС. В данном примере было показано, что использование RWD для оценки риска DDI и последующие лабораторные эксперименты для выяснения механизмов DDI могут быть высокоэффективным подходом [4].

Подбор дозы лекарств в особых группах населения, таких как пациенты с нарушением функции органов элиминации

Учет органной недостаточности имеет решающее значение при разработке рекомендаций по дозированию ЛС для пациентов с сопутствующими заболеваниями. Коррекция дозы ЛС основана либо на фармакокинетических (ФК) исследованиях, либо на моделировании и симуляции. При этом, типичной практикой при разработке ЛС является исключение участников с выражен-

ной органной недостаточностью из исследований фаз II и III. По мнению экспертов, дозирование у пациентов с органной недостаточностью можно изучать после регистрации ЛС с использованием RWD/RWE [8]. RWD могут использоваться и для оценки распространенности органной недостаточности в тех случаях, когда она не является сопутствующей патологией у целевой популяции. Так, R. Sane и соавт. (2022) провели ретроспективный анализ с использованием данных Flatiron Health EHR (технологическая компания, занимающаяся улучшением лечения рака) для оценки распространенности печеночной недостаточности до начала терапии первой линии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты (мКРРПЖ) и положительным по рецептору гормонов/отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) [12,13]. Доля пациентов с легкой и тяжелой печеночной недостаточностью составила 12,4% и 0,7%, соответственно, в когорте пациентов с мКРРПЖ и 18,8% и 1,4%, соответственно, в когорте пациенток с мРМЖ. На основании этого исследовательская группа пришла к выводу, что легкая печеночная недостаточность достаточно часто встречается у пациентов с мКРРПЖ и мРМЖ, тогда как распространенность тяжелой печеночной недостаточности не так велика. Этот анализ предоставил доказательства для принятия решений относительно необходимости проведения фармакокинетического исследования исследуемого ЛС у данной категории пациентов [12]. Таким образом, RWD могут использоваться для получения совокупных данных о результатах оценки безопасности и эффективности у пациентов с органной недостаточностью после одобрения исследуемого ЛС. Затем, используя эти данные, можно планировать дополнительные вмешательства в проводимом клиническом испытании.

RWD могут быть эффективным инструментом для оценки прогрессирования поражения органов, особенно при редких заболеваниях, и последующей разработки клинических руководств по выбору времени коррекции дозы в зависимости от динамики поражения органов. Так, R. Sybing и соавт. (2022) использовали RWD для изучения динамики клубочковой гиперfiltrации у детей и взрослых пациентов с серповидно-клеточной анемией. Гиперfiltrация — частая причина повреждения почек у пациентов с серповидно-клеточной анемией [14]. Начало и пик клубочковой гиперfiltrации, а также последующее снижение функции почек исследовали на основе регистра таких пациентов. Анализ показал, что гиперfiltrация наблюдается у больных с генотипом гемоглобина (Hb) SS (распространенный тип серповидно-клеточной анемии) уже в возрасте 1 года, а пик гиперfiltrации приходился на возраст от 8 до 10 лет. В дальнейшем она неуклонно снижалась, и в возрасте 40–50 лет расчетная скорость клубочковой filtration становилась даже ниже, чем у пациентов без серповидно-клеточной анемии.

Подбор дозы лекарственных средств у детей

Дозирование в педиатрии часто экстраполируют путем сопоставления экспозиции с информацией о физиологических, анатомических и онтогенетических различиях между педиатрической и взрослой популяциями пациентов [15]. В руководстве E11A ICH (Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у людей, The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), опубликованном в 2022 году, рекомендуется использовать несколько источников информации для внесения информации по дозированию у детей, при этом применение RWD считается крайне важным [16]. Р. Chanu и соавт. (2020) использовали RWD/RWE в качестве дополнения к моделированию, основанному на рандомизированных клинических исследованиях, для оптимизации плана педиатрической разработки и дизайна исследования активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия [17]. Первоначальный педиатрический план предполагал проведение исследования фазы II по подбору дозы внутривенного активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия с последующим изучением как внутривенного, так и подкожного путей введения по сравнению с группой сравнения. Затем план был оптимизирован с использованием математической модели, которая была построена на основании данных, полученных из регистров Международной педиатрической диализной сети (International Pediatric Dialysis Network, IPDN). Эти данные подтвердили прогнозируемые моделью результаты лечения у педиатрических пациентов, получающих активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия внутривенно и подкожно [17].

Другим примером было использование RWD для дозирования у детей младшего возраста, у которых рекомендации по дозированию отсутствуют. Так, лакосамид, противоэпилептический лекарственный препарат, был одобрен для лечения фокальных судорог у детей в возрасте ≥ 4 лет и взрослых. Исследователи использовали реальные данные терапевтического мониторинга ЛС у 315 педиатрических пациентов (в возрасте от >1 месяца до <18 лет), получавших лакосамид, для построения популяционной фармакокинетической модели с аллометрическим масштабированием массы тела и ковариатным анализом (включая возраст). Используя этот подход, авторы предложили рекомендации по дозированию ЛС для детей в возрасте от 1 месяца до <4 лет [18].

Использование количественной клинической фармакологии в разработке ЛС на основе моделей (model-informed drug development, MIDD)

За последнее десятилетие экспоненциально возросло использование количественных методологий и MIDD в клинической фармакологии для принятия решений при разработке и одобрении ЛС [4,19]. Такие подходы, как

фармакометрическое моделирование и моделирование количественной системной фармакологии (quantitative systems pharmacology, QSP), позволили исследователям ответить на вопросы, которые не могут быть решены с помощью традиционной клинической фармакологии или статистических подходов. Растущая доступность RWD расширила возможности многогранного моделирования. RWD могут использоваться для разработки модели (например, отдельно или в сочетании с данными клинических испытаний), проверки модели (например, внешнего источника данных для проверки модели, построенной только на основе данных клинических исследований), а также для поддержки построения и оценки модели (например, информировать о создании виртуальной популяции при моделировании QSP) [19]. RWD/RWE могут быть источником информации о прогрессировании заболевания. В отличие от предрегистрационных клинических исследований, RWD при длительном наблюдении могут лучше отражать естественное течение и/или прогрессирование заболевания, а также потенциальные факторы риска, которые могут повлиять на его течение. Например, исследователи использовали RWD из базы данных Инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) вместе с данными интервенционных клинических испытаний, чтобы предсказать прогрессирование заболевания [20,21]. Прогнозируя индивидуальные траектории развития заболевания при отсутствии лечения, модель помогла оценить влияние ЛС на течение заболевания. Использование когорты пациентов с RWD позволило увеличить размер выборки, сделать более разнообразной популяцию пациентов и продлить период наблюдения по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями. Объединение данных клинических испытаний с RWD позволило получить набор данных для построения модели, а проведение внешней проверки помогло оценить прогностическую эффективность модели [21].

Помимо моделей прогрессирования заболевания, RWD могут использоваться для обогащения и использования других типов моделей для разработки ЛС. Например, для болезни Гоше I типа была построена модель с целью предсказания ответа на лечение в неоднородной популяции пациентов [22]. Исследователи использовали данные из различных источников, включая RWD из Международного регистра пациентов с болезнью Гоше (International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry, ICGG). Этот реестр состоит более чем из 6000 пациентов из более чем 60 стран, что позволяет интегрировать и оценивать реакцию более разнообразных и репрезентативных групп пациентов по сравнению с теми, кто участвует в клинических исследованиях. Хотя определялись различия между данными регистра и данными клинических исследований, были предприняты шаги для уменьшения систематической ошибки при использовании данных реестра для создания виртуальных пациентов с

интересующими фенотипами заболеваний. Это, в свою очередь, позволило моделировать QSP, отражающую конкретные клинические признаки заболевания, включая маркеры тяжести заболевания,

В онкологии существует хорошо зарекомендовавшая себя система моделирования и симуляции, которая связывает дозу, воздействие, динамику опухоли и общую выживаемость [23]. Показатели ингибирования роста опухоли можно использовать для определения эффекта лечения и прогнозирования общей выживаемости в системе моделирования заболеваний. В последние годы RWD использовали для моделирования показателей ингибирования роста опухоли и их связи с общей выживаемостью, что позволяет делать ранние прогнозы эффективности определенных молекул на основе динамики опухоли. Например, P. Chanu и соавт. (2021) использовали сывороточный маркер опухолевой нагрузки М-белок и данные по общей выживаемости от Flatiron Health для создания лекарственно-независимой модели заболевания для множественной миеломы. Эта модель заболевания может помочь в разработке ЛС от множественной миеломы путем прогнозирования общей выживаемости на основе ранних данных о динамике М-белка при применении исследуемого ЛС.

RWD можно использовать для выявления факторов прогноза заболевания или для классификации субпопуляций пациентов. С. Julian и соавт. (2022) использовали ретроспективные данные пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), чтобы разработать модель оценки прогностических факторов для общей выживаемости [25]. В анализ были включены RWD, полученные у 4049 пациентов с распространенным НМРЛ, получавших монотерапию второй линии анти-PD1/PDL1 (атезолизумаб, ниволумаб или пембролизумаб). С помощью этой модели было выявлено множество факторов (например, исходные демографические данные, клинические характеристики и результаты лабораторных исследований), которые повышают или снижают риск смерти.

RWE в качестве параллельного источника данных, дополняющего рандомизированные клинические исследования, для расширения показаний

В настоящее время для лицензирования ЛС и их одобрения регулирующими органами необходимы данные адекватных хорошо контролируемых рандомизированных клинических исследований [1,8]. Однако для ультраредких и редких заболеваний используют другие типы клинических исследований [26]. Так, RWD использовали для оценки эффективности комбинаций иммуносупрессивных схем на основе такролимуса у взрослых реципиентов трансплантата легких. RWE были получены при ретроспективном анализе базы данных Научного реестра реципиентов трансплантатов (Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) [8]. У реципиентов трансплантата легких, получавших комбинацию такролимуса с микофенолата мофетилем или азатиоприном при выписке из больницы, было выявлено

увеличение выживаемости через 1 год после трансплантации, что подтверждает целесообразность использования такролимуса для поддерживающей иммуносупрессивной терапии у взрослых реципиентов трансплантата легких [27].

В другом исследовании на основании RWD было показано, что у мужчин с HR+/HER2- метастатическим раком груди наблюдается положительный эффект палбоциклиба в сочетании с эндокринной терапией [28]. Результаты лечения палбоциклибом оценивали с использованием трех независимых источников RWD: базы данных IQVIA Insurance (аптеки и медицинские претензии, n=1139), базы данных Flatiron Health (EHR, n = 59) и международной базы данных по безопасности. Профиль безопасности ЛС соответствовал таковому у женщин с мРМЖ. Аналогичный клинический эффект палбоциклиба был продемонстрирован у мужчин и женщин с помощью популяционного фармакокинетического анализа [29]. Таким образом, RWE вместе с данными клинических исследований привели к расширению показаний к применению палбоциклиба (мужчины с HR+/HER2- метастатическим раком груди) в США.

RWD/RWE для формирования внешнего контроля при редких заболеваниях

Рандомизированные клинические исследования по определению предполагают наличие контрольной группы пациентов, которые получают плацебо или стандартное лечение. Рандомизация обеспечивает распределение пациентов на сопоставимые группы. Различные факторы могут затруднить набор и удержание пациентов в контрольной группе [3,8], а при редких заболеваниях количество подходящих пациентов может быть слишком мало, чтобы адекватно набрать даже группу лечения. Стандарты лечения некоторых редких заболеваний не существуют, а пациенты могут неохотно присоединяться к контрольной группе или оставаться в ней. В некоторых случаях лечение плацебо может быть неэтичным. Из-за этих проблем в качестве альтернативы можно рассматривать группы контроля, основанные на внешних данных [30,31]. В качестве внешнего контроля могут быть выбраны когорты пациентов из одного или нескольких внешних источников данных. Они могут быть модифицированы с использованием статистических методологий (этот метод также называют синтетическим контролем) [8,30]. Так, авелумаб был одобрен для лечения метастатической карциномы Меркеля — редкой злокачественной эпителиальной опухоли кожи. Данные из базы данных ЭМК использовали для создания внешней контрольной группы и рассматривали как исследовательский компонент для “дальнейшей характеристики профиля риска/пользы авелумаба” [32]. Другим примером может быть блинатумомаб, который показан при рецидивирующем или рефрактерном остром лимфобластном лейкозе. Ретроспективные данные пациентов с острым лимфобластным лейкозом были использованы для создания

внешней контрольной группы для исследования эффективности блинатумомаба [33].

Обсуждение

Американское общество по клинической фармакологии и терапии (ASCPT) в 2023 году выделило шесть трендов клинической фармакологии: фармакометрия и машинное обучение, фармакогеномика и RWD, регуляторная наука в области клинической фармакологии, изучение ферментов и транспортеров, лекарственные взаимодействия [9]. Таким образом, RWD считают ведущим направлением в клинической фармакологии. При этом в период с 2015 по 2023 гг. RWD были лидером и по количеству проведенных оригинальных исследований – двухкратный рост с 6% до 13% [9]. Использование RWD для получения RWE не является чем-то новым, фармакоэпидемиология имеет многолетний опыт разработки и проведения исследований для выполнения нормативных постмаркетинговых обязательств по изучению безопасности лекарственной терапии.

На профессиональной платформе DrugDiscovery (www.drugdiscoverytrends.com) в марте 2023 года была обобщена роль RWD/RWE в жизненном цикле разработки ЛС [34–38]. На доклиническом этапе RWE могут быть использованы для понимания эпидемиологии и естественного течения заболевания, характеристики пациентов и количественной оценки неудовлетворенных потребностей и пробелов в медицинской помощи (рис. 1). RWE могут помочь определить значимые конечные точки, используя данные, полученные от пациентов и лиц, осуществляющих уход, ориентируясь на то, что для них важно. Можно сосредоточиться на отдельных подгруппах, чтобы уточнить определение целевой группы населения и оптимизировать дизайн клинических исследований [34–38]. На этапе клинических испытаний RWE предлагают использовать для планирования и проведения проверочных исследований клинических, суррогатных и ориентированных на пациента конечных точек (рис. 1). Профилирование пациентов и скрининговые исследования с использованием RWE также могут проводиться для информирования о клинических разработках и выбора пациентов для включения в исследование [34–38]. RWE можно использовать для расширения клинических исследований несколькими способами, например, для улучшения дизайна клинических исследований, определения значимых конечных точек и оптимизации набора пациентов.

Каждый источник RWD имеет свои сильные и слабые стороны [1]. Эксперты международного консорциума по инновациям и качеству в фармацевтической отрасли (IQ) провели анализ источников RWD в США [8]. Так, базы данных страховых компаний могут предоставить обширную информацию о взрослых трудоспособного возраста, но исключают субъектов, застрахованных в других компаниях и программах. В свою очередь, общим недостатком данных, полученных из ЭМК, считают частое отсутствие определенных эле-

ментов данных. ЭМК также могут содержать противоречивую или неточную информацию. Кроме того, эти базы данных часто ограничиваются поставщиками медицинских услуг, которые используют определенный тип системы ЭМК или имеют соглашение о совместном использовании данных, и поэтому могут не включать всю медицинскую помощь, полученную пациентом. Данные об использовании ЛС в ЭМК обычно отражают препараты, которые назначаются, а не потребляются. Хотя некоторые базы данных ЭМК включают результаты основных лабораторных тестов (например, общий и биохимический анализы крови), доступна ограниченная информация о конкретных методах тестирования, а базы данных ЭМК обычно не содержат подробных результатов более сложных диагностических тестов (например, визуализация, биопсия и генотипирование). Следует также отметить, что неструктурированные данные ЭМК, которые могут представлять наибольший интерес для исследователей, часто не могут быть переданы поставщикам данных из соображений конфиденциальности. Такие исследования могут быть очень дорогостоящими и их часто приходится повторять для каждого интересующего заболевания. Регистры пациентов часто содержат стандартизованную информацию о пациентах с конкретными заболеваниями или о тех, кто получает специфическую терапию. Данные из реестров пациентов могут использоваться в клинической фармакологии для разработки фармакометрических моделей (например, модели прогрессирования заболевания), создания внешнего контроля для односторонних исследований или *in silico*. Одним из особых ограничений регистров пациентов является отсутствие сопоставимой контрольной группы (т.е. пациентов без интересующего заболевания или терапии). В результате сравнительные исследования с использованием данных регистров часто объединяют с другими источниками для создания соответствующей контрольной группы.

Учитывая эти ограничения, при выборе источника RWD для целей клинической фармакологии может возникнуть необходимость объединить информацию из нескольких источников данных, чтобы ответить на все вопросы исследования. Однако этот процесс может оказаться сложным, поскольку поставщики данных обычно деидентифицируют RWD перед их публикацией. Поэтому поставщики данных (в США, например, IQVIA), имеющие доступ к идентификаторам пациентов (например, имени, дате рождения и идентификатору плана медицинского страхования), должны быть вовлечены в процесс объединения баз данных RWD. Традиционно это достигалось путем лицензирования нескольких типов RWD у одного поставщика данных, который связывал базы данных с общим идентификатором пациента перед деидентификацией и обменом данными. Совсем недавно “токенизация” пациентов (создание уникального идентификатора пациента, который невозможно использовать для повторной его идентификации без фирменного программного обеспечения) открыла новые возможности для объединения

источников RWD. Поскольку все больше поставщиков RWD используют технологию токенизации, количество и типы баз данных, которые можно связать для обеспечения более полного понимания состояния здоровья пациентов, будут увеличиваться. Возможно, что еще важнее, эта технология позволит биофармацевтическим компаниям и контрактным исследовательским организациям связывать участников испытаний с внешними источниками RWD, использовать гибридные дизайны исследований (например, продление клинических испытаний с помощью RWD).

Следует отметить, что проблемы качества и полноты данных (например, отсутствие данных) являются хорошо известными проблемами использования RWD. Поскольку коммерчески доступные источники RWD обычно содержат данные, в которых личность пациента и поставщика медицинских услуг неидентифицированы, пользователь, как правило, не может отправлять запросы по поводу неполных, отсутствующих или сомнительных данных. Исследователи, использующие RWD, должны знать об этом, признавать, что есть ограничения обобщения за пределами исследуемой популяции, выполнять технико-экономическое обоснование для определения наличия конкретных переменных, представляющих интерес.

Заключение

В настоящее время RWD/RWE занимают существенное место в авангарде фармацевтических инноваций на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата [3]. Клинические фармакологи могли бы использовать RWD/RWE в следующих направлениях.

Во-первых, содействовать эффективному сотрудничеству с эпидемиологами, биостатистиками, специалистами в области фундаментальных исследований, использовать их опыт в оценке осуществимости и выборе источника RWD, идентификации популяции пациентов, а также извлечении и очистке данных, чтобы обеспечить успешное использование RWD для получения RWE. В идеале анализ RWD должен проводиться межфункциональной командой, обладающей опытом в различных областях.

Во-вторых, разработать удобные для пользователя информационные панели/интерфейсы RWD, чтобы повысить их доступность. Кроме того, использовать RWD/RWE на ранних стадиях разработки ЛС.

Конфликт интересов: нет.

1. Исследования реальной клинической практики. Обновленные рекомендации 2023 года. Под редакцией Колбина А.С. М.: Издательство ОКИ, 2023, 222 с.
2. Решение Совета ЕЭК № 78 (ред. от 17.03.2022) "О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения". https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/erg_18032022_36.
3. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med* 2023; 29(1):49–58.
4. Liu Q, Ramamoorthy A, Huang SM. Real-world data and clinical pharmacology: a regulatory science perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106: 67–71.
5. Ramamoorthy A, Huang SM. What does it take to transform real-world data into real-world evidence? *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:10–8.
6. Zhao X, Iqbal S, Valdes IL, et al. Integrating real-world data to accelerate and guide drug development: a clinical pharmacology perspective. *Clin Transl Sci*

- 2022;15:2293–302.
7. FDA: The Drug Development Process. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>.
8. Zhu R, Vora B, Menon S, et al. Clinical pharmacology applications of real-world data and real-world evidence in drug development and approval - an industry perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2023 Jul 2. doi: 10.1002/cpt.2988.
9. Minichmayr IK, Smith DM, Giacomini KM, et al. Trends in clinical pharmacology and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2023;114(1):11–4.
10. Duke JD, Han X, Wang Z, et al. Literature based drug interaction prediction with clinical assessment using electronic medical records: novel myopathy associated drug interactions. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002614.
11. Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. Coupling data mining and laboratory experiments to discover drug interactions causing QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1756–64.
12. Sane R, Malhi V, Sutaria DS, et al. Pharmacokinetics of Ipatasertib in subjects with hepatic impairment using 2 methods of classification of hepatic function. *J Clin Pharmacol* 2022; 62:171–81.
13. <https://flatiron.com/>
14. Sybing R, et al. Characterization of hyperfiltration in sickle cell disease using real world data. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:(Suppl 1):S74.
15. Колбин А.С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021, 288 с.
16. European Medicines Agency. ICH guideline E11A on pediatric extrapolation, Step 2b (2022).
17. Chanu P, Schaefer F, Warady BA, et al. Model-based approach for methoxy polyethylene glycol-epoetin beta drug development in paediatric patients with anaemia of chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:801–11.
18. Lukka PB, Woods M, Chhim R, et al. Use of real-world data and pharmacometric modeling in support of Lacosamide dosing in pediatric patients under 4 years of age. *J Clin Pharmacol* 2021;61:881–8.
19. Madabushi R, Seo P, Zhao L, et al. Review: role of model-informed drug development approaches in the lifecycle of drug development and regulatory decision-making. *Pharm Res* 2022;39:1669–80.
20. Delor I, Charoin JE, Gieschke R, et al. Modeling Alzheimer's disease progression using disease onset time and disease trajectory concepts applied to CDR-SOB scores from ADNI. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013;2: e78.
21. Jamalian S, Dolton M, Chamu P, et al. Development of a disease progression model for Alzheimer's disease informed by multiple clinical trials and ADNI to predict longitudinal trajectory of CDR-SB score. *Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD)* (2020).
22. Abrams R, Kaddi CD, Tao M, et al. A quantitative systems pharmacology model of Gaucher disease type 1 provides mechanistic insight into the response to substrate reduction therapy with eliglustat. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020;9:374–83.
23. Bruno R, Bottino D, de Alwis DP, et al. Progress and opportunities to advance clinical cancer therapeutics using tumor dynamic models. *Clin Cancer Res* 2020;26 1787–95.
24. Chanu P, et al. A disease model for multiple myeloma developed using real world data. *Population Approach Group Europe (PAGE)*;2021:Abstract 9878.
25. Julian C, Machado RJM, Girish S, et al. Real-world data prognostic model of overall survival in patients with advanced NSCLC receiving anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors as second-line monotherapy. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022;5:e1578.
26. Hatswell A, Baio G, Berlin J, et al. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999–2014. *BMJ Open* 2016;6(6):e011666.
27. Erdman J, Wolfram J, Nimke D, et al. Lung transplant outcomes in adults in the United States: retrospective cohort study using real-world evidence from the SRTR. *Transplantation* 2022;106:1233–42.
28. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, et al. FDA approval summary: palbociclib for male patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26:1208–12.
29. Pfizer: IBRANCE — palbociclib capsule (2022)
30. Журавков А.А., Колбин А.С. Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход. *Качественная клиническая практика* 2022;(2):21–7.
31. ICH E10. Choice of control group and related issues in clinical trials <https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf> (2000).
32. The US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: Avelumab BLA 761049 Multidisciplinary Review and Evaluation <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761049Orig1s000MultidisciplineR.pdf> (2017). Accessed August 15, 2022.
33. The US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: Blinatumomab BLA 125557 S-013 Multidisciplinary Review and Evaluation <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/125557Orig1s013.pdf> (2018). Accessed August 15, 2022.
34. <https://www.drugdiscovetrends.com/incorporating-real-world-evidence-into-the-life-cycle-of-drug-development/>
35. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's real-world evidence program (2018). Accessed October 28, 2022.
36. NICE real-world evidence framework (23 June 2022). Accessed March 19, 2023.
37. U.S. Food and Drug Administration. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products (2022). Accessed October 29, 2022.
38. EMA endorsed international collaboration to enable generation of RWE for regulatory decision making (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities ICMRA 2022).

Use of real-world data for drug development

A.S. Kolbin^{1,2}, R.R. Niyazov³, V.V. Kalinichenko⁴,
S.V. Glagolev⁴

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg,
²St. Petersburg State University, St. Petersburg, ³Center for Scientific
Consulting, Moscow, ⁴Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

The use of real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) is an international trend in the modern healthcare system. In a review article, the authors highlight the use of RWD/RWE for drug development in the following categories: drug-drug interactions; dose selection in special populations such as patients with elimination organ dysfunction; dosing optimization in children; the use of quantitative clinical phar-

macology in model-based drug development; use of RWE as a parallel data source to complement a randomized controlled trial to extend indications; RWD/RWE to create an external control group for rare diseases.

Key words. *Clinical pharmacology, real-world data, real-world evidence, discovery and preclinical stages, clinical trials.*

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: A. Kolbin. Lev Tolstoy str., 6-8, St Petersburg, Russia. alex.kolbin@mail.ru.

To cite: Kolbin AS, Niyazov RR, Kalinichenko VV, Glagolev SV. Use of real-world data for drug development. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):16-23 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-16-23.