

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2024 том 4 №2





ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Колбин Алексей Сергеевич
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов Сергей Кенсаринович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Дмитрий Юрьевич
г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артёмов Антон Вячеславович
г. Москва, Россия
Балыкина Юлия Ефимовна
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Борзова Мария Анатольевна
г. Москва, Россия
Вербицкая Елена Владимировна
д. б. н., доцент, г. Санкт-Петербург, Россия
Вольская Елена Алексеевна
к. и. н., г. Москва, Россия
Галимов Тимур Ильич
г. Санкт-Петербург, Россия
Глаголев Сергей Владимирович
г. Москва, Россия
Гомон Юлия Михайловна
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Козлов Роман Сергеевич
д. м. н., проф., член-корр. РАН, г. Смоленск, Россия
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
Курылёв Алексей Александрович
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Логиновская Ольга Александровна
г. Санкт-Петербург, Россия
Омельяновский Виталий Владимирович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахстан
Резник Виталий Анатольевич
д. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. м. н., г. Москва, Россия

Романов Борис Константинович
д. м. н., доцент, г. Москва, Россия
Рудакова Алла Всеволодовна
д. фарм. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Ряженев Василий Вячеславович
д. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., доцент, г. Волгоград, Россия
Чжао Вэньлун
к. м. н., г. Пекин, Китай

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беляков Николай Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Санкт-Петербург, Россия
Звартау Эдвин Эдуардович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Петров Владимир Иванович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Волгоград, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-OKi.ru
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка сайта
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 18.09.2024.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 23.11.2021 г.,
номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 - 82354.
ISSN 2782-3784 (Online)
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

САЙТЫ

ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoKinetica.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
myRWD.ru
Patient-Oriented.ru

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика:
данные и доказательства
Пациентоориентированная медицина
и фармация

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-OKi.ru



EDITORIAL BOARD

Anton Artyomov — Moscow, Russia
Yulia Balykina — PhD, St. Petersburg, Russia
Maria Borzova — Moscow, Russia
Elena Verbitskaya — MD, PhD, Associate Prof., St. Petersburg, Russia
Elena Volskaya — PhD, Moscow, Russia
Timur Galimov — St. Petersburg, Russia
Sergey Glagolev — Moscow, Russia
Alexander Gusev — PhD, Moscow, Russia
Yulia Gomon — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Yuri Zhulev — Moscow, Russia
Marina Zhuravleva — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Aida Zurdinova — MD, PhD, Associate Prof., Bishkek, Kyrgyzstan
Alexander Ivanov — Moscow, Russia
Oleg Karpov — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alexander Kostyuk — MD, PhD, Almaty, Kazakhstan
Aleksey Kurylev — PhD, St. Petersburg, Russia
Olga Loginovskaya — St. Petersburg, Russia
Vitaliy Omelyanovskiy — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Vitaly Reznik — MD, PhD, St. Petersburg, Russia
Dmitry Rozhdestvensky — PhD, Moscow, Russia
Boris Romanov — MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Alla Rudakova — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Vasily Ryazhenov — PhD, Moscow, Russia
Mikhail Samsonov — PhD, Moscow, Russia
Maxim Frolov — PhD, Volgograd, Russia
Wenlong Zhao — PhD, Beijing, China

EDITOR-IN-CHIEF

Alexey Kolbin
MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey Zyryanov, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

SCIENTIFIC EDITOR

Dmitry Belousov, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Nikolay Belyakov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, St. Petersburg, Russia
Edvin Zvartau — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Leila Namazova-Baranova — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Roman Kozlov — MD, PhD, Prof., Corr. Member of the RAS, Smolensk, Russia
Vladimir Petrov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Volgograd, Russia
Kayrolla Rakhimov — MD, PhD, Prof., Acad. of the NAS RK, Almaty, Kazakhstan
Dmitriy Sychev — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Alexander Khokhlov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia

PUBLISHING GROUP

Elena Afanasyeva — CEO of Publishing House OKI, LLC
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-Ok.ru

Design and layout: Milana Magomedova
Proofreader: Lyudmila Smirnova

Founders:

- Association of HTA Specialists
- Publishing House OKI, LLC

NEICON (laboratory Elpub) — website design and support

🏠 www.myRWD.ru on the platform PKP OJS

The issue was signed for printing: 18.09.2024.

ISSN 2782-3784 (Online)

Author's materials don't necessarily reflect the views of the editors. The editors are not responsible for the accuracy of the information contained in advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Международный опыт оценки лекарств для лечения редких заболеваний: гибкость подходов

Радаева К. С., Колбин А. С. 3

Анализ данных реальной клинической практики при оценке медицинских изделий:

китайское руководство

Касимова А. Р., Вэньлун Чжао 13

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по разработке определений использования лекарств с акцентом на реальные источники клинических данных

Мотринчук А. Ш., Пчелинцев М. В. 22

РЫНОК

Проблемы и потенциальные решения дефицита лекарств

Свечкарева И. Р., Шилова Д. Е., Баранова М. И. 29

ОБРАЗОВАНИЕ

Оценка уровня компьютерной и статистической грамотности у студентов-медиков

Дмитриева Н. Ю. 36

CONTENTS

INTERNATIONAL EXPERIENCE

International experience in drug assessment for rare diseases: flexibility of approaches

Radaeva KS, Kolbin AS 3

Analysis of real-world data for medical device evaluation: Chinese manual

Kasimova AR, Wenlong Z 13

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Recommendations for developing drug use definitions with an emphasis on real-world data sources

Motrinchuk AS, Pchelintsev MV 22

MARKET

Problems and potential solutions to drug shortages

Svechkareva IR, Shilova DE, Baranova MI 29

EDUCATION

Assessment of computer and statistical literacy levels among medical students

Dmitrieva NYu 36



Международный опыт оценки лекарств для лечения редких заболеваний: гибкость подходов

Радаева К. С. , Колбин А. С.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Регулирование орфанных препаратов играет ключевую роль в разработке лекарственных средств для лечения редких заболеваний, которыми страдает небольшой процент населения. Такая специализированная нормативная база призвана стимулировать фармацевтические компании направлять ресурсы на разработку лекарств для лечения таких заболеваний, которые в противном случае могли бы остаться без внимания из-за ограниченной коммерческой привлекательности. Эксперты Cogentia Healthcare Consulting Ltd. провели анализ тенденций в применяемых подходах к оценке орфанных препаратов в Великобритании.

Цель работы — изучить и представить основные тенденции по оптимизации принятия решений в отношении орфанных лекарственных препаратов (ЛП) на основе данных анализа, проведённого экспертами Cogentia Healthcare Consulting Ltd.

Результаты. Регуляторные органы проявляют определённую гибкость при оценке орфанных ЛП и используют подходы, призванные решить проблемы неопределённости доказательств, принимая в некоторых случаях доказательства низкого качества, мнения экспертов, данные реальной клинической практики и применяя более гибкие фармакоэкономические подходы. Однако, несмотря на существующие допущения, процесс оценки орфанных ЛП часто занимает больше времени, по сравнению с неорфанными.

Выводы. Несмотря на то, что различные подходы к регулированию рынка орфанных препаратов позволили стимулировать их разработку во всём мире и обеспечить удовлетворение неудовлетворённых медицинских потребностей, существуют задержки при принятии решений в отношении ЛП для лечения редких заболеваний, которые серьёзно влияют на их доступность для нуждающихся пациентов.

Ключевые слова: орфанные препараты; редкие заболевания; принятие решений; рекомендации; гибкость; клиническая фармакология

Для цитирования: Радаева К. С., Колбин А. С. Международный опыт оценки лекарств для лечения редких заболеваний: гибкость подходов. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(2):3–12. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-52>. EDN: SLMYPK.

Поступила: 13.02.2024. В доработанном виде: 15.03.2024. Принята к печати: 20.03.2024. Опубликовано: 18.09.2024.

International experience in drug assessment for rare diseases: flexibility of approaches

Kseniia S. Radaeva , Aleksey S. Kolbin

First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. The regulation of orphan drugs plays a key role in the development of medicines for rare diseases that affect only a small percentage of the population. This specialized regulatory framework is designed to encourage pharmaceutical companies to allocate resources to the development of drugs for diseases that might otherwise be overlooked due to limited commercial appeal. Experts from Cogentia Healthcare Consulting Ltd. analyzed trends in the assessment of orphan drugs in the UK.

Objective. The aim of this work was to analyze and present the main trends in the optimization of decision-making regarding orphan drugs based on the data of an analysis conducted by the experts of Cogentia Healthcare Consulting Ltd.

Results. Regulatory bodies have shown some flexibility in the assessment of orphan drugs and have used approaches designed to address uncertainties in the evidence, accepting, in some cases, low-quality evidence, expert opinion and evidence from real-world clinical practice and applying more flexible pharmacoeconomic approaches. However, despite the existing assumptions, the evaluation process for orphan drugs often takes longer than that for non-orphan drugs.

Conclusions. Although different approaches to market regulation for orphan drugs have helped stimulate their development worldwide and address unmet medical needs, delays in decision-making for orphan drugs have seriously affected their availability to patients in need.

Keywords: orphan drugs; rare diseases; decision making; recommendations; flexibility; clinical pharmacology

For citations: Radaeva KS, Kolbin AS. International experience in drug assessment for rare diseases: flexibility of approaches. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(2):3–12. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-52>. EDN: SLMYPK

Received: 13.02.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 18.09.2024.

Актуальность / Relevance

Значимым и перспективным вектором развития отечественного здравоохранения и международного сообщества является обеспечение эффективными, безопасными и качественными лекарственными препаратами (ЛП) пациентов с редкими заболеваниями. Пациенты с редкими заболеваниями — уязвимая группа населения, что связано как с бременем заболевания, так и с отсутствием надлежащего лечения и особой заинтересованности крупных производителей, что обусловлено как трудоёмкостью и экономической затратностью разработки, так и ограниченным количеством потенциальных потребителей этих ЛП. Клинические исследования орфанных препаратов представляют собой уникальную проблему из-за небольшой популяции пациентов и использования суррогатных конечных точек [1].

Согласно законодательству РФ, к орфанным лекарственными препаратам относятся ЛП, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения редких заболеваний. В соответствии с регуляторными стандартами, статус орфанности применяется ни к конкретному международному непатентованному наименованию, а к конкретным нозологиям, указанным в показаниях, по которым применяются данные ЛП. С учётом различий в терминологии и определениях, принятых в разных странах и организациях, редкие заболевания обычно определяются как состояния с ограниченными возможностями лечения и которые затрагивают небольшое число пациентов по сравнению с общей популяцией. Так в России к редким относятся такие заболевания, распространённость которых составляет не более 10 случаев на 100 тыс. населения [2]. Однако если рассматривать редкие заболевания в совокупности, то от них страдает огромное количество людей, что делает эти проблемы значимыми на уровне общества в целом.

Одной из ключевых проблем рынка орфанных препаратов является их оценка, которая включает в себя сложное взаимодействие законодательных, регуляторных, экономических и этических аспектов. Всё чаще признаётся необходимость альтернативных подходов к оценке эффективности и безопасности орфанных препаратов, особенно учитывая ограничения традиционных схем.

В мире реализуются различные инициативы, направленные на решение проблем, связанных с разработкой и доступом к ЛП, для лечения редких заболеваний. Закон об орфанных лекарствах (*англ.* Orphan Drug Act; ODA), принятый Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* Food and Drug Administration; FDA) в 1983 году, был первым законодательным актом, регулирующим орфанные препараты, и предлагал финансовые и нормативные стимулы компаниям, которые разрабатывали и регистрировали орфанные препараты [3]. С 1983 по 2009 год в FDA было подано более 2000 заявок на орфанные препараты, при этом было одобрено примерно 350 орфанных препаратов по более чем 420 показаниям по сравнению только с 34 препаратами, имеющими право на одобрение в период с 1967 по 1983 год [4]. Этот и аналогичные законодательные инициативы в других странах, сыграли ключевую роль в развитии рынка ЛП для лечения редких заболеваний [5].

В Великобритании План действий по редким заболеваниям (*англ.* England's Rare Disease Action Plan, 2023) обязывает поддерживать быстрый доступ к лекарствам для людей с редкими заболеваниями в рамках Национальной службы здравоохранения (*англ.* National Health Service; NHS) [6]. Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (*англ.* The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) в Великобритании оценивает клиническую и экономическую эффективность медицинских вмешательств. Лечение, рекомендованное NICE, должно быть профинансировано NHS в течение 3 месяцев после публикации руководства NICE. В Великобритании существует несколько подходов к оценке технологий здравоохранения. Одним из них является процесс единой технологической оценки (*англ.* Single Technology Appraisal; STA), который хорошо подходит для оценки методов лечения, которые ожидаемо принесут пользу большому количеству пациентов, однако не подходит для оценки орфанных препаратов и не учитывает большую неопределённость доказательной базы для таких ЛП, которые имеют небольшую популяцию пациентов и ограниченные данные, что может создать проблемы для оценки и принятия решений о терапевтической ценности

и экономической эффективности лечения. В качестве альтернативы в 2013 году был введён новый путь оценки, названный маршрутом высокоспециализированной технологии (*англ.* Highly Specialized Technology; HST). Маршрут HST был разработан для более быстрой и прагматичной оценки специализированных методов лечения или методов лечения редких заболеваний. Цель маршрута HST — обеспечить более эффективный и практичный подход к оценке специализированных методов лечения, учитывая их уникальные проблемы и решение проблемы высокой степени неопределённости, связанной с оценкой этих технологий. Несмотря на введённые стандарты, эксперты отмечают недостаточность этих подходов. Один из них — это время, затрачиваемое на оценку и вывод орфанных ЛС на рынок. Часто пациенты не могут получить доступ к нужным ЛС, регистрация орфанных ЛС занимает больше времени по сравнению с неорфанными и часто не заканчивается одобрением, к тому же часть орфанных ЛП по сей день проходит оценку по процедуре STA [7].

Экспертами Cogentia Healthcare Consulting Ltd. (Кембридж, Великобритания) была проведена оценка рекомендаций NICE по оценке орфанных и неорфанных лекарственных препаратов, проходивших оценку по процедуре STA [8]. Эксперты провели анализ данных 12 экспертиз (6 по орфанным ЛП и 6 по неорфанным ЛП), доступных на сайте комитета NICE, с целью выяснить, учитывает ли комитет редкость заболевания при оценке методов лечения, проявляет ли гибкость и прагматизм в отношении методов лечения для орфанных заболеваний.

Цель / Objective

Цель работы — изучить и представить основные тенденции по оптимизации принятия решений в отношении орфанных ЛП на основе данных анализа, проведённого экспертами Cogentia Healthcare Consulting Ltd.

Результаты / Results

В 2023 г. в журнале “Journal of Comparative Effectiveness Research” были опубликованы результаты анализа рекомендаций NICE по оценке лекарственных средств, проведённого экспертами Cogentia Healthcare Consulting Ltd.

Были проанализированы результаты оценок 12 руководств (6 орфанных и 6 неорфанных ЛП — контрольная группа), получивших окончательное решение в период с 1 января 2021 года по 1 января 2023 года. После извлечения данных, экспертами был проведён шестиступенчатый рефлексивный тематический анализ с целью выявления любых повторяющихся закономерностей в оценке редких и нередких заболеваний, основанный на методах Брауна и Кларка [9]. Для каждого критерия анализировали время до получения доступа (количество дней с момента получения разрешения на продажу до публикации окончательного руководства), время в комитете (количество дней с момента подачи досье до публикации окончательного руководства) и время между заседаниями комиссии. Также эксперты анализировали: было ли лечение рекомендовано в соответствии с полным разрешением на продажу или были введены ограничения (см. таблицу).

Таблица. Результаты тематического анализа окончательных руководств NICE (переведено и адаптировано из [8])
Table. Results of thematic analysis of the final NICE guidelines (translated and adapted from [8])

Темы	Критерии оценки	Результаты
Работа с неопределённостью и особые права	— Принятие доказательств низкого качества — Признание проблем моделирования — Зависимость от мнения экспертов — Использование доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики — Предположения, основанные на биоаналогичности — Проверка множества гипотез для входных данных моделирования — Опора на данные предыдущих оценок NICE по тому же показанию — Принятие оптимистических гипотез в экономической модели	Было обнаружено, что по крайней мере один подход к устранению неопределённости в доказательствах использовался во всех 6 руководствах по орфанным ЛП по сравнению с 4 из 6 в группе контроля. В экспертизах по редким заболеваниям наиболее распространённым способом решения проблемы было принятие доказательств низкого качества, например, в условиях отсутствия данных о бремени заболевания для получения данных о полезности использовались два альтернативных источника доказательств, несмотря на неопределённость обоих источников. В контрольной группе неопределённость чаще всего устранялась путём использования доказательств из предыдущих оценок по тому же показанию. В 4 из 6 оценок редких заболеваний комитет NICE в определённой степени полагался на мнение экспертов, чтобы помочь процессу принятия решения. Аналогичным образом комитет

Темы	Критерии оценки	Результаты
Работа с неопределённостью и особые права		в отношении редких заболеваний признавал изменения в моделировании и проверку множества гипотез для исходных данных моделирования, принимали гипотезы, основанные на биоаналогичности и принимали экономические модели на основе оптимистических гипотез
Применение подходов NICE	– Принятие анализов случаев, не связанных с реферативными примерами – Учёт потребностей общества – Учёт характеристик заболевания – Рассмотрение выгод за пределами оценки одного года жизни с поправкой на качество (Quality Adjusted Life Year; QALY)	В 5 из 6 руководствах комитет проявил гибкость в отношении применения подходов NICE, чаще всего гибкость проявлялась в виде принятия анализов случаев, не связанных с реферативными примерами, в учёте характеристик заболевания и рассмотрении выгод за пределами QALY
Коммерческие соглашения	– Соглашения об управляемом доступе – Схемы доступа для пациентов	Во всех руководствах NICE по орфанным ЛП принимали схемы доступа для пациентов

В отношении сроков проведения оценки эксперты выявили, что среднее время до получения доступа для орфанных ЛП было на 118 дней больше, чем для контрольной группы. Медиана времени до получения доступа была на 54,5 дней больше для орфанных ЛП, чем для неорфанных. Среднее время в комитете было на 48 дней больше для орфанных ЛП, а медиана времени в комитете была на 76 дней больше, чем для контрольной группы. Также для оценки требовалось больше заседаний, а среднее время между заседаниями комитета было больше для орфанных ЛП, чем для неорфанных ЛП.

Обсуждение / Discussion

Результаты анализа руководств NICE позволяют предположить, что комитет проявляет определённую степень гибкости при оценке орфанных лекарственных препаратов и использует подходы к решению проблемы неопределённости доказательств. Процесс оценки орфанных ЛП по процессу STA занимает больше времени, необходимого для достижения успешного результата. Обсуждения между комитетом и производителями затягиваются и мешают своевременному принятию решений и в конечном итоге могут задерживать доступ пациентов к лечению. Доказательство экономической эффективности являются сложной задачей и в результате производители соглашаются на менее выгодные условия или сужают популяцию, с целью достижения порога экономической эффективности и получения одобрения от комитета. Экспертами не было выявлено чёткой закономерности в отношении применения гибкости подходов в оценке орфанных ЛП, применение гибких подходов было непоследовательным из-за различий в уровне предоставленных доказательств и характеристик заболеваний. Тем не менее, применяемая гибкость в подходах всё ещё

ограничена, а сроки оценки сильно превышают таковые для неорфанных ЛП.

Так, например, при принятии решения в отношении нусинерсена для лечения спинальной мышечной атрофии процесс принятия решения и доступа к ЛП встретился с задержкой из-за затянувшегося процесса принятия решения комитетом. NICE приступил к процессу оценки ЛП после 8 месяцев задержки в принятии решения о том, будет ли ЛП рассматриваться по STA или HST [10]. Первоначально было принято отрицательное решение, комитет признал препарат экономически неэффективным. Производитель признал ограничения и инициировал сотрудничество с NICE и NHS для обсуждения соглашения об управляемом доступе. На втором заседании комитета, несмотря на соглашение об управляемом доступе, данные были недостаточными для отмены первоначального решения, и предпринимались дополнительные изменения, прежде чем комитет принял положительное решение. Этот пример подчёркивает сложность процесса оценки по STA и необходимость участия заинтересованных сторон для решения трудностей при принятии решения.

Понимание того, как в США регулируется оборот орфанных препаратов, позволяет понять, какую роль играет эта страна в стимулировании исследований в области редких заболеваний. Главный критерий для присвоения статуса орфанного в США — предназначение для лечения заболевания, которым болеет менее 200 000 человек (1,6 пациента на 10 тыс.). Также к орфанным могут быть отнесены препараты для лечения заболеваний, которым болеют большее количество пациентов при условии невозможности покрыть расходы на разработку препаратов на территории страны [11].

Для орфанных ЛП FDA предусмотрело ряд стимулирующих мер, которые включают налого-

вые льготы и предоставление 7-летнего периода рыночной эксклюзивности. Присвоение статуса орфанного ЛП обеспечивает полную рыночную эксклюзивность, что означает, что FDA не одобрит заявку другого спонсора на тот же ЛП с теми же показаниями, даже если спонсор не опирается на данные инновационного препарата, в отличие от других типов эксклюзивности. Например, эксклюзивность референтного препарата, не препятствует последующему спонсору в подаче заявки на тот же ЛП для того же заболевания при условии использования собственных данных. По истечении срока эксклюзивности орфанного препарата, спонсор получит ещё пять лет эксклюзивности референтного препарата. Однако если спонсор-конкурент сможет продемонстрировать клиническое превосходство, он сможет обойти рыночную эксклюзивность. Орфанные препараты в США могут быть зарегистрированы по процедуре ускоренного одобрения, быстрого пути, приоритетному рассмотрению и по пути прорывного лечения [12].

В рамках приоритетного рассмотрения срок ответа от FDA сокращён до 60 дней, а срок оценки заявки до 6 месяцев (по сравнению со стандартным сроком в 10 месяцев). Для попадания под процедуру приоритетного рассмотрения ЛП препарат должен приводить к значительному повышению эффективности или безопасности лечения, диагностики или профилактики серьёзных состояний. В рамках приоритетного рассмотрения не предусмотрено сокращение длительности программы клинических исследований и требований к степени значимости доказательств его эффективности и безопасности.

Преимущества программы ускоренного решения для ЛП предназначенных для лечения заболеваний с неудовлетворёнными медицинскими потребностями является то, что цели в клинических исследованиях могут быть ограничены критериями, основанными на суррогатных конечных точках, однако важным условием является завершение программы клинических исследований с доказательством эффективности на основании первичных конечных точек.

Орфанные препараты также могут получить статус прорывной терапии при условии подачи заявки на рассмотрение не позднее завершения второй фазы клинических исследований и предоставления предварительных клинических данных указывающих на то, что препарат может продемонстрировать существенное улучшение в отношении одной или нескольких клинически значимых конечных точек (выживаемость, необратимая инвалидизация, важные симптомы) при сопоставлении с существующими методами лечения. ЛП, получивший статус прорывной терапии, имеет все основания для прохождения процедуры быстрого пути, также в ходе

процесса разработки регистрации FDA даёт активное руководство по разработке.

Процедура быстрого пути может быть доступна до получения данных о клинической эффективности, в ходе которой FDA оказывает содействие по ускорению разработки и подготовки регулярных анализов.

Введение упрощённых путей одобрения в США оказало позитивное влияние на вывод орфанных лекарственных средств на рынок. Задержка между присвоением статуса заявке и его одобрением FDA стремительно сокращается. В период с 2006 по 2022 год эта задержка сократилась в более чем 8 раз. В 2006 году она составляла 8,25 лет, а к 2022 году достигла значения в 0,34 года [13]. Также FDA управляет программами грантов для финансирования исследований редких заболеваний.

Япония, как один из пионеров в признании важности орфанных препаратов, ввела своё регулирование орфанных препаратов в 1993 году [14]. Для получения статуса ЛП должен соответствовать определённым критериям: число пациентов, которые могут использовать ЛП в Японии должно быть менее 50 000; должна существовать неудовлетворённая медицинская потребность и лекарство должно быть предназначено для лечения тяжёлых, в том числе трудноизлечимых заболеваний; должно быть теоретическое обоснование использования ЛП при целевом заболевании [14–16].

Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии (*англ.* Ministry of Health, Labour and Welfare; MHLW) контролирует это положение с помощью системы, которая предусматривает ряд стимулов для фармацевтических компаний. Эти стимулы включают в себя снижение платы за подачу заявки и одобрение препарата, продление срока эксклюзивности на рынке и финансовые гранты на научно-исследовательские работы. В японском подходе особое внимание уделяется ускорению процесса утверждения орфанных препаратов путём предоставления приоритетных путей рассмотрения. Кроме того, в стране существуют механизмы переоценки одобренных орфанных препаратов на основе данных реальной клинической практики об их эффективности и безопасности.

За последние годы в России произошли значительные изменения в регулировании рынка орфанных препаратов. Нормативно-правовая база в отношении этих специализированных лекарственных средств регулируется несколькими ключевыми законодательными актами и рекомендациями, направленными на обеспечение их доступности, а также безопасности и эффективности. Этот подход отличается от систем, применяемых в таких государствах, как США и Япония, где для стимулирования

разработки помимо регуляторных послаблений используются такие стимулы, как периоды рыночной эксклюзивности или налоговые льготы.

В странах — членах Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС) также существуют методы для облегчения вывода орфанных ЛП на рынок с целью удовлетворения неудовлетворённых медицинских потребностей. Так возможна регистрация на основании неполных данных и с исполнением особых обязательств перед уполномоченным органом референтного государства. В ЕАЭС заявитель располагает несколькими возможными подходами, которые облегчают заявителям процесс вывода орфанных ЛП и обеспечивает более ранний доступ пациентов к лечению [17].

Данные подходы включают: регистрацию в исключительных случаях, ускоренную процедуру, условную регистрацию и регистрацию с установлением дополнительных требований.

Так при регистрации в исключительных случаях, заявитель может зарегистрировать ЛП на основе неполных данных, при условии обоснования невозможности предоставления полных данных в связи с этическими причинами, недостаточным состоянием научных знаний или исключительной редкостью заболевания, и выполнении обязательств, которые включают в себя завершении программы клинических исследований, которые позволят провести повторную оценку «польза-риск», установлении категории выпуска «рецептурные препараты» и предоставление информации о недостаточности данных в отношении определённых аспектов эффективности и безопасности в листок-вкладыш, общую характеристику лекарственного препарата и любую медицинскую информацию о ЛП. После чего уполномоченный орган производит ежегодный пересмотр данных и в случае предоставления полной информации, заявитель получает постоянную регистрацию ЛП.

При ускоренной экспертизе сокращаются сроки рассмотрения досье, а также предусмотрена возможность получения особого обозначения «прорывная терапия», что также существенно сокращает необходимый объём предоставляемых данных. В рамках данной экспертизы в отношении орфанных лекарств, возможно предоставление данных доклинических и клинических исследований, проведённых за пределами государства, при условии выполнения исследований в соответствии с международными стандартами.

В рамках условной регистрации, при условии преобладания пользы от более раннего доступа к ЛП над рисками, связанными с отсутствием полных данных, и при условии выполнения особых условий, регистрация может быть получена на основании неполных данных (отсутствие исчерпыва-

ющих клинических данных, а при экстренной необходимости — без исчерпывающих доклинических и биофармацевтических данных). Данная процедура применима в отношении лекарственных препаратов для лечения, профилактики или диагностики серьёзных, инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний с целью обеспечения неудовлетворённых медицинских потребностей. Под неудовлетворёнными медицинскими потребностями в ЕАЭС понимают состояния, для лечения, диагностики или профилактики которых отсутствует зарегистрированный в ЕАЭС метод или если применение ЛП, подаваемого на условную регистрацию, обладает существенными преимуществами перед уже одобренными методами. В этом случае выдаётся регистрационное удостоверение (РУ) сроком на 1 год с обязательной ежегодной переоценкой соотношения «польза-риск» и в случае выполнении особых условий выдаётся РУ сроком на 5 лет и бессрочное РУ после перерегистрации.

При регистрации с установлением дополнительных требований уполномоченный орган референтного государства может наложить обязательства по проведению пострегистрационных исследований безопасности и/или эффективности и другие ограничения и условия для обеспечения эффективного и безопасного применения ЛП. В рамках процедуры заявители вправе направить пояснения, чтобы скорректировать или снять обязательства о проведении дополнительных пострегистрационных исследований. При регистрации с установлением дополнительных требований нет обязательности ежегодной переоценки соотношения «польза-риск». И в случае подтверждения обязательств выдаётся РУ на 5 лет.

В Европейском Союзе (ЕС) заявитель также обладает несколькими возможными подходами к регистрации, которые по большей части схожи с подходами ЕАЭС. Однако в дополнение к этим подходам существуют дополнительные, которые включают: ранний доступ (согласительное применение) и подход PRIME (priority medicine, важнейшие лекарства) [18]. В рамках процедуры PRIME Европейское агентство лекарственных средств (*англ.* European Medicines Agency; EMA) осуществляет активную поддержку на предрегистрационном и регистрационном этапе и комбинирует в ходе проведения программы клинических исследований различные виды ускоренных процедур [19]. Для включения в эту процедуры заявитель должен доказать потенциальную пользу ЛП для пациентов с неудовлетворёнными медицинскими потребностями.

В рамках программы поддержки производителей в странах ЕС предусмотрено вознаграждение за выведение орфанного ЛП, главным из которых

является предоставление 10-летнего периода рыночной эксклюзивности продукта с даты присвоения орфанного статуса [20]. В течение этого периода ни одна третья сторона не может выпустить на рынок аналогичный продукт, даже при условии предоставления собственных данных клинических исследований и даже при условии, что ЛП третьей стороны структурно отличается от разрешённого орфанного лекарства.

Другие поощрения за вывод орфанного ЛП в ЕС включают в себя специальные консультации и помощь, предоставляемые по сниженной цене для содействия процессу получения разрешения на продажу, а также снижение некоторых пошлин за выдачу разрешения на продажу. Кроме того, существуют различные гранты и финансовые стимулы для разработки орфанных препаратов, предоставляемые Европейской комиссией.

В связи с тем, что популяция пациентов невелика, конкуренция на свободном рынке орфанных препаратов по своей сути нарушена. Другие факторы, способствующие несостоятельности рынка орфанных препаратов, включают монополизацию, высокие затраты на исследования и разработки, асимметричные знания о редких заболеваниях и неэластичность спроса пациентов из-за опасных для жизни последствий при отсутствии своевременного доступа к препаратам [21, 22].

Надёжная регуляторная практика имеет решающее значение для устранения этих несостоятельств рынка, которые делают обычные механизмы регулирования неэффективными. Один из ключевых выводов заключается в важности гармонизации нормативно-правовой базы для ускорения и повышения эффективности процессов одобрения орфанных препаратов. В таких странах, как США и в государствах — членах Европейского союза созданы надёжные системы, которые предусматривают такие стимулы, как эксклюзивность рынка и налоговые льготы. Различия в нормативных требованиях могут приводить к задержкам в доступности лекарств в других странах. Например, хотя и FDA США, и ЕМА предлагают периоды рыночной эксклюзивности для орфанных препаратов критерии для получения этого статуса отличаются. Это расхождение может привести к ситуациям, когда лекарство доступно по одну сторону Атлантического океана, но не доступно по другую, или к задержкам, когда производители ориентируются на разные процедуры утверждения.

Переход к стандартизации регистрационных данных и критериев оценки может значительно уменьшить эти ограничения, обеспечив доступ к прорывным препаратам всем нуждающимся в них пациентам, независимо от их географического положения. В настоящее время растёт тенденция к международ-

ному сотрудничеству и стандартизации критериев назначения и одобрения орфанных препаратов. Такие инициативы, как Международный консорциум по изучению редких заболеваний (*англ.* International Rare Diseases Research Consortium; IRDiRC), играют ключевую роль в этом направлении, способствуя глобальному сотрудничеству в целях рационализации исследований и регуляторных процедур [23, 24]. Ожидается, что эта тенденция не только ускорит доступность орфанных препаратов во всём мире, но и побудит фармацевтические компании вкладывать больше средств в разработку препаратов для лечения редких заболеваний благодаря более предсказуемой регуляторной среде [23, 24].

Кроме того, обмен данными о результатах клинических исследований между странами имеет потенциальные преимущества. Редкие заболевания страдают от недостатка информации ввиду их низкой распространённости; объединив имеющиеся ресурсы и данные, специалисты смогут получить более полное и глубокое представление о лечении этих заболеваний. Такой совместный подход может ускорить процесс разработки лекарств, поскольку позволяет избежать дублирования действий и использовать коллективные знания для достижения лучших результатов.

Ещё один важный урок связан с политикой ценообразования и возмещения расходов. Высокая стоимость орфанных препаратов часто ограничивает доступ к ним в странах, не имеющих надёжных механизмов финансирования. Международное сотрудничество может сыграть решающую роль в согласовании цен с фармацевтическими компаниями, чтобы сделать лечение более доступным во всём мире. Финансовые стимулы, предлагаемые правительствами, ещё больше усугубляют неравенство в доступе к лекарствам на международном уровне. Налоговые льготы, гранты на клинические исследования, отмена пошлин — всё это направлено на компенсацию затрат на разработку — не везде одинаково или представляется в разных странах в разных масштабах. Фармацевтические компании могут отдавать предпочтение стратегиям разработки и запуска препаратов там, где экономические условия более благоприятны, откладывая или игнорируя рынки с менее благоприятной структурой. Последствия такой фрагментарной регуляторной среды выходят за рамки простого наличия препаратов; они также существенно влияют на доступность. Страны с эффективными механизмами согласования цен или политикой возмещения расходов могут расширить доступ пациентов к лекарствам за счёт более низких цен или страхового покрытия, включающего орфанные препараты, что резко отличается от стран, не имеющих таких механизмов. В таком случае создание международных фондов или

страховых схем может стать решением проблемы, позволяющим избежать финансовых барьеров, препятствующих доступу пациентов к жизненно важным методам лечения [25].

Наконец, группы по защите интересов пациентов стали влиять на политику в отношении орфанных лекарств. Изучая их успехи в разных странах, можно расширить глобальные ассоциации этих организаций. Обмениваясь стратегиями и сотрудничая в рамках международных кампаний, они могут укрепить свой статус в политических дискуссиях и внести значительный вклад в формирование среды, которая будет уделять приоритетное внимание развитию лечения редких заболеваний [26]. Этот сдвиг не только обеспечивает более тесное соответствие регуляторной политики потребностям пациентов, но и способствует созданию экосистемы сотрудничества с участием регуляторов, производителей, исследователей и пациентов.

Технологический прогресс готов совершить революцию в сфере регулирования орфанных препаратов, связанную со сбором доказательств и пострегистрационным мониторингом безопасности. Искусственный интеллект и доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики, становятся неотъемлемыми элементами в оценке эффективности лекарств и стратегий управления рисками, эффективно применяемых в различных популяциях с течением времени [27].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Радаева К. С. — подготовка и редактирование текста, оформление статьи; Колбин А. С. — разработка концепции, критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Радаева Ксения Сергеевна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

РИНЦ SPIN-код: 7529–5352

В заключение следует отметить, что, хотя различные подходы к регулированию производства препаратов для лечения редких заболеваний позволили стимулировать их разработку во всем мире и удовлетворить неудовлетворенные медицинские потребности, несоответствия между этими нормативными актами серьезно влияют на доступ пациентов в разных странах. Согласование глобальных стратегий без ущерба для стандартов безопасности может стать решающим шагом на пути к обеспечению равного доступа к лечению для людей, страдающих редкими заболеваниями во всем мире.

Выводы / Conclusions

Несмотря на то, что регуляторы разных стран проявляют определенную гибкость в отношении оценки лекарств для лечения редких заболеваний, они могут подвергаться более длительному процессу оценки по сравнению с остальными лекарственными средствами, как например, в рамках единого пути технологической оценки в Великобритании.

Задержки могут несправедливо поставить в невыгодное положение пациентов с редкими заболеваниями. С целью решения проблемы, регуляторы и производители должны работать вместе, чтобы найти способы сократить процесс оценки и предоставить пациентам более быстрый доступ к эффективному и безопасным методам лечения редких заболеваний.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Radaeva KS — text writing and editing; article design; Kolbin AS — concept development, critical revision of the manuscript, and approval of the final version of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Kseniia S. Radaeva — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

RSCI SPIN-code: 7529–5352

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

Aleksey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

RSCI SPIN-code: 7966–0845

Литература/References

1. Qosa H, Hassan HE, Younis IR. Overview of Clinical Pharmacology Packages of New Drug Applications Approved for the Treatment of Rare Diseases. *J Clin Pharmacol.* 2022;62 Suppl 2:S72-S78. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.2167>
2. Федеральный закон N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ // Российская газета. — с изм. и допол. в ред. от 14.12.2015.
3. Herder M. What Is the Purpose of the Orphan Drug Act?. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002191. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002191>
4. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development, Field MJ, Boat TF, eds. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
5. Rodriguez-Monguió R, Spargo T, Seoane-Vazquez E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs?. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0551-7>
6. Department of Health and Social Care. England rare diseases action plan 2023: main report (2023). URL: www.gov.uk/government/publications/england-rare-diseases-action-plan-2023/england-rare-diseases-action-plan-2023-main-report (дата обращения: 11.03.2024)
7. Clarke S, Ellis M, Brownrigg J. The impact of rarity in NICE's health technology appraisals. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01845-x>
8. Hale G, Morris J, Barker-Yip J. Flexibility in assessment of rare disease technologies via NICE's single technology appraisal route: a thematic analysis. *J Comp Eff Res.* 2023;12(11):e230093. doi: <https://doi.org/10.57264/2Fcfer-2023-0093>
9. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative research in psychology.* 2006;3(2), 77-101. doi: <http://dx.doi.org/10.1191/1478088706qp063oa>
10. Spinal News International. NICE draft guidance 'minded no' for access to Spinraza for SMA treatment disappoints Biogen (2018). URL: <https://spinalnewsinternational.com/nice-spinraza-biogen> (дата обращения: 11.03.2024)
11. Sarpatwari A, Kesselheim AS. Reforming the Orphan Drug Act for the 21st Century. *N Engl J Med.* 2019;381(2):106-108. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmp1902943>
12. U.S. Food and Drug Administration (2017). Drug Development Tools (DDT) Qualification Programs. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/default.htm> (дата обращения: 11.05.2024)
13. Shaohong Wang, Xin Liu, Yuzhen Zou et al. Trends, lag and characteristics of orphan drug approvals in the USA and China, 1983-2022. *Orphanet J Rare Dis.* 2023. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3647611/v1>
14. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res.* 2012;1(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.5582/2Firdr.2012.v1.1.3>
15. NIBIOHN Orphan Products Development Support Program. URL: <http://www.nibiohn.go.jp/en/activities/orphan-support.html>. (дата обращения: 11.05.2024)
16. Harada K, Toriyabe K, Ono S. Survey of Japanese Orphan Drug Program: Factors Related to Successful Marketing Approval. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(1):117-124. doi: <https://doi.org/10.1002/2Fjcph.1501>
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 36 от 17 марта 2022 г. «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err_18032022_36 (дата обращения: 11.03.2024)
18. Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No

- 726/2004. EMA, 2007. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-7262004-en.pdf> (дата обращения 11.03.2024)
19. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme. EMA, 2023 URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/european_medicines_agency_guidance_for_applicants_seeking_access_to_prime_scheme_en_0.pdf (дата обращения: 11.03.2024)
20. Регламент (ЕС) № 1901/2006 Европейского парламента и Совета от 12 декабря 2006 г. о лекарственных препаратах для детского населения и исправляющий Регламент (ЕЕС) № 1768/92, Директиву 2001/20/ЕС, Директиву 2001/83/ЕС и Регламент (ЕС) № 726/2004. Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 25.11.2020. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3834> (дата обращения: 11.03.2024).
21. Morgan SG, Bathula HS, Moon S. Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ*. 2020;368:l4627 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4627>
22. Michaud JP, Modi R, Phillips MI. Is orphan drug pricing blowing a bubble? The unique situation of orphan drugs and why high prices will likely persist. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013;1(9), 675-679. doi: <https://doi.org/10.1517/21678707.2013.829401>
23. Austin CP, Cutillo CM, Lau LL, et al. Future of rare diseases research 2017-2027: an IRDiRC perspective. *Clinical and Transplantation Science*. 2018;11:21-27. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12500>
24. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, et al. A diagnosis for all rare genetic diseases: the horizon and the next frontiers. *Cell*. 2019;177(1):32-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.040>
25. Gahilod RS, Balamuralidhara V, Thakre S. Orphan Drug Development Policies in India and the United States: A Comparison. *Ind. Indian J of Pharmaceutical Education and Research*. 2023;57(2):329-36. doi: <https://doi.org/10.5530/ijper.57.2.42>
26. England Rare Disease Action Plan 2022. Department of Health and Social Care, 2022. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/england-rare-diseases-action-plan-2022/england-rare-diseases-action-plan-2022> (дата обращения: 11.03.2024).
27. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы III ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика в меняющемся мире. Вызовы и решения». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;3(2):35-41. doi: <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-20>



Анализ данных реальной клинической практики при оценке медицинских изделий: китайское руководство

Касимова А. Р. ^{1,2}, Вэньлун Ч. ³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. Академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Департамент внедрения и инновации медицинских технологий «Синофарм Групп», Пекин, Китайская Народная Республика

Аннотация

Реальная клиническая практика использования медицинских изделий отличается от применения лекарственных средств. При использовании медицинских изделий эффективность обычно не вызывает сомнений, а на передний план выходят вопросы биосовместимости, безопасности и отдалённых результатов применения. В данной статье представлен перевод в сокращённом виде клинического руководства Китайской Народной Республики по планированию и проведению исследований применения медицинских изделий в реальной клинической практике, а также статистической обработки полученной информации.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; медицинские изделия; руководство; оценка медицинских изделий; Китай

Для цитирования: Касимова А. Р., Вэньлун Ч. Анализ данных реальной клинической практики при оценке медицинских изделий: китайское руководство. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(2):13–23. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-53>. EDN: KQDBXR.

Поступила: 07.08.2024. В доработанном виде: 27.08.2024. Принята к печати: 30.08.2024. Опубликовано: 18.09.2024.

Analysis of real-world data for medical device evaluation: Chinese manual

Alina R. Kasimova ^{1,2}, Zhao Wenlong ³

¹ First Saint Petersburg State University named after Academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

² R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Sinopharm Group, Beijing, People's Republic of China

Abstract

Real-world data obtained using medical devices differ from the use of drugs. When using medical devices, the effectiveness is usually not in doubt, and the issues of biocompatibility, safety, and long-term use come to the fore. This article presents a translation of the clinical guidelines of the People's Republic of China on planning and conducting studies on the use of medical devices in real-world clinical practice, as well as statistical processing of the information obtained in an abbreviated form.

Keywords: real-world data; medical devices; guidelines; medical device evaluation; China

For citation: Kasimova AR, Wenlong Z. Analysis of real-world data for medical device evaluation: Chinese manual. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(2):13–23. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-53>. EDN: KQDBXR.

Received: 28.05.2024. Revision received: 15.06.2024. Accepted: 18.06.2024. Published: 18.06.2024.

Введение / Introduction

Всемирная организация здравоохранения официально определяет медицинское устройство как «любой инструмент, аппаратуру, приспособление, машину, приспособление имплантат, реагент, для использования в лабораторных условиях,

программное обеспечение, материал или другое подобное или родственное изделие, предназначенное производителем для использования, отдельно или в комбинации, людьми, для одной или нескольких конкретных медицинских целей и не

достигает своего первоначального предполагаемого действия фармакологическими, иммунологическими или метаболическими средствами, но которому с помощью таких средств может быть оказана помощь в выполнении его предполагаемого действия» [1].

Практически любое устройство, используемое в медицине, которое не является ни лекарственным средством [2], ни продуктом питания (например, для парентерального питания) [3], может быть отнесено к медицинским устройствам. Это может создавать некоторые проблемы для регулирующих органов и конечных пользователей. Например, в некоторых случаях лекарственное средство входит в состав медицинского устройства, как, например, в стенты с лекарственным покрытием или мочевые катетеры с лидокаиновым гелем [4].

В Евразийском экономическом союзе под реальной клинической практикой (*англ.* Real — World Data; RWD) понимают данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников [5]. Под доказательствами, полученными на основе анализа данных реальной клинической практики (*англ.* 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 [5].

Реальная клиническая практика использования медицинских изделий в свою очередь отличается от применения лекарственных средств. При использовании медицинских изделий эффективность обычно не вызывает сомнений, а на передний план выходят вопросы биосовместимости, безопасности и отдалённых результатов применения.

Традиционные источники реальной клинической практики для медицинских изделий включают данные интервенционных исследований (предрегистрационные испытания; прагматические клинические испытания; пострегистрационные исследования; испытания N-of-1¹), неинтервенционных исследований (наблюдательные исследования; изучение долговременных тенденций; пострегистрационные исследования) и базы данных электронных медицинских записей, данные регистров, данные страховых фондов, электронных медицинских карт и интегрированных электронных медицинских карт, данные носимых устройств, исходы сообщаемые пациентами [6].

В данной статье представлен перевод в сокращённом виде клинического руководства Китайской народной республики по планированию и проведению исследований реальной клинической практики, а также статистической обработки полученной информации [7].

План исследования и статистический анализ данных реальной клинической практики при оценке медицинских изделий / Research design and statistical analysis of real-world data for medical device evaluation

Целью данных руководящих принципов является стандартизация и рациональное руководство по применению данных реальной клинической практики при оценке медицинских изделий, а также предоставление заявителям технических рекомендаций по проведению исследований в условиях реальной клинической практики и технических экспертиз регуляторными органами.

Данные руководящие принципы предназначены для заявителей на получение регистрационного удостоверения и технических экспертов, однако они не включают в себя административные вопросы, связанные с утверждением регистрации, и не применяются в качестве нормативного акта. Данные руководящие принципы должны использоваться при условии соблюдения соответствующих нормативных актов и обязательных стандартов. Если существуют другие методы, которые могут соответствовать требованиям соответствующих нормативных актов, они также могут быть использованы, но необходимо предоставить подробные материалы исследований и верификационные материалы.

1. Сфера применения

Данные руководящие принципы применимы к исследованиям медицинских изделий в условиях реальной клинической практики, а не к проводимым в аналогичных условиях исследованиям средств диагностики *in vitro*, относящимся к медицинским изделиям. На текущем этапе развития доказательства реальной клинической практики в основном используют в качестве дополнения к существующим клиническим доказательствам при клинической оценке медицинских изделий.

2. Распространённые дизайны исследований в условиях реальной клинической практики и обстоятельства их применения представлены в таблице.

¹ **Испытания n-of-1** — это тип перекрёстного исследования, предназначенный для оптимизации оценки медицинских технологий у отдельных пациентов. Этот дизайн исследования может быть рассмотрен для оценки медицинских технологий при редких состояниях, когда меньшее количество пациентов доступно для участия в исследовании.

Таблица. Основные дизайны исследования реальной клинической практики применения медицинских изделий
Table. Main designs of real-world study of medical devices

Тип исследования	Описание
Экспериментальные исследования в условиях реальной клинической практики	
Рандомизированные контролируемые исследования в условиях реальной клинической практики (РКИ РКП)	Рандомизированные контролируемые исследования в условиях реальной клинической практики (РКИ РКП) являются распространённым типом экспериментальных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики. РКИ РКП представляют собой исследования, в которых используют рандомизированный контролируемый дизайн для сравнения результатов лечения с использованием различных видов вмешательства в клинической практике и в условиях реальной или приближенной к реальной медицинской среды. Их основная цель заключается в оценке эффекта вида вмешательства в обычной клинической практике. Результаты таких исследований могут предоставить достаточно высококачественные доказательства реальной клинической практики для оценки эффективности вида вмешательства. Например, РКИ РКП могут предоставить данные по безопасности и эффективности медицинских изделий в различных подгруппах пациентов и могут позволить получить более достоверную информацию для оценки пользы таких изделий и соответствующих рисков.
Наблюдательные исследования в условиях реальной клинической практики	
1. Дизайн описательных исследований	Распространённый дизайн описательных исследований включает в себя перекрёстный дизайн, описания клинических случаев и серии случаев. Его не используют для статистических выводов о наличии причинно-следственной связи. При сплошном одномоментном дизайне все измерения выполняют в установленный момент времени, который в основном используют для описания основных особенностей пациентов, подвергшихся определённому воздействию (в частности, воздействию исследуемого медицинского изделия), состояния их здоровья, восстановления после того или иного медицинского состояния и прочих обстоятельств. Сплошной одномоментный дизайн может быть использован для описательного статистического исследования нежелательных явлений при применении изделий в целях понимания результатов последующих исследований.
2. Когортный дизайн	При оценке эффективности безопасности медицинских изделий когортное исследование — это метод наблюдательного исследования, при котором делят конкретную популяцию на различные группы в зависимости от того, используют ли они исследуемые изделия и используют ли они разные изделия. Данный метод позволяет отслеживать и наблюдать за исходом в каждой группе и сравнивать различия в частоте возникновения исходов между разными группами, чтобы определить, существует ли связь между тем или иным изделием и исходом, а также степень такой связи. Когортный дизайн может включать проспективные группы, ретроспективные группы и двунаправленные группы в соответствии с различными периодами исследований. В проспективных когортных исследованиях сбор данных осуществляют в соответствии с заранее разработанными планами исследований, которые позволяют лучше контролировать качество данных. В ретроспективных когортных исследованиях анализируют данные, которые были получены в прошлом, при этом контролируемость качества данных оставляет желать лучшего, и рекомендуется подтвердить полноту и точность данных перед проведением анализа. При двунаправленном когортном дизайне продолжается проспективное наблюдение в течение определённого периода времени на основе ретроспективного группового исследования.
3. Дизайн «случай-контроль» и его производные	В исследовании методом «случай-контроль» участвуют пациенты, у которых были отмечены случаи исхода, в качестве группы случая, и пациенты, у которых не было отмечено случаев исхода, в качестве контрольной группы. Ошибки памяти, систематические ошибки отбора, связанные с установлением контрольной группы, и невозможность гарантировать коэффициент заболеваемости являются наиболее заметными ограничениями метода «случай-контроль». Когда частота клинических исходов, которые должны наблюдаться при использовании исследуемых изделий, невелика, а размер выборки, необходимый для эффективных РКИ или группового плана, слишком велик, чтобы быть осуществимым, может быть рассмотрена возможность проведения исследования методом «случай-контроль». На современном этапе разрабатывается всё больше вариантов дизайна когортных исследований методом «случай-контроль» на основе регистрационных баз данных.
4. Перекрёстное исследование сравнения случаев	Перекрёстное исследование сравнения случаев — это наблюдательное исследование, обычно используемое для изучения взаимосвязи между кратковременным воздействием и острыми исходами. При оценке безопасности и эффективности медицинских изделий каждый случай выступает в качестве самостоятельного средства контроля в различные периоды времени до и после его возникновения и позволяет оценить взаимосвязь между использованием изделий и исходом путём сравнения результатов использования исследуемых изделий до и после возникновения случая. Перекрёстное исследование сравнения случаев позволяет лучше контролировать искажающие переменные, которые не меняются с течением времени, однако, также существуют некоторые ограничения, включая короткий период воздействия и необходимость полагаться на память пациентов в отношении анамнеза лечения.

Тип исследования	Описание
Данные реальной клинической практики в качестве внешнего контроля в несравнительных исследованиях	
Внешний контроль	Внешний контроль представляет собой поиск группы участников исследования со схожими характеристиками из других исследований или известных случаев в качестве контрольной группы, а данные реальной клинической практики выступают в качестве внешнего контроля для несравнительного исследования. Это один из типов исследования с использованием внешнего контроля. Данные руководящие принципы не включают конкретные сценарии использования дизайна такого типа, а также планы исследования, статистический анализ и прочие требования, и для соответствующей информации будут сформулированы отдельные руководящие принципы.

3. Особенности планирования программ исследований в условиях реальной клинической практики

В ходе планирования необходимо пройти ряд последовательных этапов:

1. Сформулировать предпосылки и цели исследования
2. Оценить исследование с точки зрения осуществимости
3. Установить подходящий дизайн исследования в условиях реальной клинической практики
4. Представить схему исследования
5. Сформулировать исследуемую популяцию
6. Описать воздействие медицинских изделий
7. Описать контрольную группу
8. Перечислить оценочные показатели
9. Установить время наблюдения за пациентами
10. Рассчитать размер выборки и оценку эффективности исследования
11. Прописать контроль качества
12. Провести этическую экспертизу и получить информированное согласие у пациентов

Каждый из перечисленных этапов необходим для минимизации вероятности ошибки и получения качественных данных для анализа. Рекомендуется составить полную индивидуальную регистрационную карту (ИРК), а также составить план проверки данных, чтобы убедиться в правильности данных.

В исследованиях с проспективным сбором данных рекомендуется заранее указать конкретный диагноз, определение исхода и критерии оценки, а также унифицировать стандартный процесс внедрения элементов оценки, таких как испытания, проверки и оценки в баллах, чтобы обеспечить достоверность и однородность собранных данных. В случае ретроспективных исследований в условиях реальной клинической практики необходимо указать основные сведения с источником данных, которые предположительно будут использоваться, включая содержащуюся полевую информацию, количество пациентов, отсутствующие данные, точность регистрации данных и прочую информацию о качестве данных.

Систематическая ошибка — это проблема, требующая особого внимания и решения в исследованиях в условиях реальной клинической практики, искажение может существовать на всех этапах разработки, реализации, анализа и составления отчёта в исследованиях в условиях реальной клинической практики. При проведении исследований в условиях реальной клинической практики необходимо перечислить возможные ошибки и стратегии, позволяющие их избежать, а также подробные правила устранения систематических ошибок на этапе анализа.

I. Ошибки выборки

1. Ошибки выборки, возникшие в процессе включения популяции исследования
2. Ошибки выборки в связи с потерей контакта для последующего наблюдения

II. Ошибки классификации

1. Отклонение от мер вмешательства
2. Ошибки измерений
3. Ошибки регистрации данных
4. Ошибки памяти
5. Систематическая ошибка сообщения информации пациентом

III. Ошибки смешивания

Систематическая ошибка носит направленный характер, то есть имеет место недооценка или переоценка значения эффекта вмешательства. Систематическая ошибка также может иметь разную степень. Относительно небольшие систематические ошибки могут не влиять на выводы исследования. После завершения исследования рекомендуется обобщить систематические ошибки, и оценить их влияние на достоверность доказательств. Несмотря на то, что оценить систематическую ошибку можно не во всех случаях, все же существуют некоторые методы, которые могут помочь в определенных ситуациях, например, сравнение характеристик популяции исследования, потерянной для последующего наблюдения, с характеристиками популяции исследования без участников, потерянных для последующего наблюдения, может помочь оценить ошибку. Во избежание ошибки выборки, вызванной

смещением результатов опроса, можно прибегнуть к сравнению согласованности измерений в разных клинических учреждениях с использованием одного и того же метода оценки, что может помочь обнаружить и оценить ошибки измерений.

4. Статистический анализ исследований в условиях реальной клинической практики

1) План статистического анализа

Исследования в условиях реальной клинической практики должны включать подробный и конкретный план статистического анализа, разъяснять конкретные используемые статистические методы и настройки параметров, а также причины и основу для статистических методов и настроек параметров. Исследования в условиях реальной клинической практики чаще включают стратифицированный анализ, регрессионный анализ и настраиваемые методы статистического анализа.

2) Набор данных для анализа

Заранее определить различные наборы данных в соответствии с различными целями анализа, такими как наборы данных по эффективности, наборы данных по безопасности, наборы данных для анализа в подгруппах и т. д.

3) Определение искажающих переменных, подлежащих корректировке

В планах исследований в условиях реальной клинической практики, в которых не используют рандомизацию, необходимо заранее определить искажающие переменные, подлежащие корректировке, и все искажающие переменные должны быть идентифицированы в максимально возможной степени, чтобы контролировать ошибку смешивания на этапах планирования и статистического анализа. Обычно можно определить искажающую переменную в соответствии с тремя критериями:

- (1) переменная имеет причинно-следственную связь с переменной исхода;
- (2) переменная связана с переменной группировки (переменной воздействия);
- (3) переменная не является промежуточной переменной в причинно-следственной траектории между переменной группировки и переменной исхода.

4) Статистический анализ корректировок смешивания

1. Стратифицированный анализ

Стратифицированный анализ является широко используемым методом контроля искажающих факторов. Необходимо заранее указать конкретный принцип разделения количества страт в программе и уточнить конкретные используемые статистические методы, такие как метод Мантеля-Хензеля. Если используются другие взвешенные статистические методы, следует указать источник метода.

2. Многомерный регрессионный анализ

Для многомерного линейного регрессионного анализа необходимо заранее указать независимые переменные, которые должны быть включены, и определённые искажающие переменные должны быть включены в модель. Когда конкретные независимые переменные не могут быть определены на этапе планирования, необходимо уточнить конкретные правила в программе, чтобы переменные, включённые в модель, не могли быть отобраны произвольно. Количество участников исследования (а также случаев), включённых в многомерный регрессионный анализ, должно соответствовать количеству случаев, требуемому для параметров, которые необходимо оценить в модели. Существует некоторый опыт, помогающий оценить количество случаев, например метод EPV (*англ.* events per variable) — число событий на переменную). Кроме того, необходимо проверить, верны ли основные предположения по используемой модели, такие как независимость остаточной погрешности, нулевое ожидание остаточной погрешности, равномерная дисперсия, предположение о характере распределения, линейная гипотеза, гипотеза пропорционального риска (регрессия Кокса) и т. д. Следует надлежащим образом учитывать множественную линейную зависимость переменных и взаимосвязь. Модель линейной регрессии должна иметь приемлемую степень соответствия, а показатели для оценки степени соответствия модели (коэффициент множественного определения, средний квадрат разности, информационный критерий Акаике, информационный критерий Байеса и т. д.), приемлемая пороговая величина и основание для её определения должны быть уточнены заранее.

Необходимо заблаговременно уточнить параметры проверки множественной линейной зависимости переменных, такие, как коэффициент корреляции, факторы, увеличивающие дисперсию, число обусловленности, основанное на собственных значениях, и т. д., чтобы заранее определить, существует ли пороговая величина для множественной линейной зависимости переменных, и основание для установки пороговой величины. Необходимо разумно и всесторонне описать последующие принципы обработки данных с множественной линейной зависимостью переменных. Так как невозможно достоверно обнаружить взаимосвязь множественных линейных зависимостей переменных, которые являются более сложными, чем переменные парной регрессии, то не рекомендуется использовать только коэффициенты корреляции для проверки множественной линейной зависимости переменных.

При определении того, включать ли элементы взаимосвязи, необходимо учитывать два аспекта: как профессиональные знания и опыт, так и стати-

стический анализ. С точки зрения профессиональных знаний и опыта, если уже имеется априорная информация, показывающая, что существует взаимосвязь между переменными регрессии, или профессиональные знания позволяют определить, что существует взаимосвязь между одной переменной и другой переменной, то элемент взаимосвязи необходимо включить в модель. Если элемент взаимосвязи статистически важен, но специалист не может судить о том, является ли взаимосвязь реальной, то рекомендуется провести статистический анализ как для включения, так и для не включения в качестве анализа чувствительности.

3. Метод корректировки, основанный на показателях склонности

План исследовательских рекомендаций, основанный на показателях склонности, состоит из двух независимых этапов. Основное содержание первого этапа включает выявление искажающих переменных, оценку размера выборки, построение системы сетевой безопасности данных об исходах, выявление независимых сотрудников статистики и создание модели расчёта показателей склонности. Процесс повторяется до тех пор, пока не будет достигнуто удовлетворительное равновесие сопутствующих переменных. Данные об исходах замаскированы на протяжении всего процесса. Основной целью первого этапа является достижение баланса между группой воздействия изделия и контрольной группой. Второй этап заключается в применении показателей склонности для определения величины эффекта вмешательства.

На первом этапе оценки тенденций (то есть на этапе нахождения равновесия оценок тенденций между группами) некоторые характерные популяции были исключены, поскольку они не смогли равномерно распределиться между группами, на данном этапе следует обратить внимание на экстраполяцию выводов исследования после исключения некоторых популяций, необходимо чётко зафиксировать процесс, и экстраполяция выводов исследования должна быть полностью описана. Рекомендуются, чтобы все пациенты из группы исследования изделий были включены в анализируемую популяцию, если оценка тенденции не сбалансирована, источник данных контрольной группы может быть расширен.

Методы оценки величины эффекта включают стратификацию, совпадение, взвешивание обращённой вероятности и регрессию, методы и связанные с ними параметры, используемые для оценки величины эффекта, необходимо определить заранее. Для метода стратификации необходимо заранее определить конкретную классификацию стратификации, а также пороговую величину и основание для определения равновесия между груп-

пами сопутствующих переменных, метод вычисления весового фактора страты и т.д.; для метода совпадения необходимо заранее уточнить коэффициент совпадения группы воздействия изделий и контрольной группы (например, 1:1 или 1: n), используемый метод подбора (например, метод точного совпадения, метод сопоставления с ближайшим элементом, метод совпадения с помощью штангенциркуля и т.д.) и пороговую величину для успешного определения совпадения. Исходя из этого, обычно данные одного пациента используются только для одного совпадения.

Использование метода взвешивания обращённой вероятности и регрессии требует внимания к решению следующих проблем. Взвешивание с обращённой вероятностью определяет весовой фактор индивидуума на основе оценки тенденции и осуществляет взвешивание величины эффекта, вес будет слишком большим или слишком маленьким, когда оценка тенденции близка к 0 или 1, а взвешивание с обращённой вероятностью требует высокой точности для модели оценки тенденции. Метод регрессии непосредственно включает оценку тенденции в модель, предполагая, что регрессионная модель исходной переменной, группы и оценки тенденции верна, что обычно трудно подтвердить; так же, как и взвешивание обращённой вероятности, метод регрессии более чувствителен к точности модели оценки тенденции, и в то же время трудно поддерживать слепое состояние данных об исходах из-за оптимизации модели, участвующей в процессе анализа.

4. Прочие методы корректировки

Методы корректировки, используемые для контроля смешивания, также включают более сложные статистические методы, такие, как модели предельной структуры, инструментальные переменные и модели структурных уравнений; в настоящее время существует мало практических применений при клинической оценке медицинских изделий.

5. Недостающие данные

К недостатку данных могут привести различные причины, такие как плохое соблюдение требований, отсутствие улучшений, отрицательное влияние, плохой опыт лечения и внешние факторы, не связанные с исследованием, очень важно разумно относиться к недостатку данных.

Наиболее оптимальная стратегия борьбы с недостающими данными — это предотвратить их нехватку с помощью рационального планирования исследований и высококачественной реализации. Для проспективных исследований в условиях реальной клинической практики количество удалений данных может быть уменьшено путём отбора опытных и ответственных исследователей, настройки множества различных методов последу-

ющего наблюдения, использования положительно-го контроля, использования простых в измерении показателей исходов, логичных форм сбора данных и быстрых методов ввода данных, сокращения времени исследования и проведение обучения; для ретроспективных исследований в условиях реальной клинической практики необходимо оценить степень удаления данных из базы данных и фиксировать количество недостающих и достаточных записей для каждого измерения. Рекомендуется использовать анализ чувствительности (например, сравнение результатов пациентов с недостающими данными и без недостающих данных), чтобы определить влияние пропущенных данных; в случае, если недостающих данных больше, не рекомендуется использовать этот источник данных для проведения исследований в условиях реальной клинической практики.

Широко применяемый в настоящее время метод заполнения недостающих данных можно разделить на две категории: метод однократного заполнения и метод многократного заполнения, и конкретный метод обработки недостающих данных необходимо описать заранее. В практических приложениях выбор правильной модели заполнения очень важен, и обычно для этого требуется глубокое понимание данных и разумные предположения о возможных недостающих механизмах.

6. Анализ подгрупп

Если в популяции, включённой в исследование, имеется неоднородность, и эта неоднородность может привести к различным величинам эффекта, то необходим анализ подгрупп. Если величины эффекта в разных подгруппах противоречивы, необходимо обратить внимание на экстраполяцию выводов исследования на ожидаемую популяцию на данный момент, чтобы избежать того, чтобы продукция оказывала существенный эффект лечения в одних группах и была неэффективна в других.

7. Анализ чувствительности

Распространённые случаи применения анализа чувствительности в исследованиях в условиях реальной клинической практики включают нарушение допущений модели, статистические методы, выбор переменных, оценку влияния неизмеримого смешивания, оценку влияния отклонения от вмешательства, заполнение недостатка данных, обработку противоречивых данных, эрратические показатели, расхождения в определении переменных, различные подгруппы населения, неравномерные исходные данные и т.д. Все результаты анализа чувствительности должны быть представлены в отчёте, и они не могут быть представлены выборочно. Если результаты анализа чувствительности не согласуются с результатами основного анализа, это может указывать на недостаточную

надёжность выводов исследования, и для дальнейшей проверки могут потребоваться дополнительные исследования.

5. Отчёт об исследовании

Отчёты об исследованиях должны соответствовать общим принципам полноты, точности и стандартизации.

Отчёт о проведённом исследовании реальной клинической практики должен включать:

1) План исследования: объяснить причины выбора плана исследования и объединить существующие фактические данные, чтобы прояснить вопросы безопасности и эффективности, на которые предполагается ответить в ходе исследования.

2) Схема последовательности действий при отборе: предоставить схему скрининга последовательности действий при работе с участниками исследования. Для ретроспективных исследований в условиях реальной клинической практики объяснить, как постепенно отбирать подходящих для анализа участников из исходной базы данных в процессе исследования, и указать размер выборки исходной базы данных, количество участников исследования, исключённых на каждом этапе, соответствующие причины исключения и, наконец, размер выборки участников исследования, включённых в анализ.

3) Описание основных характеристик источника данных: включая представленность популяции, качество данных и т.д.; эти данные получены в результате мер контроля качества, основанных на литературе высокого уровня и другой информации, опубликованной источником данных.

4) Описание основных характеристик популяции: подробно описать исходные характеристики участников исследования, исходные характеристики каждой группы случаев заболевания, когда они были выбраны, и то, сбалансированы ли исходные данные.

5) Описание точности данных: для ретроспективных исследований в условиях реальной клинической практики нужно предоставить результаты проверки точности и/или оценки данных по каждой используемой переменной, если для извлечения данных о переменных из базы данных наблюдений используется автоматический метод, следует указать конкретный алгоритм извлечения каждой переменной и обеспечить проверку точности данных соответствующего алгоритма.

6) Статистика по комбинированным лекарственным препаратам и комбинированному лечению: регистрировать и подсчитывать выполнение других мер вмешательства (медикаментозная терапия и другие методы диагностики и лечения), которые влияют на клинические исходы.

7) Провести статистический анализ в соответствии с планом и представить все результаты статистического анализа, включая: результаты основного анализа, результаты вторичного анализа, результаты анализа безопасности, результаты анализа подгрупп, результаты промежуточного анализа и результаты анализа чувствительности.

8) Обработка недостатка данных: описать количество и конкретные обстоятельства недостающих данных, указать обработку недостающих данных и соответствие положением программы. Если это противоречит методу обработки недостающих данных, указанному в программе, обозначить логичные причины.

9) Обработка противоречивых данных: описать статистику важной информации в данных из разных источников и проанализировать результаты чувствительности противоречивых данных.

10) Риск искажения и ситуация контроля: перечислить типы искажений, которые могут существовать в каждом подразделении, в виде таблицы, перечислить меры по уменьшению/устранению искажений по очереди для каждого искажения и, соответственно, перечислить результаты оценки остаточного риска искажения после принятия мер.

11) Обсуждение и выводы: обсудить ограничения исследования, обсудить направление и размер потенциальных искажений и проанализировать влияние оставшихся искажений на достоверность клинических данных; обсудить экстраполяцию результатов исследования, например, рассмотрение различий между соответствующей популяцией и ожидаемой применимой популяцией; объединить цели исследования, ограничения, многочисленные методы анализа, результаты аналогичных исследований и другие соответствующие фактические данные, чтобы дать острое и всестороннее объяснение результатов.

Заключение / Conclusion

Значение доказательств, полученных на основе реальной клинической практики в сфере здравоохранения становится всё более очевидным. Все заинтересованные стороны изучают новые методы использования потенциала RWE для улучшения

доступа пациентов к эффективным и безопасным стратегиям лечения, которые к тому же являются экономически выгодными. Технологические достижения будут способствовать внедрению RWE в рутинное принятие клинических решений. Осведомлённость и приемлемость RWE растёт среди всех заинтересованных сторон, а стратегические коммуникации и партнёрские отношения между этими заинтересованными сторонами могут привести к эффективному сбору RWD и производству пригодных для использования и широкого распространения RWE, обеспечивая тем самым более быстрый и экономичный доступ пациентов к лекарствам.

Клинические доказательства (RWE) — это клинические доказательства безопасности и эффективности использования медицинского изделия, полученные с использованием реальных данных (RWD), полученных в результате рутинного оказания медицинской помощи. Существует большое количество источников RWD, включая электронные медицинские карты, реестры, данные, полученные от пациентов, а также данные из мобильных медицинских приложений и носимых устройств.

Клиническое руководство Китайской народной республики по планированию и проведению исследований реальной клинической практики, а также статистической обработки полученной информации представляет собой первый подобный документ, касающийся медицинских изделий. Стандартизация подходов к проведению исследований реальной клинической практики позволит получать сопоставимые между разными исследователями и центрами результаты.

Данные реальной клинической практики из любых источников могут быть собраны и проанализированы с помощью различных схем (дизайнов) исследований, таких как проспективные и ретроспективные когортные исследования, исследования типа «случай-контроль» и прагматические клинические испытания. Для получения данных фармаконадзора широко использовались реальные данные в форме пострегистрационного наблюдения. За каждым из дизайнов должны скрываться определённые требования к разработке и проведению исследования, сбору информации, её обработке и написании отчётов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Касимова А. Р. — написание текста, редактирование, оформление статьи; Чжао Вэньлун — написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declares no conflict of interest.

Participation of authors. Kasimova AR — text writing, editing, article design; Zhao Wenlong — text writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. Академика И. П. Павлова»; врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

РИНЦ SPIN-код: 3131-4385

Чжао Вэньлун — к. м. н., директор департамента внедрения и инновации медицинских технологий «Синофарм Групп», Пекин, Китайская Народная Республика

e-mail: travall@163.com

Литература/References

1. World Health Organization. Medical devices. https://www.who.int/health-topics/medical-devices#tab=tab_1. (Режим доступа: 04.09.2024).
2. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* 2005;28(10):851-70. doi: 10.2165/00002018-200528100-00003.
3. Aronson JK. Defining 'nutraceuticals': neither nutritious nor pharmaceutical. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jan;83(1):8-19. doi: 10.1111/bcp.12935.
4. US Food and Drug Administration. 2019. Product classification: coronary drug-eluting stents. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm?ID=1030>. (Режим доступа: 04.09.2024).
5. Решение Совета ЕЭК № 78 (ред. от 17.03.2022) «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
6. Исследования реальной клинической практики. Обновлённые рекомендации 2023 года. / под общей редакцией Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ, 2023. — 222 с.: ил. ISBN 978-5-907715-17-2. <https://izdat-oki.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki-obnovlyonnye-rekomendacii-2023-goda> (Режим доступа: 04.09.2024).
7. National Medical Products Administration, Center for Medical Device Evaluation, 2024; <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20240118102128166.html>. (Режим доступа: 04.09.2024).

ABOUT THE AUTHORS

Alina R. Kasimova — PhD, associate professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University St. Petersburg, Russian Federation; Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

RSCI SPIN-code: 3131-4385

Zhao Wenlong — Ph. D., MD., Director of the Department of Medical Technology Implementation and Innovation, Sinopharm Group Co., Ltd., Beijing, People's Republic of China

e-mail: travall@163.com



Рекомендации по разработке определений использования лекарств с акцентом на реальные источники клинических данных

Мотринчук А. Ш. , Пчелинцев М. В.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

В настоящее время не существует единой установленной основы использования лекарственного средства в клинической практике. Данные рекомендации направлены на создание структуры, в которой изложены краткие соображения, необходимые учитывать при разработке определений использования лекарственных средств в реальной клинической практике. Особенностью представленной методики является использование двух определений: теоретического и практического. Теоретическое определение включает в себя структурирование информации о надлежащем или предпочтительном использовании лекарственного препарата, в соответствии с научными данными, инструкцией по применению и т. д. Практическое определение включает в себя структурирование собранных данных о применении лекарственного препарата в условиях реальной клинической практики. Структура призвана помочь исследователям более точно определить результаты фармакоэпидемиологических исследований.

Ключевые слова: RWD; RWE; использование лекарственных препаратов

Для цитирования: Мотринчук А. Ш., Пчелинцев М. В. Рекомендации по разработке определений использования лекарств с акцентом на реальные источники клинических данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(2):22–28. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-54>. EDN: BCTQUN.

Поступила: 08.06.2024. **В доработанном виде:** 08.07.2024. **Принята к печати:** 28.07.2024. **Опубликована:** 18.09.2024.

Recommendations for developing drug use definitions with an emphasis on real-world data sources

Aiten Sh. Motrinchuk , Mikhail V. Pchelintsev

First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

There is currently no established framework for conceptualizing or implementing drug use. These recommendations provide a framework that outlines considerations to be considered when developing definitions of drug use in real-world clinical practice. The structure is intended to aid researchers in understanding and contextualizing the findings of pharmacoepidemiological studies.

Key words: RWD; RWE; drug use

For citation: Motrinchuk ASH, Pchelintsev MV. Recommendations for developing drug use definitions with an emphasis on real-world data sources. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(2):22–28. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-56>. EDN: BCTQUN.

Received: 08.06.2024. **Revision received:** 08.07.2024. **Accepted:** 28.07.2024. **Published:** 18.09.2024.

Введение / Introduction

Данные реальной клинической практики по использованию препаратов (*англ.* real-world data; RWD) всё чаще являются базой для получения значимых доказательств (*англ.* real-world evidence; RWE), которые помогают в принятии клинических

и регуляторных решений. Однако существуют определённые требования, связанные с использованием этих данных, такие, как необходимость преобразования недостаточно структурированных данных о лекарственных средствах, полученных в ходе ре-

альной клинической практики, для последующего научного анализа и использования [1].

Для этого важно создать теоретические и практические методы анализа использования лекарственных препаратов, чтобы помочь исследователям и научному сообществу в планировании, проведении, представлении и сравнении исследований.

Для разработки исследований по безопасности и эффективности лекарственных препаратов применяется системный подход [2]. Но, в настоящее время отсутствует установленная основа для осмысления и внедрения использования лекарственных препаратов.

Чтобы восполнить этот пробел, были созданы рекомендации, о которых говорится в данной статье. Рекомендации призваны помочь исследователям в понимании результатов фармакоэпидемиологических исследований. В представленных

рекомендациях имеются две основные категории определений: теоретические определения, которые описывают предпочтительное использование лекарственного препарата, в соответствии с его свойствами, рекомендациями и т.д. и практические определения, которые описывают, как используется лекарство в реальной клинической практике. Эта концепция может предоставить исследователям более полное понимание использования лекарств и способствовать разработке новых подходов к анализу результатов применения лекарственных препаратов.

Соображения по теоретическому определению использования лекарственных препаратов

Предлагается пять ключевых соображений для разработки теоретического определения использования лекарственных препаратов (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендации по разработке теоретического определения применения лекарственных препаратов
Table 1. Recommendations for developing a theoretical definition of drug use

1. Условия, в которых изучается препарат	
1.	Опишите, как применяется лекарственный препарат, который планируется включить в анализ (например, его экспозиция, результат использования и т.п.).
2.	Укажите предпочтительный способ оценки использования (например, учёт, выписка рецептов, выплаты компенсаций, административные расходы).
2. Концепция, интересующая исследователя	
Укажите, какой аспект, характеризующий лекарственный препарат находится в центре внимания (например, ингредиент лекарственного препарата, лекарственный препарат в целом, или класс лекарственных препаратов).	
3. Способы (пути) введения	
Опишите пути введения лекарственных препаратов, которые представляют интерес и/или, напротив, должны быть исключены.	
4. Интересующая доза лекарственного препарата	
1.	Опишите дозу лекарственного препарата: для каждого приёма, суточную дозу и/или предполагаемую курсовую дозу, если это применимо для исследования.
2.	Опишите, как будет рассчитываться доза для различных лекарственных форм.
5. Время и продолжительность приёма лекарственного препарата	
1.	Опишите, важны ли для результата исследования сроки применения лекарственного препарата. Дата начала приёма, продолжительность использования, соотношение времени применения лекарственного препарата с длительностью приёма других лекарств или значимого события, связанного со здоровьем пациента. Оценка длительности приёма: непрерывное применение, прекращение приёма в связи с теми или иными причинами, смена лекарственного препарата на другое.
2.	Опишите, следует ли учитывать уровень приверженности лечению.
3.	Опишите, ожидается ли сохранение действия препарата после прекращения лечения.

Общие итоги теоретического определения:

1) *Роль лекарственного препарата в исследовании:* подумайте, является ли использование лекарственного препарата центральной переменной воздействия, ковариатой в исследовании, оценивающим эффективность или безопасность лечения, или исходом в исследовании, оценивающим итоги назначения.

2) *Исследуемая популяция:* различные эффекты лекарственных препаратов в разных популяциях часто представляют интерес для исследователей. Растёт количество исследований в узких областях.

Исследователям следует учитывать клинические и демографические особенности исследуемых популяций.

Аспекты анализа теоретического определения:

1) *Связанные с лекарственными препаратами:* фокусируется ли исследование на конкретном компоненте, который может быть обнаружен более чем в одном лекарстве, конкретном лекарстве или классе лекарств, и представляет ли интерес повсеместное или случайное использование исследуемых лекарственных препаратов.

2) *Связанные с путями введения*: многие лекарственные препараты имеют различные показания и применяются в различных лекарственных формах и, соответственно, имеют различные пути введения. Например, кортикостероиды можно вводить разными путями и по множеству показаний. В концептуальном определении также должно быть отмечено, исключаются ли какие-либо способы введения.

3) *Связанные с дозами лекарства (если это представляет интерес)*: теоретическое определение должно включать описание дозы для каждого пути введения, суточной дозы, а также предполагаемую курсовую дозу. Важно описать, как будет рассчитываться доза для различных лекарственных форм (например, парентеральных и пероральных). Исследователи также должны учитывать, что конкретные индивидуальные дозы некоторых препаратов очень трудно определить. Возможно, они захотят включить расчёты, учитывающие изменение дозы с течением времени [3].

4) *Идеальное время и продолжительность применения лекарственных препаратов*: сообщения по анализу использования лекарств в исследовании зависят от задач, стоящих перед исследователем, и включают такие факторы, как дата начала применения лекарственного препарата, время его использования, тип приёма (непрерывный или курсовой приём), значимые события, связанные со здоровьем пациента, изменения в приёме лекарств (плохая переносимость лекарства, успех/неудача лечения). Важно учитывать, что эффект лекарственного препарата может сохраняться после прекращения лечения или, что могут быть перерывы в лечении лекарственным препаратом или периоды замены одного лекарственного препарата на другое. Это может повлиять на анализ результатов действия лекарственного препарата. Это также требует понимания фармакологических характеристик лекарственного препарата.

Соображения по практическому определению использования лекарственных препаратов

Предлагается пять ключевых соображений для создания практического определения использования лекарственного препарата. При этом ответы на теоретические соображения по использованию лекарственных препаратов служат основой для создания практического определения использования лекарственных препаратов (табл. 2). Например, действующее практическое определение массового использования лекарств будет отличаться от практического определения использования лекарств эпизодически.

Общие итоги практического определения:

1) *Модель поведения пациента при обращении за медицинской помощью и заполнение медицинской документации в системе здравоохранения, приводящие к получению наблюдаемых данных*: стратегия скрининга записей или случаев использования лекарственных средств должна основываться на формате, в котором данные о лекарственных средствах собираются и хранятся. Например, во время госпитализации данные о приёме лекарств пациентом могут собираться по-разному. Клинический персонал больницы информацию об использовании пациентом лекарств, вносит в электронную медицинскую карту (ЭМК), включая информацию о рецептах, выписанных врачом, о назначении лекарств в истории болезни, о выдаче лекарств в аптеках [4]. Клинический персонал больницы опрашивает пациентов о предыдущем и о текущем приёме лекарственных препаратов или смотрит информацию о рецептах, выписанных при предыдущей выписке из больницы. В амбулаторных условиях процесс отличается. Данные из систем оказания медицинской помощи (как стационарной, так и амбулаторной) могут быть преобразованы в общую базу данных, используемую для выставления счетов и оплаты за лекарства. Информация о применении лекарств в отчётах часто ограничивается указанием препарата, дозы и дня поставки.

2) *Характеристики использованных источников данных (например, место хранения информации) и подход, использованный для идентификации используемого препарата*: как показано на рисунке, идентификация лекарственного препарата требует нахождения вероятного места (например, конкретных таблиц/представлений данных и полей), где хранится соответствующая информация, связанная с лекарственными препаратами, которая изначально является неоднородной. Предполагается, чтобы решения о надлежащих источниках информации о лекарственных препаратах в первую очередь основывались на знании клинической практики и того, как данные создаются и сортируются (например, решение врача о назначении лекарства пациенту). Следует учитывать формат отсортированных данных. Например, административные данные и данные об исках структурированы, потому что поставщики услуг должны следовать определенным требованиям, чтобы получить оплату. Электронные медицинские карты часто несут в себе неструктурированную информацию. Информация о лекарствах может храниться в виде закодированных данных в структурированных полях, в виде текста в полуструктурированных полях или в виде клинических заметок в свободном тексте. Закодированные данные о лекарственных средствах могут иметь форму кодов для конкретных организаций,

Таблица 2. Рекомендации по разработке практического определения применения лекарственного препарата
Table 2. Recommendations for developing a practical definition of drug use

1. Основная модель поведения пациентов при обращении за медицинской помощью и её отражение в медицинской документации в системе здравоохранения	
1.	Опишите модель, которую использует врач для скрининга записей об использовании лекарств пациентами на основе выявленных моделей их поведения. Опишите, как происходит формирование документации в источнике данных. ¹
2.	Опишите шаги, предпринятые для преобразования собранных данных в общую модель данных (например, отображение данных в процессе обучения).
3.	Опишите формат (тип) записи использования медикаментов (например, заказ на медикаменты по рецепту, выдача по рецепту и т.д., допускается использование нескольких типов записи).
2. Применяемый подход к описанию собранных данных и созданию характеристики источников данных, которые были использованы	
1.	Используйте знания, полученные в ходе клинической практики, о том, как происходит сбор данных и как они сортируются, для принятия решений относительно соответствующих источников информации о лекарствах в определённом источнике данных.
2.	Используйте знания, полученные в ходе сбора и хранения данных об использовании лекарственных препаратов.
3.	Включите структурированный список кодов или список строчных текстов, использованных для идентификации случаев применения лекарств, в качестве дополнительного материала к любым фотопротоколам и рукописям по исследованию.
Временные факторы, связанные с использованием лекарств	
1.	Опишите, как были определены сроки использования лекарственного препарата (начало использования и последующее прекращение использования).
2.	Опишите, как были сформулированы реальные сроки использования лекарственного препарата в условиях его практического применения (учитывая возможный переход пациента на приём другого лекарственного препарата или возникшее с пациентом значимое событие).
3.	Как была рассчитана продолжительность приёма препарата.
Другие особенности применения лекарственных препаратов	
1.	Опишите, как было определено, использует пациент ли лекарственный препарат на постоянной основе или эпизодически (по требованию).
2.	Если лекарственный препарат был рекомендован пациенту принять однократно, опишите, как это было определено, соблюдалась ли рекомендация.
3.	Если при назначении использовался индивидуальный расчёт дозы для пациента, то опишите то, как она была рассчитана, и имелась ли исходная информация о дозировании препарата.
4.	Опишите, как обрабатывались записи с отсутствующей информацией о применении лекарственного препарата.
5.	Если для оценки лечения данного пациента использовалось несколько источников данных, опишите, как обрабатывались несоответствия и потенциальные повторы.
Проверка алгоритма	
1.	Приведите соответствующие ссылки или опишите порядок проверки проведённых действий.
2.	Предоставьте показатели производительности, полученные в результате проверки.

или могут включать стандартную терминологию или классификаторы (например, RxNorm, Multum, FirstDataBank). Независимо от того, хранится ли информация о лекарствах в виде кодов или в виде текста, необходимо предоставить дополнительные материалы, включая структурированные списки кодов или список текстовых строк, используемых для идентификации случаев использования интересующего лекарства. Аналогичным образом, при использовании информации из частично структурированных или неструктурированных данных важно сообщать практические определения и методы. Наконец, исследователи также должны описать, как они решали проблему недостающих данных и несоответствий, если были использованы несколько источников данных. В любом случае, исследова-

тели могут рассмотреть возможность привлечения людей, обладающих опытом работы с конкретным используемым источником данных.

Аспекты анализа практического определения:

1) *Временные параметры, связанные с использованием лекарственных препаратов.* Способность определять различные аспекты времени применения лекарств является неотъемлемым компонентом вопросов фармакоэпидемиологических исследований. Исследователь должен описать, каким образом он определил дату начала приёма пациентом лекарственного препарата и время последующего использования этого препарата, дату прекращения приёма препарата. Необходимо указать, как была рассчитана продолжительность использования ле-

¹ **Модель данных** — это совокупность функциональных характеристик объектов и особенностей представления информации.



Рис. Характеристики источника данных, которые были использованы, и подход, использованный для идентификации используемого лекарственного средства

Fig. Characteristics of data sources and drug identification approaches

карственных препаратов, если это представляет интерес, и как можно объяснить пробелы в выдаче лекарств (например, из-за позднего обращения за медицинской помощью или наличия у пациента большого количества необходимого лекарственного препарата в объёме, превышающем курс приёма данного препарата).

2) *Другие особенности применения лекарственных препаратов.*

Следует определить особенности применения лекарственных препаратов, представляющие интерес.

3) *Валидация алгоритма.*

Если для идентификации лекарства использовался некий алгоритм, исследователи должны указать, был ли валидирован этот алгоритм [5].

Обсуждения / Discussions

Всё более частое использование данных реальной клинической практики для принятия решений о безопасности и эффективности лекарственных препаратов требует решения проблем, связанных с особенностями анализа этих данных. Чтобы помочь исследователям понять сильные и слабые стороны различных подходов, предлагается использовать рекомендации по разработке определений применения лекарств с акцентом на источники клинических данных.

Описанные в статье рекомендации дополняют уже существующие, такие как STaRT-RWE [6], согласованный документ ISPE-ISPOR [7], RECORD-PE [8] и Руководство ENCEPP по методологиче-

ским стандартам [9]. Важно учесть особенности лекарственного препарата, его активное действующее вещество, дозировку, пути введения и длительность использования. Эти факторы важны при включении информации об использовании лекарств в клинические исследования. Принимая и используя изложенные соображения, можно повысить качество фармакоэпидемиологических исследований и улучшить качество анализа и интерпретации полученных результатов. Решение этих проблем имеет важное значение для эффективного включения результатов использования лекарственных препаратов в анализ данных реальной клинической практики и, в конечном итоге, для улучшения результатов лечения пациентов.

Выводы / Conclusions

Соображения в данных рекомендациях были разделены на две основные категории: теоретические определения, которые описывают оптимальное использование лекарственного препарата, и практические определения, которые объясняют, как использовались лекарственные препараты в реальной практике. Эта структура потенциально может предоставить исследователям более полное понимание использования лекарств и облегчить разработку новых подходов к анализу использования лекарств. Таким образом, данные рекомендации были созданы с целью помочь исследователям лучше понять результаты фармакоэпидемиологических исследований и улучшить качество анализа и интерпретации полученных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Мотринчук А. Ш. — подготовка и редактирование текста, оформление статьи; Пчелинцев М. В. — разработка концепции, критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aitesha555@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2863-792X>

РИНЦ SPIN-код: 4352–5115

Пчелинцев Михаил Владимирович — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

РИНЦ SPIN-код: 2626–4939

Литература/References

1. Alishahi Tabriz A, Turner K, Hong YR, Ghey-tasvand S, Powers BD, Elston Lafata J. Trends and Characteristics of Potentially Preventable Emergency Department Visits Among Patients With Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250423. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50423.
2. Kuramoto LK, Sobolev BG, Rosner J, Brasher PMA, Azoulay L, Cragg JJ. A systematic, concept-based method of developing the exposure measure for drug safety and effectiveness studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022 Jan;31(1):13–21. doi: 10.1002/pds.5372.
3. Pazzagli L, Linder M, Zhang M, Vago E, Stang P, Myers D, Andersen M, Bahmanyar S. Methods for time-varying exposure related problems

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declares no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Participation of authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Motrinchuk ASH — text writing and editing; article design; Pchelintsev MV — concept development, critical revision of the manuscript, and approval of the final version of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Aiten S. Motrinchuk — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: aitesha555@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2863-792X>

RSCI SPIN-code: 4352–5115

Mikhail V. Pchelintsev — Cand. Sci. Med., Assistant of professor of the Department Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

RSCI SPIN-code: 2626–4939

in pharmacoepidemiology: An overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Feb;27(2):148–160. doi: 10.1002/pds.4372. Epub 2017 Dec 28. Erratum in: *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Mar;27(3):356. doi: 10.1002/pds.4414.

4. Gardarsdottir H, Souverein PC, Egberts TC, Heerdink ER. Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap length. *J Clin Epidemiol*. 2010 Apr; 63(4):422–7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.07.001.
5. Parker MM, Moffet HH, Adams A, Karter AJ. An algorithm to identify medication nonpersistence using electronic pharmacy databases. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2015 Sep;22(5):957–961. DOI: 10.1093/jamia/ocv054.

6. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA, Bartels DB, Kahler KH, Bessette LG, Schneeweiss S. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. 2021 Jan 12;372:m4856. doi: 10.1136/bmj.m4856.
7. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, Madigan D, Makady A, Schneeweiss S, Tarricone R, Wang SV, Watkins J, Daniel Mullins C. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep;26(9):1033-1039. doi: 10.1002/pds.4297.
8. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, Ehrenstein V, Nicholls SG, Filion KB, Klungel O, Petersen I, Sorensen HT, Dixon WG, Guttman A, Harron K, Hemkens LG, Moher D, Schneeweiss S, Smeeth L, Sturkenboom M, von Elm E, Wang SV, Benchimol EI. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ*. 2018 Nov 14;363:k3532. doi: 10.1136/bmj.k3532.
9. Blake KV, Smeraldi C, Kurz X, Arlett P, Blackburn S, Fitt H. The European network of Centres for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance: application to diabetes and vascular disease. *Br J Diab Vasc Dis*. 2011; 11: 304-307. doi:10.1177/1474651411422825.



Проблемы и потенциальные решения дефицита лекарств

Свечкарева И. Р. ¹, Шилова Д. Е. ², Баранова М. И. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», -Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

В последние годы количество дефектуры лекарств возрастает как на локальном, так и на международном уровнях. Внезапное и непредсказуемое возникновение нехватки лекарств оказывает негативное влияние на повседневную жизнь медицинского персонала и пациентов. Врачи иногда вынуждены назначать альтернативные методы лечения, которые считаются менее эффективными или даже менее хорошо переносимыми. Эти альтернативы затрудняют пациентам соблюдение своего лечения и создают дополнительный риск возникновения ошибок терапии.

Ключевые слова: дефицит лекарств; дефектура; государственная регистрация; поставки; лицензирование

Для цитирования: Свечкарева И. Р., Шилова Д. Е., Баранова М. И. Проблемы и потенциальные решения дефицита лекарств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(2):29–35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-55>. EDN: KZQPXI.

Поступила: 25.07.2024. В доработанном виде: 15.08.2024. Принята к печати: 20.08.2024. Опубликовано: 18.09.2024.

Problems and potential solutions to drug shortages

Izabella R. Svechkareva ¹, Darya E. Shilova ², Marina I. Baranova ¹

¹ First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

In recent years, the number of drug shortages has increased both locally and internationally. The sudden and unpredictable occurrence of drug shortages negatively affects the daily lives of healthcare workers and patients. Physicians are sometimes forced to prescribe alternative treatments considered less effective or even less well tolerated. These alternatives make it more difficult for patients to adhere to treatment and increase the risk of medication errors.

Keywords: drug shortage; defects; state registration; supplies; licensing

For citation: Svechkareva IR, Shilova DE, Baranova MI. Problems and potential solutions to drug shortages. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(2):29–35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-55>. EDN: KZQPXI.

Received: 25.07.2024. Revision received: 15.08.2024. Accepted: 20.08.2024. Published: 18.09.2024.

Актуальность / Relevance

Дефицит лекарств часто упоминается в научных публикациях, как недавнее явление. Однако данная проблема существует уже давно. Например, опасения по поводу нехватки сальварсана были высказаны в США ещё в 1914 году ввиду «кризиса в Европе», и вскоре после этого стало известно о его нехватке [2]. Во время Второй мировой войны, в Великобритании в 1941 году был зафиксирован дефицит калийных солей [3], а также дефицит хинина и мепакрина в Индии [4]. Однако

в последние годы дефицит лекарственных препаратов (далее — ЛП) стал более распространённым явлением. В 2018 году во Франции столкнулись с дефектурой 871 лекарства, по сравнению с 405 в 2016 году [10], в то же время в Нидерландах были данные о 769 случаях дефицита лекарственных препаратов. В 2019 году в Австралии врачи столкнулись с критической нехваткой 56 лекарств [11], около 5% зарегистрированных лекарственных препаратов были недоступны в Бельгии [12],

а в Соединенных Штатах Америки 213 ЛП находились в дефиците [13]. В Соединенном Королевстве более 900 препаратов были в дефиците с 2014 года на протяжении от нескольких недель до нескольких месяцев [14]. Нехватка также произошла во время недавней пандемии COVID-19 [15]. В настоящее время также по всему миру появляются данные о дефектуре ЛП, например, 30 торговых наименований заместительной терапии [16], темазепама и амоксициллина.

Национальная фармацевтическая палата РФ объявила в январе 2024 года, что причинами перебоев с поставками лекарственных средств в Россию могут быть как дефицит препаратов, так и экономические и политические факторы, в связи с которыми иностранные производители покидают российский рынок [22]. Для решения возникающих проблем с поставками определённых лекарств утверждена «Стратегия развития фармацевтической промышленности до 2030 года», целью которой является разработка и производство новых лекарственных препаратов, увеличение количества предприятий, внедряющих передовые технологии и инновации, повышение конкурентоспособности российских производителей на внешнем и внутреннем рынках [23].

В данной статье проводится оценка методов определения нехватки лекарств и прогнозирование последствий данного явления для реальной клинической практики (РКП). Кроме того, рассматриваются тенденции дефицита лекарств в настоящее время, их причины и возможные решения.

Определение / Definition

Существует несколько официальных документов, где даётся определение дефицита ЛП. В частности, отчёт Всемирной организации здравоохранения о заседании от 5 октября 2016 г. [6], обзор Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) [7] и иные публикации в международных базах данных. В нашей стране, такого понятия нет ни в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ни в иных подзаконных актах.

На практике в фармацевтической отрасли под дефектурой понимается отсутствие лекарственных средств. Аналогичное понимание приводит и Минздрав России в письме от 03.06.2005 № 2591-ВС «О дефектуре лекарственных средств в аптечных организациях при дополнительном лекарственном обеспечении отдельных категорий граждан, получателей набора социальных услуг», а именно: под дефектурой лекарственных средств в аптечных организациях, участвующих в системе дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, следует считать отсутствие

лекарственных средств, необходимых для обеспечения больных по рецептам, выписанным врачами или фельдшерами, на момент поступления рецепта в аптечную организацию.

В настоящее время не существует единого мнения относительно того, что представляет собой нехватка лекарств. *Hu S et al.* приводят анализ 79 ранее опубликованных определений. Из них 29 были включены в национальное законодательство, 28 были институциональными, а 22 были включены в различные публикации о нехватке лекарств.

Хотя, термин «распродано» (*англ.* out-of-stock; OOS) — отсутствие тех или иных позиций в продаже не является новостью, а является бизнес-параметром, который часто связан с некорректным прогнозированием товара, в том числе и лекарственных препаратов.

Термин «дефектура лекарств» может быть локальным — дефицит лекарства прописать в отдельно взятой медицинской или аптечной организации, а также глобальным. Во втором случае дефицит рассматривается на национальном или международном уровне. Эти два типа дефектуры имеют разные последствия.

Причины дефицита лекарственных препаратов / Reasons for drug shortages

Существуют следующие причины локальной нехватки лекарств [1]:

- выявление брака серии препарата;
- остановка производства;
- введение ограничений на ввоз препарата;
- ажиотажный спрос потребителей, особенно в период всплеска заболеваемости и др.

По данным AptekaMos.ru, в конце 2023 года и на начало 2024 наиболее частыми причинами перебоев с медикаментами стали прекращение поставок и отмена государственной регистрации [25].

Стоит учесть, что разные «задержки поставок» ЛП по-разному влияют на потребителя. Значение продолжительности дефицита лекарства будет зависеть от анатомо-терапевтической классификации данного препарата и цели приёма ЛП. Например, пропуск нескольких доз инсулина может быть опасен для жизни, что существенно увеличивает значимость его дефицита. В свою очередь, кратковременный дефицит статинов будет не так сильно влиять на здоровье пациента.

Можно выделить ряд проблем, связанных с формулировкой определения дефицита лекарств [1, 2]:

1. взаимозаменяемость терминов, означающих разные понятия: нехватка, недоступность, нарушение или прерывание поставок, дефицит;

2. различие определения в зависимости от аспекта рассматриваемого этапа — поставка, производство, распределение;
3. указана разная продолжительность отсутствия ЛП, чтобы его можно было назвать дефицитом или вообще не указано;
4. контраст между определениями, где причины дефицита ЛП связаны со спросом или предложением;
5. не отражается важность для пациента;
6. во многих источниках описаны ситуации, когда возникает дефицит, но не дают определение нехватки лекарств.

Оптимальное определение дефицита лекарств должно укладываться в одно предложение, возможно, с примечаниями. Однако, учитывая все вышеуказанные проблемы, сформулировать его достаточно проблематично.

Определение нехватки лекарств можно было бы составить непосредственно из комбинации определений двух слов его составляющих:

1) лекарственные средства — вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключе-

нием веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий [26];

2) дефицит — убыток, превышение расхода над приходом, недостаток, нехватка чего-либо или что-либо, не имеющееся в достаточном количестве [27].

Однако в нём упускаются все основные детали. Альтернативный подход к проблеме через операционное определение предлагают Aronson JK et al. (см. рисунок) [1]. Данное определение включает три этапа:

- перечисление основных процессов, в ходе которых производится лекарство и поступает пациенту: получение сырья, синтез активных ингредиентов, производство лекарств, доставка в аптеку;
- добавление основных причин дефицита и связанных с ними факторов;
- указание результатов местного и общего дефицита лекарств.



Неудовлетворённые терапевтические потребности (индивидуальные, популяционные)

Рис. Дефицит лекарственных препаратов (adapt. no Aronson JK et al. [1])

Fig. Drug shortages (adapted from Aronson JK et al. [1])

Указанное определение не содержит тех ограничительных положений, которые включают в себя некоторые другие определения. Например, в определении Всемирной организации здравоохранения [4] оговаривалось, что для объявления дефицита лекарство должно быть основным, но не расшифровывалось, что это значит. Аналогичная ситуация была в других источниках, где для объявления нехватки лекарство должно быть «жизненно необходимым» [5].

Если рассматривать понятие дефицита лекарств со стороны пациента, не всегда уместно ограничиваться лишь «основными» или «жизненно важными» лекарствами. Например, лекарство, которое было полезно для лечения мигрени, не входит в список «основных» лекарств. Но пациенты, которые страдают от тяжёлых приступов и не имеют возможности получить данное лекарство во время нехватки, будут иметь право чувствовать, что их лекарство должно быть включено в определение «дефицита ЛП».

Предсказуемые причины / Predictable reasons

Предотвращение дефицита является идеальной целью, к которой необходимо стремиться, чтобы возможно было избежать дефектуры из-за предполагаемых причин.

В Новой Зеландии правительственное Агентство по фармацевтическому менеджменту (PHARMAC), которое было создано в 1993 году, заключает контракты с фармацевтическими компаниями, требующие от них уведомления, когда запасы падают ниже определённого уровня, и выносит поставщикам требования об оплате, чтобы покрыть стоимость заменяющего лекарственного препарата [17]. Когда дефицит застает рынок врасплох, PHARMAC тесно сотрудничает с поставщиками, чтобы обеспечить наличие подходящих альтернативных лекарственных средств. Когда поставщик фармацевтических препаратов подписывает контракт с PHARMAC, он принимает на себя ответственность за поддержание поставок на бесперебойном уровне. PHARMAC утверждает, что из-за этого подхода в Новой Зеландии наблюдается сравнительно меньше проблем с поставками, чем в большинстве других стран. Тем не менее, продажи в Новой Зеландии составляют всего 0,1 % мирового фармацевтического рынка, и будет ли этот подход работать на более крупных рынках, пока неясно.

В Российской Федерации производители и импортеры медицинских изделий обязаны не менее чем за 6 месяцев уведомить Росздравнадзор о планируемых приостановлении или прекращении производства или ввоза медицинских изделий. Данное ограничение было введено в целях снижения риска

возникновения дефектуры, то есть нехватки медицинских изделий и угрозы жизни и здоровью граждан [30].

В связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера в апреле 2022 года был выпущен приказ Минздрава утвердить прилагаемые особенности обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в сложившихся условиях [31].

Непредсказуемые причины / Unpredictable reasons

Во многих случаях дефицит невозможно предотвратить, потому что причины непредсказуемы, такие как стихийные бедствия, конфликты и политические трудности. Некоторые лекарственные средства, например, необходимы не всегда, и потребности нелегко предсказать, как пример инъекции дантролена при экстренном купировании злокачественной гипертермии и осельтамивира в период эпидемии гриппа [18].

Ненадлежащее качество ЛП может привести к прекращению производства и снятию государственной регистрации. Финансовый кризис может привести к закрытию производств, что частично объясняет внезапное значительное увеличение дефицита в 2011–2012 годах после финансового кризиса 2008–2009 годов. Такие события часто непредсказуемы. В июле 2019 года правительство Великобритании приняло закон, позволяющий фармацевтам в Англии проводить замену ЛП на аналогичное лекарство без консультации с врачом и выдавать аналоги для решения проблемы серьёзной нехватки лекарств, в соответствии с так называемыми протоколами серьёзной нехватки [19]. На законодательном уровне было разрешено увеличить срок действия рецепта на флуоксетин на период дефектуры такового. Возможно, этот метод может быть использован повторно на относительно короткие периоды времени [19].

В 2020 году, во время пандемии в Канаде, правительство объявило, что оно будет выдавать принудительные лицензии без согласия патентообладателей, данная процедура стала возможной благодаря поправке к Закону о патентах в соответствии с Законом Канады о чрезвычайных ситуациях COVID-19 [20]. Это было в какой-то мере эффективно в снижении уровня дефицита.

Во время дефицита ограничения на выдачу и продажи в аптеках не решают проблему, но повышают вероятность справедливого доступа. Так, в ноябре 2022 года датская компания NovoNordisk направила в Росздравнадзор извещение о прекращении поставок в Россию препарата для лечения сахарного диабета 2 типа с международным непатен-

тованным наименованием «семаглутид». В декабре 2023 года Правительство выдало принудительную лицензию, позволяющую выпускать препараты семаглутид без разрешения патентообладателей двум отечественным компаниям — «Герофарм» и «Промомед».

В последние годы в нескольких отчетах Европейского агентства по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency; EMA) были представлены рекомендации о том, как предупредить нехватку ЛП и устранить её. EMA подготовило документы, включая отчёты Целевой группы EMA по наличию зарегистрированных лекарственных средств. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration; FDA) выпустило доклад под названием «Нехватка лекарств: первопричины и потенциальные решения» [21].

Целью Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года является Повышение доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов для медицинского применения для удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы лекарственного обеспечения населения. В рамках реализации стратегии ведётся работа по совершенствованию порядка формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках государственной социальной помощи, с учётом их фармакоэкономической эффективности и клинических рекомендаций [28].

Последствия дефицита лекарств / Consequences of drug shortages

Помимо разочарования и беспокойства, нехватка лекарств может вызвать четыре типа клинических последствий:

- неспособность лечить заболевания должным образом, с задержками и неоптимальным лечением или его отсутствием, вплоть до летального исхода;

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

- синдром отмены;
- побочные эффекты аналогов;
- ошибки в приёме лекарств, особенно когда пациент не осведомлён об аналогах.

Van Langenberg DR et al. оценили влияние замены одного препарата другими на примере пациентов с язвенным колитом (ЯК). В одном из исследований в связи с дефицитом балсалазида группа пациентов с ЯК перешла на альтернативные препараты. В результате, по сравнению с базовой клинической активностью у 3 пациентов (9,7%) было задокументировано улучшение клинической симптоматики, 15 (48,4%) не изменилось, а 13 (41,9%) имели симптоматическое ухудшение после перехода с балсалазида на альтернативные препараты (месалазин, сульфасалазин) [2].

Помимо клинического вреда дефицит лекарства влияет на повышение его стоимости. В одном из исследований оценивался рост цен на лекарства, которые находятся в дефиците. В результате получилось, что нехватка лекарств привела к значительному росту цен, особенно в отношении недорогих препаратов, в то время как решение проблемы дефицита замедлило рост цен [1].

Заключение / Conclusion

Дефектура лекарств — это глобальная и сложная проблема, оказывающая негативное воздействие на пациентов, фармацевтов и систему здравоохранения в целом. Негативные последствия для пациентов и систем здравоохранения невозможно определить количественно без чёткого определения и надёжных данных.

Некоторые причины дефицита лекарств невозможно предсказать, например, стихийные бедствия. Но есть и другие причины дефицита, которые можно предугадать, например, плановое закрытие производства. В последнем случае необходимо нивелировать дефицит различными способами. Когда лекарства в каком-то смысле необходимы, есть веские аргументы в пользу увеличения запасов и обеспечения внутреннего производства, особенно если нет подходящих альтернатив. Определение «необходимого» варьируется в зависимости от местных требований здравоохранения и индивидуальных потребностей пациентов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declares no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Свечкарева И. Р., Шилова Д. Е. — написание текста, оформление статьи; Баранова М. И. — редактирование, критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Свечкарева Изабелла Размиковна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: bellaliza@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>

РИНЦ SPIN-код: 3301–6428

Шилова Дарья Евгеньевна — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: darya.shilova.01@list.ru

 <https://orcid.org/0009-0008-6113-6442>

Баранова Марина Ивановна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

РИНЦ SPIN-код: 3277–5714

Литература/References

1. Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Drug shortages. Part 1. Definitions and harms. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Oct;89(10):2950-2956. doi:10.1111/bcp.15842
2. van Langenberg DR, Cheng RK, Garg M. Outcomes of a drug shortage requiring switching in patients with ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2020 Apr 12;11(2):32-42. doi: 10.4291/wjgp.v11.i2.32.
3. Hu S, Zhang J, Li J, Zhang J, Pan M, Xiang C, Dave CV, Yang C, Fang Y. The impact of drug shortages on drug prices: evidence from China. *Front Public Health*. 2023 Nov 8;11:1185356. doi: 10.3389/fpubh.2023.1185356.
4. De Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Toward a European definition for a drug shortage: a qualitative study. *Front Pharmacol*. 2015 Oct 30; 6:253. doi: 10.3389/fphar.2015.00253.
5. 112th US Congress. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Public Law. 126 STAT. 993. 112–144—July 9, 2012. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>.
6. World Health Organization. Meeting Report: Technical Definitions of Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-EMP-IAU-2017.03>
7. Chapman, S., G. Dedet and R. Lopert (2022), "Shortages of medicines in OECD countries", OECD Health Working Papers, No. 137, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/b5d9e15d-en>.
8. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA*.

Participation of authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Svechkareva IR, Shilova DE — text writing, article design; Baranova MI — editing, critical revision of the manuscript, and approval of the final version of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Izabella R. Svechkareva — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: bellaliza@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>

RSCI SPIN-code: 3301–6428

Darya E. Shilova — 5th year student of Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: darya.shilova.01@list.ru

 <https://orcid.org/0009-0008-6113-6442>

Marina I. Baranova — assistant of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

RSCI SPIN-code: 3277–5714

- 2017 Apr 11;317(14):1433-1442. doi: 10.1001/jama.2017.2841.
9. Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Drug shortages. Part 2: Trends, causes and solutions. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Oct;89(10):2957-2963. doi: 10.1111/bcp.15853.
10. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponibilité des produits de santé: médicaments. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>
11. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Medicine shortages information initiative. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://apps.tga.gov.au/prod/MSI/search#search-msis>
12. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Disponibilité des médicaments. (Режим доступа: 05.09.2024). https://www.afmps.be/fr/items-HOME/indisponibilites_de_medicaments#C
13. University of Utah Drug Information Service. Current drug shortages bulletins. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://www.ashp.org/Drug-Shortages/Current-Shortages>
14. Specialist Pharmacy Service. Shortages, discontinuations, and patent expiries. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://www.sps.nhs.uk/category/planning/patent-expiries-planning/>
15. Lau B, Tadrous M, Chu C, Hardcastle L, Beall RF. COVID-19 and the prevalence of drug shortages in Canada: a cross-sectional time-series analysis from April 2017 to April 2022. *CMAJ*. 2022 Jun 13;194(23):E801-E806. doi: 10.1503/cmaj.212070.
16. BBC News. HRT: UK faces shortage for menopausal women. August 11, 2019. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://www.bbc.co.uk/news/health-49308083>
17. Pharmaceutical Management Agency. PHARMAC. Te pataka whaioranga. Managing medicine supply. June 2022. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/medicine-supply-management/managing-medicine-supply/>
18. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess*. 2016; 20(42): 1-242. doi:10.3310/hta20420.
19. National Health Service, England. The National Health Service (amendments relating to serious shortage protocols) regulations 2019, Statutory Instruments 2019; No. 990.
20. Eggertson L. Canada can override patents to combat drug, equipment shortages during the pandemic. *CMAJ*. 2020; 192(16): E438-E439. doi:10.1503/cmaj.1095862.
21. US Food and Drug Administration. Drug Shortages Task Force. Drug shortages: root causes and potential solutions. 2019. (Режим доступа: 05.09.2024). <http://www.fda.gov/media/131130/download>.
22. Меньшиков Д. «Дефицит или политика?»: названы причины сбоев в поставках лекарств в Россию. Национальная фармацевтическая палата. Электронный ресурс. (Режим доступа: 05.09.2024) <https://nacpharmpalata.ru/novosti/novosti-nfp/2024/01/23/deficit-ili-politika-nazvany-prichiny-sboev-v-postavkah-lekarstv-v-rossiyu/>.
23. Распоряжение Правительства от 7 июня 2023 г. № 1495-р «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года».
24. Распоряжение Правительства РФ от 27 декабря 2023 г. № 3937-р О разрешении ООО "ГЕРО-ФАРМ" и ООО "ПРОМОМЕД РУС" использования изобретений, охраняемых российскими патентами (RU) № 2401276, 2421238, 2434019, 2643515, 2657573, 2768283, 2777600, принадлежащими компании "НОВО НОРДИСК А/С" (DK), по 31 декабря 2024 г. включительно без согласия компании "НОВО НОРДИСК А/С" (DK) в целях обеспечения населения РФ лекарственными препаратами с международным непатентованным наименованием "Семаглутид".
25. Лактионов В. Как аптека работает с дефектурой лекарств. Электронный ресурс. <https://companies.rbc.ru/news/pWpVwV5UGS/kak-apteka-rabotaet-s-defekturoj-lekarstv/>.
26. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция).
27. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка. — 3 изд., стер. — Москва: Азъ, 1996. — 907 с.
28. Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 года N 66 «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года»
29. Дефектура или риск дефектуры лекарств: особенности регистрации, регулирования цен, ввоза и ввода в оборот. Электронный ресурс. (Режим доступа: 05.09.2024). <https://brace-lf.com/informaciya/farmatsevticheskoe-i-meditinskoe-pravo/1802-defektura-ili-risk-defektury-lekarstv>.
30. <Письмо> Росздравнадзора от 31.03.2023 N 10-18368/23 "О предоставлении информации".
31. Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 N 593 (ред. от 27.05.2023) "Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.02.2024).



Оценка уровня компьютерной и статистической грамотности у студентов-медиков

Дмитриева Н. Ю. 

АО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Оценка уровня статистической грамотности студентов-медиков в условиях перехода клинической медицины на доказательную основу и возросшей потребности во врачах, способных правильно интерпретировать данные, представленные в различных научных источниках, и проводить собственные исследования.

Материалы и методы. Методы исследования включали в себя онлайн-анкетирование и статистическую обработку результатов. Дополнительно использовался сервис бизнес-аналитики для валидации данных и быстрого поиска инсайтов. При статистической обработке результатов использовались методы описательной статистики, а для сравнения показателей использовались непараметрические методы: U-критерий Манна — Уитни и критерий Краскела — Уоллиса, позволяющие работать с выборками небольшого объема, а также однофакторный дисперсионный анализ и корреляционный анализ. Уровень достоверности — 0,05.

Результаты. В исследовании приняли участие 252 респондента. Исследование показало, что студенты медицинских специальностей имеют в среднем высокие оценки, как за курс информатики ($4,5 \pm 0,6$ балла), так и за курс статистики ($4,4 \pm 0,6$ балла). Уровень статистической грамотности был высоким сразу после прохождения курса, но за несколько лет учёбы он снижается. Выявлена значимая средняя положительная корреляционная связь между средним баллом за обучение и баллами за информационно-коммуникационные технологии (ИКТ) ($r=0,35$; $p<0,05$) и значимая слабая положительная корреляционная связь между средним баллом за обучение и статистику ($r=0,23$; $p<0,05$), средняя корреляционная между баллом за статистику и ИКТ ($r=0,59$; $p<0,05$). Более половины (54%) студентов медицинских специальностей хотели бы пройти более глубокое обучение в области ИКТ, при этом 35% студентов-медиков хотят углублённо изучать языки программирования; на втором месте — инструменты бизнес-аналитики, интерес к углублённому изучению статистики проявили 49% студентов медицинских специальностей.

Заключение. Существует разрыв между знаниями студентов в области статистики, информатики и цифровизации и тем уровнем владения, который требуется от специалиста при выходе на работу. Его уменьшение возможно за счёт доступа студентов к данным реальной клинической практики в течение всего процесса обучения, разработки дополнительных обучающих программ, посвящённых анализу данных в медицине, развития культуры работы с данными с первого курса, в том числе, используя инструменты бизнес-аналитики, особое внимание уделяя грамотной визуализации данных.

Ключевые слова: медицинская статистика; биостатистика; информационно-коммуникационные технологии; цифровизация медицины; обучение; данные реальной клинической практики; RWD

Для цитирования: Дмитриева Н. Ю. Оценка уровня компьютерной и статистической грамотности у студентов-медиков. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(2):36–44. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-56>. EDN: OISYCP.

Поступила: 28.05.2024. В доработанном виде: 15.06.2024. Принята к печати: 18.06.2024. Опубликовано: 18.09.2024.

Assessment of computer and statistical literacy levels among medical students

Nataliya Yu. Dmitrieva 

АО «Aston Consulting», Russian Federation, Moscow

Abstract

Objective. Assessing the level of statistical literacy of medical students in the context of the transition from clinical medicine to evidence-based medicine and the increased need for doctors who can correctly interpret data presented in various scientific sources and conduct their own research.

Materials and methods. The research methods included an online survey and statistical processing of the results. Additionally, a business analysis service was used to validate the data and search for insights quickly. When statistically processing the results, descriptive statistics were used, and to compare indicators, non-parametric methods were used: Mann-Whit-

ney and the Kruskal-Wallis test, which allow working with small samples, as well as one-way analysis of variance and correlation analysis. Confidence level of 0.05.

Results. Two hundred fifty-two respondents participated in the study. The study revealed that medical students, on average, had high grades in both the computer science course (4.5 ± 0.6 points) and the statistics course (4.4 ± 0.6 points). The level of statistical literacy is high immediately after completing the course but decreases over several years of study. There was a significant average positive correlation between teaching GPA and ICT scores ($r=0.35$, $p<0.05$) and a significant weak positive correlation between teaching GPA and statistics ($r=0.23$, $p<0.05$), and an average correlation between statistics scores and ICT ($r=0.59$, $p<0.05$). More than half (54%) of medical students wanted to undergo more in-depth training in the field of ICT, while 35% of medical students wanted to study programming languages in depth, business analytics tools were in second place, and 49% of students showed an interest in the in-depth study of statistics medical specialties.

Conclusion. There is a gap between students' knowledge of statistics, computer science, and digitalization and the level of proficiency required of a specialist when entering the workforce. Its reduction is possible through students' access to real clinical practice data throughout the entire learning process, the development of additional training programs dedicated to data analysis in medicine, and the development of a culture of working with data from the first year, including using business analytics tools and special attention focusing on competent data visualization.

Keywords: medical statistics; information and communication technologies; digitalization of medicine; training; real-world data; RWD

For citation: Dmitrieva NYu. Assessment of computer and statistical literacy levels among medical students. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(2):36–44. <https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-56>. EDN: OISYCP.

Received: 28.05.2024. **Revision received:** 15.06.2024. **Accepted:** 18.06.2024. **Published:** 18.09.2024.

Введение / Introduction

Мировая медицина уверенно движется в направлении цифровизации.

Цифровое здравоохранение способствует повышению эффективности и качества оказания медицинской помощи, доступности медицинских услуг, телемедицине и использованию искусственного интеллекта для анализа данных и помощи в принятии решений.

Цифровое здравоохранение также может помочь решить проблему нехватки персонала, что является одним из ключевых вопросов для руководителей здравоохранения. В результате Всемирная организация здравоохранения поставили цифровое здравоохранение в качестве важного направления в своей цифровой повестке [1].

Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17 апреля 2024 г. №959-р утвердило стратегическое направление в области цифровой трансформации здравоохранения [2]. Одной из задач направления является достижение высокого уровня показателя «цифровая зрелость» участников реализации стратегического направления, что требует большого количества специалистов высокого уровня, обладающие знаниями в области информатизации медицины.

Важнейшей частью системы подготовки квалифицированных кадров для народного хозяйства страны является система профильного высшего образования. Грамотное выстраивание процесса подготовки будущих специалистов в области медицинской статистики, информатики и цифровизации позволит улучшить качество владения современными методами сбора, обработки и анализа медицинских данных, что в свою очередь повысит качество оказания медицинской помощи.

Цель / Objective

Целью исследования была оценка уровня статистической грамотности студентов-медиков в условиях перехода клинической медицины на доказательную основу и возросшей потребности в сотрудниках здравоохранения, способных правильно собирать, анализировать, визуализировать, а также интерпретировать данные, представленные в различных научных источниках, что является неотъемлемой частью их научной и практической работы.

Материалы и методы / Materials and methods

Для оценки уровня компьютерной и статистической грамотности у студентов-медиков и выявления факторов, оказывающих значимое воздействие на исследуемые показатели испытуемого, была разработана анкета. Опрос проводился с помощью сервиса онлайн-анкетирования Yandex Forms. Ссылка на него была отправлена студентам медицинских специальностей, проходящим обучение в одном из московских вузов и все, кто хотел, смогли принять в нём участие.

В анкете была собрана информация о социально-демографических характеристиках респондентов (пол, возраст, регион проживания, специализация, работа на момент исследования, наличие свободного времени), баллах, полученных в процессе обучения за информационно-коммуникационные технологии (ИКТ), статистику и в целом в процессе обучения, оценивался опыт применения различного программного обеспечения (ПО) для обработки и визуализации данных, информация об изученных статистических методах, а также потребность в дополнительных знаниях в области ИКТ, статистики и цифровых технологий.

Чтобы выделить особенности отношения к медицинской информатике и статистике студентов медицинских специальностей, дополнительно было опрошено ещё две категории респондентов: сотрудники консалтинговой компании, работающей на рынке здравоохранения, студенты технических специальностей.

Для удобства анализа данных использовался сервис бизнес-аналитики Power BI, позволяющий быстро анализировать имеющийся набор данных и находить инсайты [3].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием IBM SPSS Statistic ver. 24, Statistica и R.

При обработке результатов использовались методы описательной статистики, а для сравнения показателей использовались непараметрические методы: U-критерий Манна — Уитни (2 независимые выборки) и критерий Краскела — Уоллиса (3 и более независимых выборок), а также однофакторный дисперсионный анализ и корреляционный анализ.

Уровень достоверности — 0,05.

Результаты / Results

В опросе приняло участие 252 респондента из трёх групп: 140 человек — студенты медицинских специальностей, 86 — сотрудники консалтинговой компании и 26 — студенты технических вузов.

Портрет респондента, принявшего участие в исследовании, представлен в таблице.

Студенты-медики, участвовавшие в опросе, до поступления в вуз, помимо Москвы и Московской области проживали в 10 регионах Российской Федерации (Белгородская обл., Брянская обл., Воронежская обл., Краснодарский край, Липецкая обл., Орловская обл., Пензенская обл., Удмуртская Республика, Ханты-Мансийский авт. окр., Чувашская Республика), а также 45 студентов, которые до обучения в вузе проживали в других странах.

При анализе баллов, полученных студентами при обучении, выявлена значимая средняя положительная корреляционная связь между средним баллом за обучение и баллами за ИКТ ($r=0,35$; $p<0,05$), и значимая слабая положительная корреляционная связь между средним баллом за обучение и статистику ($r=0,23$; $p<0,05$), средняя корреляционная

Таблица. Портрет респондента, принявшего участие в исследовании (n=252)
Table. Portrait of a respondent who took part in the study (n=252)

Параметр		Обучающиеся по специальностям: лечебное дело, фармация и стоматология (n=140)	Сотрудники компании, оказывающей консультационные услуги в области здравоохранения (n=86)	Обучающиеся технических вузов (n=26)
Пол	Женский	54,30 %	74,42 %	57,70 %
	Мужской	45,70 %	25,58 %	42,30 %
Специализация	Другое	10,9 %*	79,10 %	100,00 %
	Лечебное дело	65,20 %	14,00 %	0,00 %
	Стоматология	17,40 %	0,00 %	0,00 %
	Фармация	6,50 %	7,00 %	0,00 %
Работа в настоящий момент	Только работаю	0,00 %	93,00 %	0,00 %
	Только учусь	69,60 %	0,00 %	42,30 %
	Учусь и работаю	30,40 %	7,00 %	57,70 %
Наличие свободного времени?	Более четырёх часов в день	0,00 %	9,30 %	0,00 %
	От двух до четырёх часов в день	26,10 %	18,60 %	50,00 %
	От получаса до часа в день	21,70 %	17,40 %	19,20 %
	От часа до двух часов в день	32,60 %	32,60 %	7,70 %
	У меня нет свободного времени	19,60 %	22,10 %	23,10 %

Параметр		Обучающиеся по специальностям: лечебное дело, фармация и стоматология (n=140)	Сотрудники компании, оказывающей консультационные услуги в области здравоохранения (n=86)	Обучающиеся технических вузов (n=26)
Сколько вам полных лет	Валидные	140	86	26
	Среднее	23	41	19
	Среднеквадратичное отклонение	4	10	2
	Минимум	18	23	18
	Процентиль 25	20	35	18
	Медиана	22	39	19
	Процентиль 75	26	48	19
	Максимум	42	62	23
Ваш средний балл за период обучения в последнем учебном заведении?	Валидные	138	82	26
	Среднее	4,3	4,5	4,3
	Среднеквадратичное отклонение	0,6	0,5	0,5
	Минимум	3	3	3
	Процентиль 25	4	4	4
	Медиана	4	4,5	4,3
	Процентиль 75	5	5	4,8
	Максимум	5	5	5
Ваш балл за информационно-коммуникационные технологии?	Валидные	117	66	21
	Среднее	4,5	4,5	4,2
	Среднеквадратичное отклонение	0,6	0,6	0,6
	Минимум	3	3	3
	Процентиль 25	4	4	4
	Медиана	5	5	4
	Процентиль 75	5	5	5
	Максимум	5	5	5
Ваш балл за курс статистики?	Валидные	105	66	15
	Среднее	4,4	4,3	4,6
	Среднеквадратичное отклонение	0,6	0,6	0,5
	Минимум	3	3	4
	Процентиль 25	4	4	4
	Медиана	4	4	5
	Процентиль 75	5	5	5
	Максимум	5	5	5

Примечание: * — Биомедицина. Медсёстры (бакалавриат).

Note: * — Biomedicine. Nurses (bachelor's degree).

связь между баллом за статистику и ИКТ ($r=0,59$; $p<0,05$), что согласуется с международными исследованиями [4, 5].

Такие факторы, как страна проживания до поступления в вуз, наличие свободного времени, оказывают влияние на уровень знаний в области ИКТ и медицинской статистики: студенты из регионов и Москвы показывают значимо более высокие результаты по ИКТ по сравнению со студентами из других стран ($p=0,047$). Студенты, имеющие высокие баллы по ИКТ и по статистике, оценивают своё свободное время, как «от получаса до часа в день», что необходимо учитывать при разработке методик дополнительного обучения по рассматриваемым дисциплинам. А это возможно, например, путём открытия доступа студентам к деперсонализированным данным реальной клинической практики при изучении клинических дисциплин для возможности применить на практике полученные знания на курсе статистики.

Несмотря на высокие баллы, полученные студентами во время обучения, среди респондентов медицинского вуза только 37% отметили, что применяют полученные знания на практике. В двух других группах этот процент составил: 19% для студентов технических вузов и 67% для сотрудников консалтинговой компании. Из ПО, которым пользуются студенты медицинских специальностей, были указаны MS Word, MS PowerPoint, MS Excel и их аналоги, что перекликается с другими исследованиями в данной области [6]. Это ПО является основным рабочим инструментом и для других категорий респондентов. При этом 54% студентов медицинских специальностей отметили, что хотели бы более углублённо изучить компьютерные технологии. Были отмечены следующие основные направления: программирование (34%) и средства бизнес-аналитики (30%); на третьем месте — системы управления базами данных (28%). Среди сотрудников консалтинговой компании тоже есть потребность в изучении ИКТ (86%), но лидируют табличные процессоры (52%); на втором месте — инструменты бизнес-аналитики (51%); на третьем месте — системы управления базами данных (45%).

Что касается использования электронных библиотек, то 63% студентов медицинских специальностей отметили, что пользуются указанными ресурсами. Средний балл за курс ИКТ среди пользователей электронных библиотек был ниже и составил $4,51\pm0,56$, чем среди тех, кто не пользуется данными сервисами, во второй группе он составил $4,71\pm0,45$. С помощью однофакторного дисперсионного анализа выявлена положительная взаимосвязь между фактором «Опыт использования электронных библиотек/баз данных» и баллом за ИКТ

только для сотрудников консалтинговой компании: для пользователей электронных библиотек он составил $4,76\pm0,43$, а во второй группе — $3,66\pm0,52$.

Аналогичная взаимосвязь выявлена и для баллов по статистике: средний балл составил $4,33\pm0,65$ среди пользователей электронных библиотек и $4,57\pm0,49$ среди тех, кто не пользуется электронными библиотеками/базами данных. Отсутствие положительных взаимосвязей, предположительно, может быть связано с тем, что в ходе выполнения практических заданий не требуется работа с электронными ресурсами, как в рамках курсов по ИКТ, так и по статистике, несмотря на то что такой опыт в дальнейшем мог бы значительно пригодиться.

Среди студентов-медиков не выявлено связи между опытом применения методов цифровой трансформации, таких как искусственный интеллект, в том числе машинное обучение, интернет вещей, большие данные и др., и использованием электронных ресурсов. Такая зависимость выявлена только для студентов технических вузов.

При этом потребность в углублённом изучении информационных технологий выше, чем в изучении статистики. Что касается изучения статистики, то несмотря на высокий средний балл за курс, среди методов, которые они изучали в процессе учёбы, почти все студенты могли вспомнить только описательные статистики и корреляционный анализ. Если рассмотреть группу старших курсов, то доля респондентов, вспомнивших тот или иной статистический метод становится меньше по сравнению с респондентами с начальных курсов (см. рис. 1).

Необходимо отметить, что среди всех респондентов только 29% уточнили какое ПО используют для статистической обработки данных. Среди них высокая доля респондентов (58%), которые отметили, что для статистических расчётов и визуализации используют Excel. Специальное ПО, такое как SPSS и Statistica, используют только респонденты, которые прошли обучение статистике. Доля пользователей ПО, использующих R, Python и другое ПО, составила 14,8%, от ответивших на вопрос «Какое ПО вы используете/использовали при обработке данных?».

Среди студентов медицинских специальностей доля желающих изучать более глубоко статистику достигает своего минимума у студентов 3 курса (30,8%) и возрастает до максимального значения к 5 курсу (100%). Что дополнительно подтверждает необходимость создания для студентов возможностей постоянно применять изученные на младших курсах методы в течение всего процесса обучения (см. рис. 2).

Студенты хотят изучать анализ выживаемости, искусственный интеллект, а также разделы цифровой экономики.

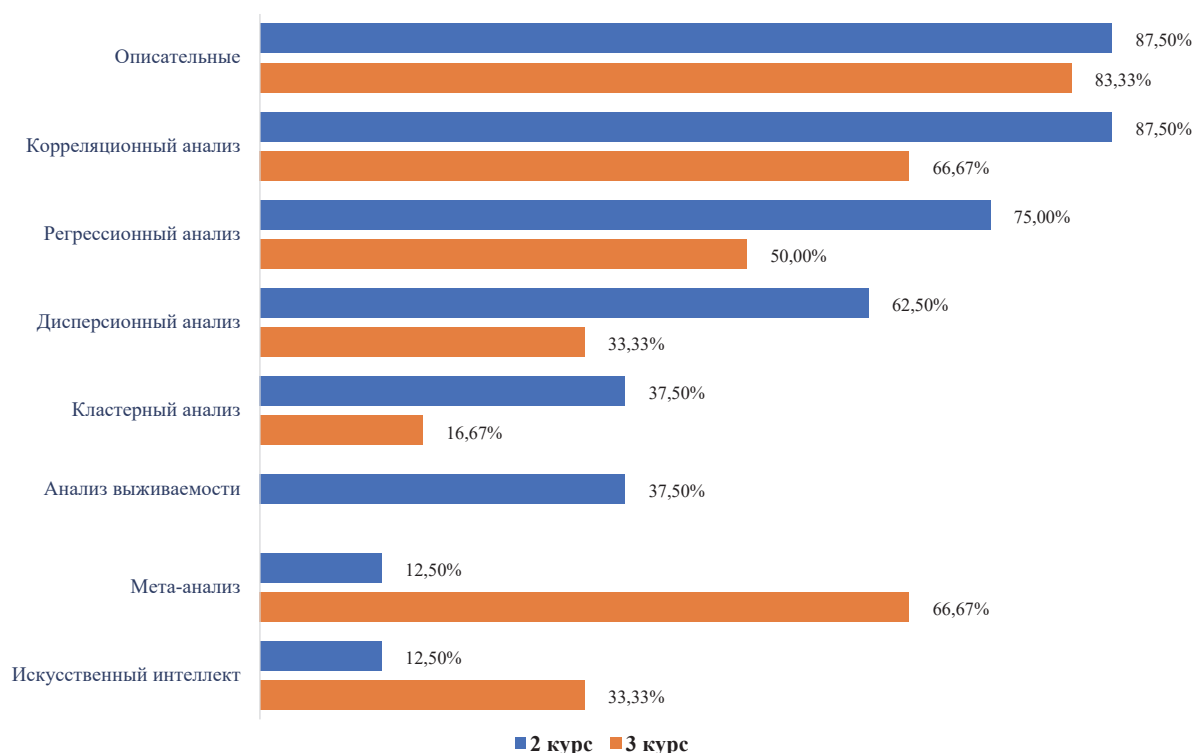


Рис. 1. Статистические методы изучаемые в процессе обучения студентами-медиками 2 курс против 3 курс, указанные при анкетировании (n=69)

Fig. 1. Statistical methods studied during the training process by medical students in their 2nd year versus 3rd year education, indicated during the survey (n=69)

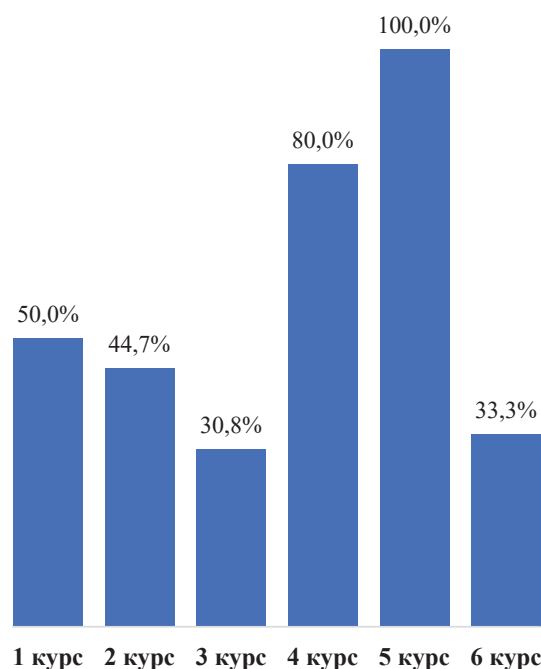


Рис. 2. Потребность в углублённом изучении статистики в зависимости от курса для студентов медицинских специальностей (n=140)

Fig. 2. Need for in-depth statistical analysis depending on course of education for medical students (n=140)

Несмотря на то, что во все области здравоохранения активно внедряются методы цифровой трансформации, процент их использования на практике в группе студентов-медиков самый низкий (6,4 против 15,1% в консалтинговой компании, и 23,1% среди студентов технических вузов). Это говорит о необходимости внесения дополнений в программы, как по медицинской статистике, так и ИКТ.

Только 15,7% студентов медицинских специальностей уточнили, что они хотели бы изучать в рамках цифровой трансформации. Среди тем и направлений, которые было бы интересно изучить: медицинские информационные системы (18,2%), методы, применяемые в научных исследованиях (18,2%), data science (науку о данных) (13,4%), анализ МРТ и КТ снимков (13,4%).

Обсуждение / Discussion

Изучение международного опыта показало (запрос «medical informatics students» к PubMed), что существует разрыв между знаниями студентов в данной области и тем уровнем владения, который требуется от специалиста при выходе на работу.

Данной проблеме посвящены статьи учёных из США, Германии, Канады, Китая, Сербии, Австрии и многих других стран [7–9].

Большинство исследователей пишут о существовании разрыва между знаниями студентов в данной области и тем уровнем владения, который требуется от специалиста при выходе на работу. Они обеспокоены недостаточной квалификацией студентов медицинских специальностей в области медицинской информатики, что подтверждают опросы, которые проводили учёные. Помимо того, в работах приводятся и различные методы преодоления этого разрыва [10].

Австрийскими учёными был разработан веб-опрос, состоящий из четырёх разделов: в первом разделе запрашивались демографические данные, во втором разделе оценивались текущие знания студентов-медиков в области цифрового здравоохранения, в третьем разделе задавался вопрос об их отношении к будущему влиянию цифрового здравоохранения на медицину, а в четвёртом разделе оценивались рекомендации студентов-медиков по медицинской учебной программе с точки зрения цифрового здравоохранения. Этот опрос был распространён среди всех (11 978) студентов всех государственных медицинских школ Австрии. В общей сложности 8,4% студентов-медиков начали опрос. В разделе самооценки знаний студенты-медики набрали в среднем 11,74 балла (SD 4,42) из возможного максимума в 32 (среднее значение для женщин — 10,66 (SD 3,87); среднее значение для мужчин — 13,34 (SD 4,50)). Раздел «Отношение» показал, что студенты рассматривают цифровизацию как угрозу, особенно касательно отношений между пациентом и врачом. Раздел рекомендаций по учебным программам показал высокий интерес к темам, связанным с искусственным интеллектом, с каждым годом обучения растущий интерес к влиянию цифрового здравоохранения на коммуникацию, а также снижение интереса к темам, связанным с робототехникой. Учёные делают вывод, что отношение к цифровому здравоохранению можно охарактеризовать как скептическое. Чтобы будущие врачи шли в ногу с этим развитием и выполняли свою ответственность перед обществом, авторы высказали мнение, что медицинские школы должны быть более активными, чтобы способствовать пониманию студентами-медиками того, что цифровое здравоохранение будет постоянно изменять медицинскую практику [11].

Навёрстывать знания в области информационных технологий могут помочь не только преподаватели, но и студенты старших курсов, обладающие знаниями в новых областях. Как написано *Chen A. и соавт.* в статье [12], в последнее время в учреждениях по всей территории Соединённых Штатов Америки (например, в Нью-Йоркском университете Langone Health, Калифорнийском университете в Сан-Франциско, Орегонском университете здра-

воохранения и науки, и Дьюке) проводится такое обучение.

В Российской Федерации рабочие программы по курсу медицинской информатики, доступные в сети Интернет, показывают, что программы содержат обширные разделы информации, которая должна быть изучена в рамках курса. При этом использованию специальных программ статистической обработки данных уделяется мало внимания, что уменьшает возможность использования изученных инструментов в повседневной практике.

Анализ отечественной литературы показал, что проблема необходимости обучения ИКТ и статистике отражается в научных работах [13–17], но вопросам оценки компетенции студентов медицинских вузов в области компьютерных технологий, а также медицинской статистике уделяется довольно мало внимания. При этом, как отмечалось ранее, медицинская статистика является основой доказательной медицины, без понимания которой работа современного специалиста в области здравоохранения невозможна.

Повышение уровня профессиональной подготовки в рассматриваемых областях, на наш взгляд, возможно за счёт следующих решений.

Прививая культуру работы с данными с первого курса, в том числе, используя инструменты бизнес-аналитики, особое внимание уделяя грамотной визуализации данных, с использованием различных библиотек на R или Python. Таким образом, мы научим студента рассказывать истории на основе данных.

Работы с данными реальной клинической практики позволят развить интерес учащегося к биостатистике.

Дополнительная программа для студентов старших курсов медицинских специальностей позволит студентам не утратить имеющиеся навыки работы с данными, а также изучить не включённые в базовый курс методы работы с данными, такие как машинное обучение и искусственный интеллект.

Создание единой базы деперсонализированных медицинских данных, доступных студентам из разных вузов, расширит доступ учащимся из всех регионов России к большому объёму медицинских данных и позволит повышать уровень владения различными статистическими методами.

Развитие дополнительных электронных русифицированных сервисов в области биостатистики, в том числе, используя международный опыт, расширит возможности студентов по изучению материала.

Заключение / Conclusion

Таким образом, на текущий момент сохраняется разрыв между знаниями студентов в области ста-

истики, информатики, цифровизации и тем уровнем владения, который требуется от специалиста при выходе на работу. Его уменьшение возможно за счёт доступа студентов к данным реальной клинической практики в течение всего процесса обучения, развития культуры работы с данными с пер-

вого курса, в том числе, используя инструменты бизнес-аналитики, особое внимание уделяя грамотной визуализации данных. В свою очередь, анализ данных реальной клинической практики повысит интерес к биостатистике среди студентов медицинских специальностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interests.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталия Юрьевна — к. б. н., начальник отдела информационных систем АО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

e-mail: n.dmitrieva@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-1072-243X>

ABOUT THE AUTHORS

Nataliya Yu. Dmitrieva — PhD (biological), head of information systems department JSC "Aston Consulting", Moscow, Russian Federation

e-mail: n.dmitrieva@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-1072-243X>

Литература/References

1. World Health Organization et al. Thirteenth general programme of work, 2019–2023: promote health, keep the world safe, serve the vulnerable. — World Health Organization, 2019. — №. WHO/PRP/18.1 <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/324775/WHO-PRP-18.1-eng.pdf>.
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17 апреля 2024 г. № 959-р Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения. [Электронный ресурс] [Order of the Government of the Russian Federation of April 17, 2024 No. 959-r On approval of the strategic direction in the field of digital transformation of healthcare.] (In Russ.) <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408813257/#1000>.
3. Дмитриева Н.Ю. Power BI как вспомогательный инструмент биостатистика. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(1):36-39. [Dmitrieva N.Yu. Power BI as an auxiliary tool for biostatistics. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(1):36-39. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-10>.
4. Milic NM, Ilic N, Stanisavljevic DM, Cirkovic AM, Milin JS, Bukumiric ZM, Milic NV, Savic MD, Ristic SM, Trajkovic GZ. Bridging the gap between informatics and medicine upon medical school entry: Implementing a course on the Applicative Use of ICT. *PLoS One*. 2018 Apr 23;13(4):e0194194. doi: 10.1371/journal.pone.0194194.
5. Allabun SM. The Understanding of Medical Informatics among Dental and Medical Students. *Biomed Res Int*. 2022 Oct 5;2022:5141568. doi: 10.1155/2022/5141568. Retraction in: *Biomed Res Int*. 2023 Nov 1;2023:9791573. doi: 10.1155/2023/9791573.
6. Кулешова В. В., Пашина И. В. Изучение возможности студентов медицинских факультетов использования IT-технологий в образовательном процессе. *Тюменский медицинский журнал*. 2011;2:54-55. [Kuleshova V.V., Pashina I.V. Studying the possibility of medical students using IT technologies in the educational process. *Tyumen medical journal*. 2011;2:54-55. (In Russ.)].
7. Milic NM, Masic S, Milin-Lazovic J, Trajkovic G, Bukumiric Z, Savic M, Milic NV, Cirkovic A, Gajic M, Kostic M, Ilic A, Stanisavljevic D. The Importance of Medical Students' Attitudes Regarding Cognitive Competence for Teaching Applied Statistics: Multi-Site Study and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0164439. doi: 10.1371/journal.pone.0164439.
8. Richardson JE, Bouquin DR, Tmanova LL, Wright D. Information and informatics literacies of first-year medical students. *J Med Libr Assoc*. 2015 Oct;103(4):198-202. doi: 10.3163/1536-5050.103.4.008.
9. Liu J, Jiao X, Zeng S, Li H, Jin P, Chi J, Liu X, Yu Y, Ma G, Zhao Y, Li M, Peng Z, Huo Y, Gao QL. Oncological big data platforms for promoting digital competencies and professionalism in Chinese medical students: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022 Sep 15;12(9):e061015. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061015.
10. Behrends M, Paulmann V, Koop C, Foadi N, Mikuteit M, Steffens S. Interdisciplinary Teaching of Digital Competencies for Undergraduate Medical Students — Experiences of a Teaching Project by

Medical Informatics and Medicine. *Stud Health Technol Inform.* 2021 May 27;281:891-895. doi: 10.3233/SHTI210307.

11. Baumgartner M, Sauer C, Blagec K, Dorffner G. Digital health understanding and preparedness of medical students: a cross-sectional study. *Med Educ Online.* 2022 Dec;27(1):2114851. doi: 10.1080/10872981.2022.2114851.
12. Chen A, Wang BK, Parker S, Chowdary A, Flannery KC, Basit M. A Student-Led Clinical Informatics Enrichment Course for Medical Students. *Appl Clin Inform.* 2022 Jan;13(1):322-326. doi: 10.1055/s-0042-1743244.
13. Сабитова Н.Г. Использование электронной информационно-образовательной среды вуза в подготовке студентов медицинского вуза по развитию цифровой грамотности. *Современные проблемы науки и образования.* 2023;1. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32352> (дата обращения: 18.06.2024). [Sabitova N.G. The use of the electronic information and educational environment of the university in training medical students in the development of digital literacy. *Modern problems of science and education.* 2023;1. [Electronic resource] (In Russ.)].
14. Омельченко В.П., Демидова А.А. Особенности преподавания медицинской информатики при подготовке медицинских профессиональных кадров. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;5. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29160> (дата обращения: 18.06.2024). [14. Omelchenko V.P., Demidova A.A. Features of teaching medical informatics in the training of medical professionals. *Modern problems of science and education.* 2019;5. [Electronic resource] (access date: 06/18/2024). (In Russ.)].
15. Лукманов А. Х. Эволюция медицинской информатики в системе медицинских знаний: исторический аспект. *Ремедиум.* 2022;26(3):246-249. [Lukmanov A. H. Evolution of medical informatics in the system of medical knowledges: historical aspect. *Remedium.* 2022;26(3):246-249. (In Russ.)] doi:10.32687/1561-5936-2022-26-3-246-249.
16. Степанова О. А., Шамаева Т. Н. Научно-методическое обеспечение дисциплины «Информатика и медицинская статистика», реализующей программу аспирантуры в медицинском вузе. *Вестник Томского государственного педагогического университета.* 2016;8(173):79-82. [Stepanova O. A., Shamaeva T. N. Scientific and methodological support of the discipline "Informatics and Medical Statistics", implementing a postgraduate program at a medical university. *Bulletin of Tomsk State Pedagogical University.* 2016;8(173):79-82. (In Russ.)].
17. Денисов Е. Н., Климов А. В., Чернова Г. В. Проблемы преподавания информатики у студентов первого курса медицинских вузов. *NovaInfo.Ru.* 2017;1(66):238-241. [Denisov E. N., Klimov A. V., Chernova G. V. Problems of teaching computer science to first-year medical students. *NovaInfo.Ru.* 2017;1(66):238-241. (In Russ.)].

