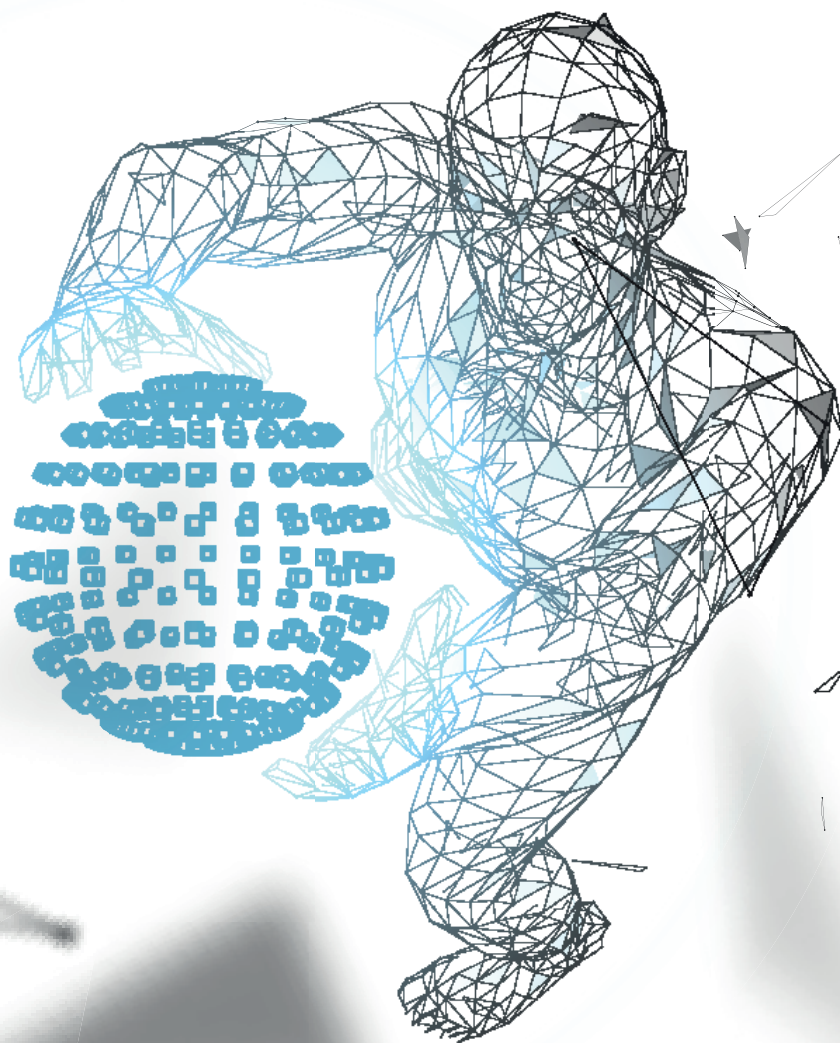


РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2023 том 3 №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. м. 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
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., 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
Павлыш Андрей Владиславович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахстан
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. т. 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
к. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., г. Волгоград, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

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

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-Ok.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: 30.08.2023.
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 реклам-
ных 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-Ok.ru

СОДЕРЖАНИЕ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Обзор руководств от FDA для вовлечения пациента в процесс разработки медицинских продуктов и принятия нормативных решений

Боровская В. Г., Касимова А. Р. 1

Децентрализованные клинические исследования: регуляторные перспективы в России и ЕАЭС

Борзова М. А., Семина С. В. 10

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Исследования потребления лекарственных средств на индивидуальном уровне, как основная концепция фармакоэпидемиологии

Мухина С. М., Баранова М. И., Гомон Ю. М. 21

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Оценка потенциального экономического эффекта при расширении профилактики менингококковой инфекции у детей на основе реальных эпидемиологических данных

Светличная С. В., Елагина Л. А., Попович Л. Д. 31

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Методы обнаружения сигналов безопасности лекарств с использованием регулярно собираемых данных наблюдений в электронном здравоохранении: систематический обзор

Мотринчук А. Ш., Логиновская О. А., Колбатов В. П. 42

CONTENTS

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Overview of FDA guidelines for patient engagement in medical product development and regulatory decision making

Borovskaya V. G., Kasimova A. R. 1

Decentralized clinical trials: regulatory perspectives in Russia and the EAEU

Borzova M. A., Semina S. V. 10

DRUG UTILIZATION RESEARCH

Drug utilization research at the individual level as the main concept of pharmacoepidemiology

Mukhina S. M., Baranova M. I., Gomon Yu. M. 21

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Evaluation of the potential economic effects in the increased vaccination against meningococcal infection based on real epidemiological data

Svetlichnaya S. V., Elagina L. A., Popovich L. D. 31

DRUG SAFETY

Methods for drug safety signal detection using routinely collected observational electronic health care data: a systematic review

Motrinchuk A. Sh., Loginovskaya O. A., Kolbatov V. P. 42

Обзор руководств от FDA для вовлечения пациента в процесс разработки медицинских продуктов и принятия нормативных решений

Боровская В. Г. ¹, Касимова А. Р. ^{1,2}

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

² – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Около 10 лет назад FDA выступило с инициативой по расширению роли пациентов в информировании регулирующих органов и спонсоров о наиболее серьезных последствиях заболевания и основных целях лечения, которые могут привести к желаемым медицинским исходам. На данный момент эта инициатива переросла в четыре руководства, целью которых является учесть мнение пациента при разработке лекарственных средств.

Ключевые слова: рекомендации; пациентоориентированные лекарства; пациентоориентированная разработка препаратов

Для цитирования:

Боровская В. Г., Касимова А. Р. Обзор руководств от FDA для вовлечения пациента в процесс разработки медицинских продуктов и принятия нормативных решений. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):1–9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-31>.

Поступила: 24 марта 2023 г. Принята: 27 марта 2023 г. Опубликовано: 30 августа 2023 г.

Overview of FDA guidelines for patient engagement in medical product development and regulatory decision making

Borovskaya V. G. ¹, Kasimova A. R. ^{1,2}

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

² – Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

About 10 years ago, the FDA launched an initiative to expand the role of patients in informing regulators and sponsors about the most serious consequences of the disease and the main treatment goals that can lead to desired medical outcomes. This initiative has grown into four guidance that aim.

Keywords: guidance; PFDD; patient-focused drug development

For citation:

Borovskaya VG, Kasimova AR. Overview of FDA guidelines for patient engagement in medical product development and regulatory decision making. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):1–9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-31>.

Received: March 24, 2023. Accepted: March 27, 2023. Published: August 30, 2023.

Введение

Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (англ. Food and drug administration; FDA) обеспечивает «безопасность, эффективность и надёжность лекарственных средств для человека и ветеринарии, биологических продуктов

и медицинских устройств» [1] и принимает решения о допуске лекарственных средств, к рутинному применению у человека.

На протяжении большей части истории основанием для определения приемлемости соотношения

«пользы-риска» и принятия решений были результаты клинических исследований, экспертные оценки и другие биомедицинские данные [2]. В течение всего XX века происходило ужесточение правил регистрации новых лекарственных средств, а главным показателем стали гарантии терапевтической безопасности. Когда для большого количества состояний, появилось приемлемое количество терапевтических возможностей к обязательным показателям эффективности и безопасности добавились результаты фармакоэкономической целесообразности применения нового лекарственного средства. Однако растущие нормативные требования замедлили процесс рассмотрения и регистрации новых лекарственных средств [3]. FDA стала сталкиваться с проблемой баланса между временем необходимым на получение всеобъемлющих данных о преимуществах и рисках применения новых методов лечения с гуманитарными издержками, связанными с задержкой доступа пациентов к потенциально изменяющим жизнь методам лечения [4].

Первое взаимодействие между пациентами и FDA началось в 1980-х годах во время эпидемии ВИЧ/СПИДа (ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретённого иммунного дефицита). Для борьбы с заболеванием, такие правозащитные организации как ACT UP (СПИД-коалиция для мобилизации силы; *англ.* AIDS Coalition to Unleash Power) и Project Inform, лоббировали в FDA расширение доступа к жизненно важным методам лечения ВИЧ, требовали перестать игнорировать и замалчивать проблему. Активисты стали участвовать в проведении клинических исследований, в том числе по месту жительства, т. к. такие исследования были проще в реализации, дешевле и обеспечивали участие врачей, уже работавших с пациентами, больными ВИЧ-инфекцией.

Сотрудничество с FDA в конечном итоге привело к изменениям в нормативных и законодательных актах, которые принесли пользу не только пациентам, больным ВИЧ-инфекцией, но и миллионам других пациентов, ожидающих жизненно необходимого лечения [5].

Центр по оценке и изучению лекарственных средств (*англ.* Center for Drug Evaluation and Research; CDER) и Центр по оценке и изучению биологических препаратов (*англ.* Center for Biologics Evaluation and Research; CBER) в соответствии с законом о плате за регистрацию рецептурных лекарств (*англ.* Prescription Drug User Fee Act; PDUFA) запустили в 2012 г. программу разработки пациентоориентированных лекарств (*англ.* patient-focused drug development; PFDD), которая направлена на получение представления о конкретных заболеваниях и их лечении.

Разработка пациентоориентированных лекарств (PFDD) — это системный подход, который помогает обеспечить учёт опыта, перспектив, потребностей и приоритетов пациентов и их осмысленное включение в разработку, и оценку лекарств. Будучи наиболее информированными о том, каково это — жить со своим состоянием (заболеванием), пациенты имеют уникальные возможности для того, чтобы способствовать пониманию терапевтического контекста при разработке и оценке лекарственных средств. Основная цель нового подхода разработки лекарств состоит в том, чтобы лучше учитывать мнение пациента при разработке и оценке лекарств. Для сбора необходимой информации FDA ежегодно организовывало по 20 встреч, с пациентами и их представителями для обсуждения опыта, симптомов, которые оказывают наиболее значительное влияние на повседневную жизнь и эффективности актуальных методов лечения.

В настоящее время, направление PFDD регламентировано серией из четырёх методологических руководств по разработке пациентоориентированных лекарственных средств, утверждёнными FDA. В документах поэтапно рассмотрено, как заинтересованные стороны могут собирать и предоставлять данные об опыте пациентов и другую необходимую информацию от пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, для разработки медицинских продуктов и принятия регуляторных решений [6].

Эти рекомендации являются частью большой стратегии FDA по созданию пациентоориентированных лекарств в соответствии с Законом о лекарствах XXI века.

Цель настоящего обзора — познакомить читателей с существующими и разрабатываемыми руководствами FDA по стратегии разработки пациентоориентированных лекарств.

На март 2023 года утверждено 3 руководства об использовании данных полученных от пациентов для разработки лекарственных средств и 1 находится на стадии общественных обсуждений (табл. 1).

Руководство 1:

Разработка пациентоориентированных лекарств: сбор комплексных и репрезентативных материалов

Руководство 1 посвящено тому, как заинтересованные стороны (пациенты, исследователи, разработчики медицинских продуктов и другие) могут собирать и предоставлять информацию о перенесённом опыте пациентов для разработки медицинских изделий и принятия нормативных решений [7].

В руководстве представлены методы и подходы к тому, как разработчики могут собирать объектив-

Таблица 1. Руководства об использовании данных полученных от пациентов для разработки лекарственных средств

Год утверждения	Оригинальное название руководства	Перевод названия на русский	Ключевые вопросы
Июнь 2018 (последнее обновление 06.17.2020)	Guidance 1: Collecting Comprehensive and Representative Input	Руководство 1: Разработка пациентоориентированных лекарств: сбор комплексных и репрезентативных материалов	Планирование методики сбора информации об опыте пациентов
Февраль 2022 (последнее обновление 02.25.2022)	Guidance 2: Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients	Руководство 2: Разработка пациентоориентированных лекарств: методы определения того, что важно для пациента	Методы для определения того, что является важным для пациента
Июнь 2022 — дата публикации черновика руководства (финальная версия не утверждена, последнее обновление 06.30.2022)	Guidance 3: Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments; Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders; Availability	Руководство 3: Разработка пациентоориентированных лекарств: выбор, разработка или изменение соответствующих клинических результатов	Преобразование важных данных, полученных от пациентов, в инструменты исследования
Декабрь 2019 (дата проведённого открытого семинара)	Guidance 4: Incorporating Clinical Outcome Assessments into Endpoints for Regulatory Decision Making	Руководство 4: Включение оценок клинических исходов в конечные точки для принятия регулирующих решений	Включение инструмента оценки клинических исходов (англ. Clinical Outcome Assessments; COAs) в определённую конечную точку клинического исследования и определение значимого изменения в этой конечной точке

ные и надёжные данные об опыте пациентов. Данные об опыте пациентов должны быть репрезентативными и точными, чтобы эффективно их использовать.

Руководство 1 охватывает различные типы данных об опыте пациента, которые можно изучать; методы отбора проб, которые следует использовать

при планировании исследования, включающего данные пациентов; подходы, такие как определение целевой группы населения, чтобы выяснить, от кого можно получить информацию по конкретным вопросам исследования. Также авторы пошагово описывают все необходимые этапы проведения исследования (табл. 2).

Таблица 2. Этапы проведения исследований об опыте, полученном пациентом

Этап	Описание проводимых процедур
1. Определение цели исследования	Формулирование конкретных целей, состоящих из задач. Подготовка вопросов, которые способны усовершенствовать цель исследования. Изучение ранее проведённых исследований, литературы, консультирование с экспертами в определённой области (например, клиницистами, социологами, пациентами, адвокатами, опекунами), определения наиболее подходящих вопросов и принятия решений.
2. Определение целевой группы пациентов для сбора информации	Тщательная разработка критериев включения и исключения для отбора группы (чей опыт необходимо узнать), учитывая уровень когнитивных способностей, знание языка, способность читать и считать (если будет потребность в использовании количественных шкал), общее состояние здоровья и наличие сопутствующих заболеваний.
3. Выбор дизайна и инструментов исследования	Выбор дизайна исследования, включает определение ряда ключевых характеристик: тип исследования (клиническое, наблюдательное или обзорное исследование); методологический подход (качественные, количественные или смешанные методы исследования); методы набора пациентов; объём выборки; методы постановки диагноза (например, самоотчёт, заключение врача, другой источник); требуется ли особое внимание для подгрупп, представляющих интерес.

Этап	Описание проводимых процедур
4. Определение методов набора пациентов, необходимых для достижения целей исследования	Получение данных об опыте пациентов, которые актуальны, объективны, точны и репрезентативны для целевой группы населения. Для обеспечения репрезентативности необходимо учитывать: социо-экономические и демографические предпосылки (включение пациентов с релевантным возрастом, полом, расой, уровнем образования, социо-экономическим статусом); культурный фон (формирование выборки с сопоставимой культурой, языковой группой, чтобы быть уверенным в возможности применить полученные результаты к целевой популяции); грамотность (включение субъектов с любым уровнем чтения, письма, учитывая способности разговаривать); клинические параметры (тяжесть течения заболевания, симптомов, сопутствующих заболеваний, физических и когнитивных способностей).
5. Выборка исследования	Выбор основы (реестров) для построения выборки и облегчения процесса набора субъектов. Объём реестров может варьироваться: от регионального уровня (страна), субрегионального уровня (штат, провинция, регион) или до более локального — до организации, такой как больница.
6. Сбор данных и выполнение задачи по управлению данными	Определение наиболее подходящего способа сбора данных: интервьюирование (индивидуальное или групповое; очное или по телефону или по видеосвязи); наблюдение за отдельными лицами или группами в дополнение к интервью путём документирования поведения (выражение лица, жесты, тон голоса и другие невербальные индикаторы); анализ документов (научные публикации, медицинские карты, дневники пациента); опросы субъектов в течение всего клинического исследования; изучение аудиовизуальных материалов (фотографии, видео, сообщения из электронной почты, видеочаты). Однако существует самая распространённая проблема в исследованиях — потеря информации, т. к. субъекты могут отказаться от участия в исследовании, выбыть досрочно, могут не отвечать на часть вопросов. Чтобы лучше понять масштабы и последствия отсутствия данных, FDA рекомендует создавать сводную таблицу недостающих данных, стратифицируя по важным подгруппам и причинам пропуска; для лонгитюдных данных — обобщать случаи отсутствия данных с учётом визитов или временных точек.
7. Анализ и интерпретация данных	Подход, применяемый к анализу данных, зависит от типа данных, проведённого исследования, а также вопросов и целей исследования. Информация о выборке должна быть принята во внимание.
8. Репортирование результатов исследования	Предоставление полученных результатов на обозрение широкой публике.

Руководство 2: Разработка пациентоориентированных лекарств: методы определения того, что важно для пациента

В Руководстве 1 также учитывается то, что разработка пациентоориентированных лекарств, не всегда означает сбор данных об опыте пациентов для конкретного исследования. Сбор данных об опыте пациентов может носить общий характер, вместо того чтобы заострять внимание на сборе данных о том, где пациенты хотели бы видеть больше разработанных методов лечения, где есть неудовлетворённые потребности в терапии, как различные симптомы влияют на качество жизни пациентов или просто их взгляд на естественное прогрессирование состояния [8].

Целью Руководства 1 является представление методов сбора информации об опыте пациента, которая является репрезентативной для предполагаемой популяции, для информирования разработчиков и оценки результатов на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Кроме того, в этом документе обсуждаются методы реализации, стандартизации сбора, анализа и распространения данных об опыте пациентов.

Руководство 1 также включает словарь терминов, которые будут использоваться в серии из четырёх руководств.

Следует отметить, что это руководство не даёт никаких прав для кого-либо и не обязательно к исполнению, а лишь является отражением нынешних взглядов FDA. По-прежнему можно использовать альтернативные подходы, если они удовлетворяют требованиям местных законов и правил [9].

Медицинские сотрудники и пациенты оценивают проявления заболевания и влияние его на качество жизни с разных позиций [10]. Многие исходы, например сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт), можно диагностировать, используя анализ комплекса клинических проявлений, лабораторных маркеров, инструментальных признаков. Эти же исходы используются для оценки клинической и экономической эффективности. Однако нельзя ничего сказать об удовлетворённости лечением пациентов. Дополнительную сложность вносит субъективизм восприятия пациентов. В связи с этим больше внимания стало уделяться разработке методик для опроса пациентов на тему их самочувствия, способности заниматься повседневной деятельностью и самообслуживанием, их

отношения к лечению, учёта мнения о желаемых результатах. Всё вместе это формирует качество жизни и удовлетворённость ею. Получение информации непосредственно от пациентов является более полноценной, так как нивелируется влияние врачей, которые в рамках своей профессиональной деятельности отсекают (на их взгляд) менее значимые факты и не придают им значение. Особенно важно использовать оценку самочувствия в качестве исходов у пациентов с хроническими заболеваниями, когда полное выздоровление невозможно (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма и др.), и задачей медицинского сообщества является коррекция состояния и поддержание качества жизни [11].

В то время как в Руководстве 1 содержатся рекомендации по определению целевой группы и другим вопросам, связанным с планированием методики сбора данных об опыте пациентов. Руководство 2 сосредоточено на сборе информации, изложенной в Руководстве 1, в частности о том, что является наиболее важным для пациентов.

В основе Руководства 2 лежат методы получения информации в первую очередь от пациентов, исследователей, практикующих экспертов, разработчиков лекарств и других заинтересованных сторон. Таким образом, эта информация позволит регулирующим органам (например, FDA), получить дополнительные знания для определения бремени болезни, лечения, а также выявления преимуществ и рисков при лечении пациента. В Руководстве 2 обсуждаются передовые способы проведения качественных исследований (включая интервьюирование и разработку руководств его проведению, выбор типов вопросов для опроса и рекомендации по сбору демографических данных) и количественных исследований (применение статистических методов для обобщения собранных данных, для описания, сравнения или соотнесения показателей опыта пациента). В нём также обсуждаются сами методики опроса, чтобы помочь избежать получения недостоверных результатов. Например, большое значение имеет то, как поставлен вопрос. Если попросить оценить самочувствие от 1 до 10, то вопрос будет очень неопределённым, и сам ответ не даст исчерпывающей информации, ведь самочувствие складывается как из физического, так и эмоционального состояния. Поэтому вопросы должны быть конкретными. Нужно понимать, что требуется оценить и ожидается получить в итоге.

В то же время неоднороден ни опыт пациентов, ни тип информации, которая может иметь отношение к одному патологическому состоянию. FDA рекомендует проводить предварительные исследования, включая обзор литературы, консультации с экспертами в предметной области, в качестве

первого шага для любого спонсора, заинтересованного в сборе данных об опыте пациентов. Это предварительное исследование, наряду с использованием рекомендаций, изложенных в Руководстве 1, должно стать основой для разработки плана исследования.

Существует два основных метода сбора данных об опыте пациентов: *качественный* и *количественный*. Качественный — когда пациентам предоставляются опросники в форме интервью, фокус-групп и открытых опросов, чтобы высказать своё мнение; Количественный — когда пациенты проходят закрытые опросы, которые можно подвергнуть статистическому анализу, чтобы выявить и зафиксировать тенденции на уровне населения. Оба метода могут дать представление о перспективах на индивидуальном и популяционном уровне, но недостатки одного часто являются преимуществом другого. В ходе интервью пациенты могут озвучить точку зрения, которую исследователи, возможно, не ожидали — и поэтому, вероятно, не смогли бы отразить в закрытом опросе. В то время как опросы могут потребовать от пациентов указать число для определённых аспектов своего состояния (например, боль), что позволяет проводить сравнение между пациентами и даже с течением времени у одного субъекта. Существует также третий метод, который представляет собой смешанную модель, в которую включены как качественные, так и количественные подходы к сбору данных [8].

Руководство 3:

Разработка пациентоориентированных лекарств: выбор, разработка или изменение соответствующих клинических результатов

Руководство 3 ещё не является окончательным, его набросок был опубликован в июне 2022 года и в настоящее время эта тема остаётся открытой для комментариев. Руководство 3 продолжает мысль предыдущих двух документов. Чтобы дать исчерпывающие ответы на вопросы, спонсоры должны измерять воздействие на пациентов, поэтому полученные данные следует корректно оценить с помощью оценки клинических исходов (*англ.* Clinical Outcome Assessments; COAs). Причём оцененную информацию необходимо будет сравнивать с другими показателями.

Накопленный опыт отражён в проекте Руководства 3, где обсуждаются подходы к выбору, модификации, разработке и валидации оценок клинических исходов, важных для пациентов в клинических испытаниях.

Это руководство помогает гарантировать, что используемые оценки клинических исходов (COAs) во время разработки лекарственных препаратов измеряют то, что важно для пациентов, помога-

ют адекватно оценить эффективность, переносимость и безопасность лечения, позволяют избегать утверждений, вводящих в заблуждение.

Оценка клинических исходов — это то, что позволяет описать самочувствие пациента. Существует несколько типов оценки клинических исходов:

Результаты, сообщаемые пациентами (англ. patient-reported outcomes; PRO) — отчёты, поступающие непосредственно от пациента. Информация, необходимая для оценки симптомов или других аспектов здоровья с точки зрения пациента.

Результаты, сообщаемые наблюдателями (англ. observer-reported outcomes; ObsRO) — сообщения исходящие от кого-то, кроме пациента или медицинского работника (родителя, опекуна, сиделки), у которого есть возможность наблюдать за пациентом в повседневной жизни. Применимо, когда пациентами являются маленькие дети, которые не могут сами достоверно сообщить или оценить аспекты, связанные со здоровьем.

Результаты, сообщаемые клиницистами (англ. clinician-reported outcomes; ClinRO) — отчёты, исходящие от медицинских работников. Применимо, когда отчёты о наблюдаемых клинических событиях или других явлениях, связанных с заболеванием, зависят от клинической оценки.

Показатели фактической результативности работы (англ. performance outcomes; PerfO) — измерения, основанные на стандартных задачах, выполняемых пациентом в соответствии с инструкцией.

Чтобы точно описать COAs в контексте клинического исследования, спонсоры должны предоставить информацию FDA о том, как они намерены интерпретировать баллы COAs. Другими словами, COAs, которые включают результаты, сообщаемые пациентами (PRO), должны описывать «**концепцию интереса**» и «**контекст использования**» [12].

Концепция интереса — это аспект индивидуального опыта, который будет использоваться в качестве основы для конечной точки, функционального состояния, для которого оценка клинических исходов была предназначена, включая интерпретацию результатов конечной точки, и измеряется с помощью COAs. Контекст использования описывает детали популяции, который измеряет COAs, и то, как будет выполняться оценка [8].

Концепция применения должна чётко указывать на то, как баллы оценки клинических исходов, будут использоваться в качестве конечной точки, включая интерпретацию её результатов в программе разработки медицинских продуктов.

COAs похожи на конечные точки, однако рассматриваются FDA как отдельные критерии. COAs включают в себя весь объём того, что было включено в их разработку: инструкции, административные материалы, контент и правила подсчёта очков,

а конечная точка гораздо более конкретна и точна. COAs измеряются баллами посредством стандартизированного процесса. Одна оценка клинического исхода может дать несколько баллов COAs, если COAs предназначена для измерения нескольких концепций.

Таким образом, чтобы быть включёнными в клиническое исследование, COAs должны соответствовать назначению; то есть спонсор должен чётко описать концепцию интереса, контекст использования и предоставить достаточные доказательства того, что COAs будут использоваться и интерпретироваться правильным образом.

В Руководстве 3 представлена дорожная карта по выбору и созданию COAs для клинического исследования (табл. 3).

Руководство 4: Включение оценок клинических исходов в конечные точки для принятия регулирующих решений

Четвёртое и последнее руководство в серии завершается обсуждением, которое даёт ответ вопрос о включении COAs в конечную точку клинического исследования, и том, как определять существенные изменения в этой конечной точке. А также руководство отвечает на вопрос о включении путём создания структуры, целью которой является согласование цели клинического исследования с дизайном исследования, конечной точкой и анализа. Уделяется внимание описанию методов, помогающих интерпретировать результаты для оценки того, что составляет значимое изменение в контексте определения клинической пользы с точки зрения пациента.

В Руководстве 4 FDA обращает внимание на важность выбора графика сбора данных и оценки клинических исходов (COAs). Он должен соответствовать течению заболевания или состояния (т. е. острому, хроническому или эпизодическому); вопросам исследования, которые необходимо решить; продолжительности исследования; стадии заболевания; целевой популяции пациентов, а также укладываться в ожидаемые сроки наблюдения за изменениями в интересующих концепциях.

Кроме того, сбор данных по оценке клинических исходов должен максимально соответствовать повседневной жизни пациентов. Если целевой популяцией являются взрослые люди трудоспособного возраста, то время для проведения опроса нужно тщательно подбирать. Например, если по протоколу исследования необходимо собрать данные в середине дня, что обосновывается определённым временем с момента приёма последней дозы, то вероятность получения недостаточной информации велика, поскольку такое время неудобно для работающего человека. В связи

Таблица 3. Дорожная карта по выбору и созданию методологии по оценке клинических исходов для клинического исследования

Шаг 1: понимание болезни или состояния	Шаг 2: концептуализация клинической пользы	Шаг 3: выбор, разработка и изменение исхода
А. Естественное течение болезни или состояния: - Начало, Продолжительность, Разрешение болезни - Диагностика - Патофизиология - Диапазон проявлений	А. Определение интересующей концепции для значимой клинической пользы, т. е. как пациент: - выживает - чувствует (например, симптомы) - функционирует	А. Выбор типа оценки клинического исхода (COAs): - Результаты, сообщаемые пациентами (PRO) - Результаты, сообщенные наблюдателем (ObsRO) - Результаты, сообщенные клиницистом (ClinRO) - Показатель фактической результативности работы (PerfO)
В. Подгруппы пациентов: - По серьёзности - По началу - По сопутствующим заболеваниям - По фенотипу	В. Определение контекста использования для клинического исследования, например: - Критерии включения для заболеваний или состояний - Дизайн клинических испытаний - Определение конечной точки - Позиционирование конечной точки	В. Поиск сертификата подлинности, измеряющего концепцию интереса в контексте использования: - COAs существует и соответствует назначению - COAs существует, но его необходимо модифицировать - COAs в стадии разработки - COAs не существует (требуется разработка)
С. Современная клиническая практика: - Стандарты клинической помощи - Альтернативы лечения - Система здравоохранения (например, доступность медицинской помощи)		С. Разработка и оценка COAs: - Достоверность содержимого - Надёжность и конструктивная валидность - Способность обнаруживать изменения - Интерпретация значимых изменений у пациента
Д. Перспективы пациента, опекуна или эксперта: - Определение клинической пользы - Компромисс между выгодой и риском - Воздействие болезни		

с этим рекомендуется привлекать представителей сообществ пациентов для обсуждения наиболее удобных графиков, что направлено на повышение удобства для пациентов и уменьшение количества недостающих данных [13].

Важным аспектом является разумный подход к выбору нагрузки участников. То есть помимо подбора временного интервала для опроса, в момент анкетирования участник не должен быть слишком уставшим, что тоже важно при оценке валидности. Для выбора оптимального баланса между потребностями в сборе данных и минимизацией нагрузки на участников проводят тестовое анкетирование.

Заключение

Опыт взаимодействия FDA с сообществами пациентов привёл к инициативе по расширению роли пациентов в информировании регулирующих органов и спонсоров о наиболее негативных последствиях и осложнениях заболеваний; основных це-

лях лечения, которые могут привести к желаемым медицинским подходам.

Ежегодные встречи пациентов для обсуждения их опыта болезни и лечения постепенно переросли в программу разработки пациентоориентированных лекарств (PFDD), что способствует активному вовлечению многих групп пациентов в привнесение их точек зрения в процесс разработки, тестирования и регистрации новых лекарств. Накопленные данные преобразовались в руководства или их наброски. Эти документы направлены на то, чтобы побудить производителей и исследователей использовать высококачественные методы сбора информации об опыте пациентов, которая будет полезна при принятии нормативных решений [6]. Информация, представленная в серии PFDD, представляет текущие размышления регуляторного органа США и требует от спонсоров определения стратегий интеграции «голоса» пациентов в свои программы разработки лекарств. Ведь только учитывая мнение

и опыт пациентов в борьбе с заболеваниями, возможно создавать более действенные средства для помощи этим людям.

Руководства FDA имеют большой отклик от фармацевтических производителей, от групп по защите интересов пациентов и др. Такие организации, как Pfizer, The Pharmaceutical Research

and Manufacturers of America (PhRMA), The Biotechnology Industry Association (BIO), National Organization for Rare Disorders (NORD) поддерживают развитие данного направления и считают эти руководства полезными, поскольку они просты для понимания, содержат много примеров и в основном представляют собой реалистичные сценарии [14].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Боровская В.Г. — поиск литературы, анализ литературных данных, написание текста. Касимова А.Р. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровская Валентина Геннадьевна — врач-терапевт, ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: valentine.borovskaya@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>

РИНЦ AuthorID: 1106529

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

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

РИНЦ AuthorID: 913606

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Borovskaya V.G. — literature search, literature data analysis, text writing. Kasimova A.R. — editing, final approval of the manuscript.

ABOUT THE AUTHORS

Borovskaya Valentina G. — 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: valentine.borovskaya@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>

RSCI AuthorID: 1106529

Kasimova Alina R. — 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 Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

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

RSCI AuthorID: 913606

Литература/References

1. FDA Mission. [Internet] Available from: <https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/default.htm>
2. Van Norman, G.A., Drugs, Devices, and the FDA: Part 1: An Overview of Approval Processes for Drugs. *JACC: Basic to Translational Science*, 2016. 1(3): p. 170-179. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.03.002.
3. Carpenter, D.P., The political economy of FDA drug review: processing, politics, and lessons for policy. *Health Affairs*, 2004. 23(1): p. 52-63. doi: 10.1377/hlthaff.23.1.52.
4. Califf, R.M., Benefit-Risk Assessments at the US Food and Drug Administration: Finding the Balance. *Jama*, 2017. 317(7): p. 693-694. doi: 10.1001/jama.2017.0410.
5. Kuehn CM. A Proposed Framework for Patient-Focused Policy at the U.S. Food and Drug Administration. *Biomedicine*. 2019 Aug 27;7(3):64. doi: 10.3390/biomedicine7030064. PMID: 314 61892; PMCID: PMC6784212
6. Jill Wechsler. FDA Expands Patient Input on Drug Development. *Pharm Exec's Washington Correspondent*. 2022 Sep [Internet] Available from: <https://www.pharmexec.com/view/fda-expands-patient-input-on-drug-development>
7. The U.S. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input; Guidance for Industry, Food and Drug Admini-

- stration Staff, and Other Stakeholders; [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-collecting-comprehensive-and-representative-input>
8. Tré LaRosa. How the FDA's Patient-Focused Drug Development Program is Advancing Drug Development. *NeuLine Health*. [Internet]. Available from: <https://neulinehealth.com/how-the-fdas-patient-focused-drug-development-program-is-advancing-drug-development/>
 9. The U.S. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients. [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients>
 10. Мухина С. М., Орлова Е. В. Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):1–7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-12>. [Mukhina S.M., Orlova E.V. Patient-reported outcomes: an overview of applications. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(2):1–7. (In Russ.)]
 11. Оценка исходов, сообщаемых пациентом (ИСП). Eupati. [Internet]. Available from: <https://toolbox.eupati.eu/resources/%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%B0-%D0%B8%D1%81%D1%85%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%B2-%D1%81%D0%BE%D0%BE%D0%B1%D1%89%D0%B0%D0%B5%D0%BC%D1%8B%D1%85-%D0%BF%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%BC/?lang=ru>
 12. Ferdous Al-Faruque. PFDD: Draft guidance seeks to demystify clinical outcomes assessments. *Regulatory focus*. 2022 Jun [Internet]. Available from: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/6/pfdd-draft-guidance-seeks-to-demystify-clinical-ou>
 13. Patient-focused drug development guidance: incorporating clinical outcome assessments into endpoints for regulatory decision-making; Public workshop. The National Health Council. [Internet]. Available from: <https://nationalhealthcouncil.org/letters-comments/patient-focused-drug-development-guidance-incorporating-clinical-outcome-assessments-into-endpoints-for-regulatory-decision-making-public-workshop/>
 14. Joanne S. Eglovitch. PFDD: FDA finalizes guidance on identifying what's important to patients. *Regulatory focus*. [Internet]. Available from: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/2/pfdd-fda-finalizes-guidance-on-identifying-whats-i> myRWD

Децентрализованные клинические исследования: регуляторные перспективы в России и ЕАЭС

Борзова М. А. , Семина С. В.

Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В статье описываются подходы к регулированию децентрализованных клинических исследований (полностью или частично) в международной практике, а также в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе.

Ключевые слова: децентрализованные клинические исследования; данные реальной клинической практики; международный регуляторный опыт; пациентоориентированный дизайн клинических исследований; зонтичные исследования; корзинные исследования

Для цитирования:

Борзова М. А., Семина С. В. Децентрализованные клинические исследования: регуляторные перспективы в России и ЕАЭС. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):10–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-32>.

Поступила: 02 апреля 2023 г. **Принята:** 10 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 августа 2023 г.

Decentralized clinical trials: regulatory perspectives in Russia and the EAEU

Borzova M. A. , Semina S. V.

«Trubor» Law Firm, Moscow, Russian Federation

Abstract

This article describes regulatory approaches to the decentralized clinical trials (in whole or in part) in international practice, as well as in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union.

Keywords: decentralized clinical trials; real-world data; international regulatory experience; patient-centred clinical trial design; umbrella trials; basket trials

For citation:

Borzova MA, Semina SV. Decentralized clinical trials: regulatory perspectives in Russia and the EAEU. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):10–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-32>.

Received: April 02, 2023. **Accepted:** April 10, 2023. **Published:** August 30, 2023.

Актуальность

Традиционно клинические исследования проводятся на базе существующих медицинских организаций, куда пациенты осуществляют очные визиты для участия в исследовании. Цель же децентрализованного клинического исследования — упростить процесс взаимодействия организатора исследования и исследователя с пациентом за счёт сокращения количества необходимых поездок в такие стационарные учреждения или за счёт исключения такой необходимости.

Обозначенный подход потенциально может сделать участие в клинических исследованиях более доступным для более широкого круга кандидатов (что, в свою очередь, может увеличить охват исследуемых групп пациентов и получить более репрезентативные результаты). Кроме того, децентрализация тесно связана с внедрением в практи-

ку цифровых инструментов и телемедицины, что способствует в том числе развитию цифрового здравоохранения.

Элементы децентрализации включают в себя, в том числе, такие аспекты, как посещение пациента врачом или младшим медицинским персоналом на дому, сбор анализов на дому, дистанционная доставка лекарственного препарата пациенту и дистанционный мониторинг состояния пациента.

Пандемия COVID-19 стала стимулом для проработки регуляторных подходов к организации децентрализованных исследований, которые целесообразно более подробно разобрать на примере опыта Европейского союза (ЕС) и Соединённых Штатов Америки (США), чтобы оценить применимость зарубежного опыта для заимствования.

Материалы и методы

Для подготовки данного регуляторного обзора использовались доступные в открытых источниках тексты нормативных правовых актов ЕС и США, а также нормативные акты Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). На момент подготовки данной публикации нормативные акты РФ и ЕАЭС использовались в актуальных редакциях. Тем не менее, при последующей работе с нормативными актами после публикации данной статьи будет необходимо перепроверять актуальные редакции документов, так как правовое поле РФ и ЕАЭС подвержено постоянным изменениям.

Опыт регулирования Европейского союза

В Европейском союзе подходы к проведению децентрализованных клинических исследований развиваются в рамках стратегических инициатив по внедрению инноваций (в том числе новых дизайнов) в области исследований эффективности и безопасности лекарственных средств.

Принятая 25 ноября 2020 года Фармацевтическая стратегия Европейской комиссии для Европы (англ. European Commission's Pharmaceutical Strategy for Europe) [1] среди прочего указывает, что Европейская комиссия (англ. European Commission) будет работать над тем, чтобы новая регуляторная среда поддерживала возможности использования инновационных дизайнов клинических исследований. Согласно данному документу, в тесном сотрудничестве с европейскими регуляторными органами, группами пациентов и заинтересованными сторонами Европейская комиссия будет поддерживать использование пациентоориентированных дизайнов клинических исследований, в том числе с помощью внедрения гармонизированных международных руководящих принципов и документов, а также с учётом опыта, приобретённого в ходе клинических исследований вакцин и методов лечения COVID-19.

В период пандемии COVID-19 вопрос проведения клинических исследований полностью в удалённом режиме стал особенно острым, так как введение карантинных мер накладывало ограничения на передвижения, а также на общение «вживую». В связи с этим было принято Руководство по проведению клинических исследований во время пандемии COVID-19 (англ. Guidance on the management

of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic), подготовленное Европейской комиссией совместно с Европейским агентством по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency; EMA) и главами Национальных агентств по лекарственным средствам (англ. Heads of Medicines Agencies; HMA). Однако, согласно прямому указанию данного документа, соответствующее регулирование носит временный характер и установлено на период существования кризисной ситуации, по окончании которой документ может быть отозван [2].

Принятая также в 2020 году Стратегия сети европейских агентств по лекарственным средствам (далее — Сеть) до 2025 года (англ. European Medicines Agencies Network Strategy to 2025) [3] в качестве одного из приоритетов называет: поддержку инноваций и цифровизации при проведении клинических исследований путём развития и усиления экспертизы Сети (англ. Network's expertise) в работе со сложными дизайнами клинических исследований, включающими использование аналитических методов обработки данных и данные реальной клинической практики.

Согласно Стратегии сети европейских агентств по лекарственным средствам до 2025 года, сеть европейских агентств по лекарственным средствам (англ. European medicines regulatory network; EMRN) включает национальные уполномоченные органы (англ. national competent authorities; NCA) 27 государств — членов ЕС плюс Исландии, Лихтенштейна и Норвегии, которые отвечают за регулирование обращения лекарственных средств на национальном уровне, а также объединяются под эгидой глав Национальных агентств по лекарственным средствам (HMA) и централизованного регулирующего и координирующего органа, Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), в состав научных комитетов которого входят представители перечисленных стран. При этом Европейская комиссия осуществляет надзор за принятием решений данной сети.

Стратегия сети европейских агентств по лекарственным средствам до 2025 года также указывает, что появление новых (инновационных) дизайнов и методологий проведения клинических исследований уже сегодня бросает вызов действующей регуляторной системе. Такие комплексные дизайны как «зонтичные исследования»¹ (англ. umbrella trials)

¹ «Зонтичное исследование» — это тип клинического исследования, в рамках которого проводится анализ, насколько хорошо новые лекарственные средства действуют на пациентов, у которых один и тот же тип опухоли, но разные генные мутации (изменения) или биомаркеры. При проведении таких исследований пациенты получают лечение, основанное на конкретной мутации или биомаркере, обнаруженных при диагностике соответствующего типа опухоли. Тестируемые препараты могут быть заменены в ходе исследования, если обнаруживаются новые биомаркеры и новые препараты.

и «корзинные исследования»² (англ. basket trials) [4], например, в онкологии, требуют углублённого понимания биостатистики и подходов к анализу данных. При этом способы набора пациентов также меняются благодаря возможности использования новых технологий, которые позволяют выявить подходящих кандидатов для участия в исследовании, а также благодаря появлению новых способов сбора данных во время проведения исследования. «Зонтичные исследования» и «корзинные исследования» могут позволить тестировать и выводить на рынок новые лекарственные средства быстрее, чем при проведении традиционных клинических исследований.

Для развития обозначенных инновационных подходов в Европейском союзе реализуется инициатива по ускорению клинических исследований в ЕС (англ. Accelerating Clinical Trials in the EU initiative; ACT EU). Данная инициатива реализуется совместно Европейской комиссией, Европейским агентством по лекарственным средствам и главами национальных агентств по лекарственным средствам с января 2022 года [5].

В рамках инициативы ACT EU в августе 2022 года был опубликован план работы (англ. ACT EU workplan) на 2022-2026 годы (далее — Рабочий план) [6]. В качестве одного из направлений развития инициативы по внедрению инноваций в методы проведения клинических исследований Рабочий план предусматривал разработку руководства по децентрализованным клиническим исследованиям (англ. Guidance on decentralised clinical trials).

Для выполнения намеченных в Рабочем плане задач в декабре 2022 года были опубликованы Рекомендации по использованию децентрализованных элементов в клинических исследованиях (англ. Recommendation paper on decentralized elements in clinical trials) (далее — Рекомендации) [7]. Рекомендации прямо указывают на необходимость соблюдения требований законодательства ЕС и национального законодательства в отношении проведения клинических исследований, защиты персональных данных, а также этических принципов научных и медицинских исследований. Таким образом с правовой точки зрения при проведении клинического исследования с децентрализованными элементами или децентрализованного клинического исследования опорой являются нормы действующего европейского регулирования, а Рекомендации только помогают расставить акценты при

толковании и применении соответствующих норм к отдельным аспектам исследования. Кроме того, в Рекомендациях отмечено, что при использовании децентрализованных элементов или проведении децентрализованного клинического исследования приоритетом является защита прав, безопасности, достоинства и благополучия пациентов.

В Рекомендациях представлены следующие разделы и ключевые требования.

1. Контроль за проведением клинического исследования: распределение задач и обязанностей

Когда клиническое исследование частично проводится за пределами стационарного учреждения, и это требует привлечения третьих лиц (например, приходящих к участнику исследования медсестёр; курьеров, доставляющих препарат и т. д.), важно, чтобы конкретные задачи и обязанности спонсора, исследователя и любых третьих лиц были чётко определены заранее (в том числе на уровне заключённых с третьими лицами договоров). При этом привлекаемые третьи лица должны быть надлежащим образом проинструктированы о том, каким образом они должны действовать в рамках проведения исследования. Кроме того, когда участники исследования реже посещают стационарное учреждение, как правило, требуется использование альтернативных методов клинического мониторинга и специальных методов сбора данных. Поэтому при внедрении децентрализованных элементов важно, чтобы исследователь и спонсор придерживались регуляторных требований к проведению клинических исследований и защите персональных данных. Помимо этого, если в рамках исследования задействованы инструменты цифровизации, участники исследования, сами исследователи и привлекаемые третьи лица должны быть надлежащим образом проинструктированы о порядке использования таких инструментов в целях сбора, анализа и передачи достоверных данных.

2. Получение информированного согласия

Информированное согласие участника является важным элементом проведения клинического исследования. Предпочтительно, чтобы кандидат на участие в исследовании получал всю необходимую информацию непосредственно от исследователя при личной встрече. Однако при надлежащем обосновании исследователь может сообщить кандидату всю необходимую информацию посредством ау-

² «Корзинное исследование» — это тип клинического исследования, в рамках которого проводится анализ, насколько хорошо новые лекарственные средства действуют на пациентов с различными типами опухоли, которые все имеют одну и ту же мутацию или биомаркер. При проведении таких исследований все пациенты получают одинаковое лечение, направленное на конкретную мутацию или биомаркер, обнаруженные при диагностике соответствующего типа опухоли.

дио или видео связи. Тем не менее, предпочтительно, чтобы такая коммуникация проходила в режиме реального времени, чтобы у кандидата была возможность задать все интересующие его вопросы. При надлежащем обосновании информация может быть представлена кандидату на участие в исследовании, в том числе в **электронной информационной брошюре** (англ. digital information leaflet). Однако предпочтительно, чтобы это был не единственный способ предоставления информации, а скорее, дополнительный. Информированное согласие может быть получено, в том числе в электронной форме. Однако необходимо принимать во внимание требования национального законодательства государств-членов ЕС к такой электронной форме (например, в части доступности электронной цифровой подписи). Системы получения согласия должны обеспечивать сохранение конфиденциальности данных участников.

3. Доставка и введение исследуемых лекарственных средств участнику исследования на дому

Если исследуемый препарат вводится участнику исследования на дому, то требуется проведение тщательного анализа ассоциированных рисков (с точки зрения достаточности сведений о безопасности исследуемого препарата, способа введения, условий подготовки препарата к введению и режима хранения, необходимости в определённом периоде наблюдения за состоянием участника исследования после введения препарата, возможности оказания неотложной помощи, и т. д.). При этом если доставка препарата осуществляется участнику исследования на дом, то лицо, ответственное за такую доставку должно иметь все необходимые разрешения, связанные с перевозкой и доставкой такого препарата, а также соблюдать применимые требования национального законодательства государств-членов ЕС к такого рода деятельности. Спонсор также должен обеспечить защиту персональных данных участника исследования, которому осуществляется доставка препарата на дом, а также контролировать, что использование таких данных производится исключительно в целях передачи препарата участнику исследования. Кроме того, если это допускается национальным законодательством государства-члена ЕС, исследуемый препарат может быть выдан участнику исследования локальной аптечной организацией по специальному рецепту с соблюдением требований к маркировке и отпуску.

Спонсор и исследователь должны определить, может ли участник исследования самостоятельно осуществлять приём препарата, или для введения препарата требуется квалифицированный медицинский работник. Если введение осуществляется медицинским работником, то доставка препарата не-

посредственно участнику исследования на дом не предполагается (однако это может быть допустимо в исключительных случаях при условии соблюдения требований к хранению препарата, а участник исследования должен быть специально проинформирован, что приём препарата до посещения медицинским работником недопустим). Если участник исследования осуществляет приём препарата самостоятельно, то доступ к соответствующим инструкциям по применению препарата может быть обеспечен в электронной форме, например посредством сканирования QR-кода. Также необходимо предусмотреть порядок возврата неиспользованного препарата и его последующего уничтожения.

4. Части исследования, которые осуществляются на дому

Исследователь должен убедиться, что место жительства участника исследования (в том числе с точки зрения места его расположения) подходит для осуществления предусмотренных исследованием процедур. Информированное согласие должно однозначно свидетельствовать о том, что участник исследования надлежаще и всесторонне проинформирован о том, какая часть исследования будет осуществляться на дому. Если отбор образцов биологических материалов осуществляется на дому, то такой отбор образцов должен проводиться квалифицированным лицом и в соответствии с требованиями применимого законодательства. Кроме того, должны быть обеспечены надлежащие условия хранения соответствующих образцов. При этом у участника исследования должна сохраняться возможность личной встречи с исследователем. И если участник исследования отказывается использовать личные средства коммуникации (телефон, планшет) для передачи данных, спонсор обязан предоставить такому участнику исследования приемлемую альтернативу.

5. Сбор данных, управление данными, включая идентификацию и обработку исходных данных

При децентрализованных клинических исследованиях сбор и передача данных могут осуществляться участниками исследования и/или лицами, осуществляющими медицинское наблюдение за ними (например, медсёстрами, приходящими на дом). Такой сбор данных может осуществляться с помощью электронных систем (например, с помощью носимых медицинских устройств). При этом должна быть обеспечена надлежащая защита передаваемой информации (в том числе, с учётом требований к защите персональных данных), а электронные средства сбора и передачи информации должны быть надлежащим образом проверены и настроены. При этом также должны быть

предприняты меры, сводящие к минимуму риски ошибок при введении и передаче данных непосредственно участниками исследования, а также риски ошибок при передаче и аккумулировании данных.

6. Мониторинг за качеством исследования

Стратегия мониторинга за качеством исследования должна отражать все особенности, связанные с применением децентрализованных элементов. Например, при осуществлении такого мониторинга должны приниматься во внимание:

- риски, связанные с использованием электронных систем передачи данных и носимых медицинских устройств;
- риски, обусловленные тем, что ключевые процессы (в том числе связанные с первичными конечными точками) выполняются за пределами централизованных лабораторий;
- иные подобные риски.

7. Специфика национального регулирования

В Рекомендациях также содержится таблица с описанием национальных требований государств-членов ЕС к использованию различных элементов децентрализации при проведении клинических исследований.

* * *

Согласно информации, размещённой на официальном сайте ЕМА, ожидается, что Рекомендации будут изменяться и дополняться по мере накопления объёма знаний и опыта проведения исследований с децентрализованными элементами. Также ожидается, что приложение с описанием национальных требований будет регулярно обновляться [8].

Кроме того, в 2022 году по результатам проведения интервью с национальными уполномоченными органами была опубликована статья группы авторов консорциума «Trials@Home»: «Возможности и вызовы для децентрализованных клинических исследований: точка зрения европейских уполномоченных органов» (*англ.* Opportunities and Challenges for Decentralized Clinical Trials: European Regulators' Perspective) [9]. В статье отмечается, что с позиций практической применимости подтверждающие клинические исследования на поздних стадиях подойдут для применения децентрализованных элементов больше, чем клинические исследования на ранних стадиях, так как необходимо убедиться в безопасности исследуемого препарата. При этом, по мнению отдельных экспертов, децентрализованные исследования не совсем подходят для оценки эффективности и безопасности терапии заболеваний, требующих тщательного наблюдения со стороны медицинских специалистов и интенсивного лечения (например, болезнь Паркинсона или онко-

логия). Однако в приведённой статье также отмечается, что для наблюдения за состоянием пациентов, проходящих лечение хронических заболеваний или заболеваний низкого риска, применение децентрализованных элементов является оправданным.

Опыт регулирования в США

В США на сегодня не приняты рекомендации или руководства по децентрализованным клиническим исследованиям, аналогичные описанному документу Европейского союза. Тем не менее, в США, также как и в ЕС, в связи с введёнными на период пандемии COVID-19 ограничениями, в марте 2020 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* United States Food and Drug Administration; FDA) подготовило Руководство для индустрии, исследователей и институциональных наблюдательных советов (Комитетов по этике): «Проведение клинических исследований медицинских продуктов во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, связанной с COVID-19» (*англ.* Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards: Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency) (далее — Руководство) [10]. Данное Руководство, в частности, описывает порядок использования инструментов для удалённого сбора данных (таких как: электронное информированное согласие, виртуальные визиты в клинику, доставка исследуемого препарата на дом и др.). Важно отметить, что действие данного Руководства, также как и в ЕС, ограничивается периодом чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией COVID-19.

В то же время, после начала пандемии в США стали активно обсуждаться более комплексные подходы к децентрализации клинических исследований и внедрению в клинические исследования децентрализованных элементов, связанных, в первую очередь с использованием цифровых технологий здравоохранения (*англ.* digital health technologies; DHTs). Так, в декабре 2021 года FDA подготовило проект Руководства для индустрии, исследователей и заинтересованных лиц: «Цифровые технологии здравоохранения для удалённого сбора данных в клинических исследованиях» (*англ.* Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations: Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders) (далее — Проект руководства) [11]. Проект руководства указывает, что цифровые технологии здравоохранения (DHTs) включают аппаратное и/или программное обеспечение и могут использоваться для получения информации, связанной со здоровьем, от участников клинического исследования и передачи этой информации

исследователям и/или другим уполномоченным сторонам для оценки безопасности и эффективности лекарственного препарата.

Проект руководства не содержит детализированных рекомендаций по вопросам децентрализации. Однако документ приводит определение термина: «**децентрализованное клиническое исследование**» (англ. *decentralized clinical trial*) — *это клиническое исследование, при котором некоторые или все процессы, связанные с исследованием, осуществляются за пределами места нахождения исследователя*. При этом Проект руководства также указывает, что «использование технологий цифровой передачи данных расширяет возможности пациентов участвовать в клинических исследованиях в местах, удалённых от места проведения исследования (децентрализованные клинические исследования)».

Проект данного руководства рассматривает следующие вопросы:

- выбор цифровых технологий здравоохранения, которые подходят для использования при проведении клинического исследования (спонсор должен убедиться, что DHT соответствует цели его применения; в этом случае также, как и в иных руководствах FDA используется концепция использования по назначению (англ. *fit-for-purpose*));
- проверка технических параметров и контроль передачи объективных данных при использовании цифровых технологий здравоохранения в рамках проведения клинического исследования (соответствующие проверки должны подтвердить, что DHTs позволяют обеспечивать надлежащую запись и измерение определённых показателей; также в результате проведения тестов должны быть выявлены потенциальные ошибки, способы минимизации таких ошибок и способы разрешения проблем, с которыми могут столкнуться участники исследования при использовании DHTs);
- использование цифровых технологий здравоохранения для сбора данных в целях определения конечных точек исследования (спонсор должен описать конечные точки, полученные по результатам анализа данных, собранных с помощью DHTs; при этом метод оценки данных, полученных от участника исследования, должен быть однозначно определён и описан);
- выявление рисков, связанных с использованием цифровых технологий здравоохранения в ходе проведения клинического исследования (спонсор должен оценить риски для участников исследования, связанные с использованием DHTs; при этом выделяется две ключевые группы рисков: риски причинения физического вреда из-за использования DHTs (например, возможность

получения ожога вследствие ношения медицинского браслета, считывающего определённые показатели) и риски, связанные с защитой персональных данных);

- управление рисками, связанными с использованием цифровых технологий здравоохранения при проведении клинических исследований (спонсор должен принимать меры для нивелирования соответствующих рисков, например, с помощью применения различных технологий защиты данных).

Проект руководства отмечает, что использование цифровых технологий здравоохранения даёт существенные преимущества, так как данные могут собираться в любое время (например, во время рутинной или спортивной деятельности, сна), в любом месте (например, дома, в школе, на улице). В зависимости от вида технологии, возможен удалённый сбор данных о состоянии пациентов, которые не могут вносить данные самостоятельно (например, новорожденные, лица с когнитивными нарушениями).

Кроме того, в США реализуется Инициатива по трансформации клинических исследований (англ. *Clinical Trials Transformation Initiative*; CTTI) — это государственно-частное партнёрство, основанное в 2007 году совместно Университетом Дьюка и FDA в целях совершенствования подходов к проведению клинических исследований. CTTI является площадкой для открытого диалога по вопросам повышения качества и эффективности клинических исследований, в котором принимают участие более 500 заинтересованных организаций (из которых порядка 80 являются участниками CTTI) [12].

В 2019 году рабочая группа CTTI по децентрализованным клиническим исследованиям опубликовала научную статью: «Правовые, нормативные и практические вопросы, которые следует учитывать при внедрении децентрализованных клинических исследований: рекомендации Инициативы по трансформации клинических исследований» (англ. *Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative*) [13]. В этой статье CTTI даёт рекомендации по ряду вопросов, среди которых:

- разработка протоколов исследования (частично децентрализованные / гибридные дизайны);
- использование телемедицинских и мобильных технологий (включая необходимость анализа локальных нормативных актов по вопросам телемедицины, которые приняты в разных штатах США и не гармонизированы между собой);
- организация передачи исследуемых лекарственных препаратов (включая необходимость анали-

за регуляторных режимов разных штатов США в отношении доставки незарегистрированных лекарственных препаратов непосредственно пациенту; вопросы подготовки исследуемого препарата к приёму (участнику исследования может доставляться готовая для приёма лекарственная форма или такая форма может требовать приготовления непосредственно на месте); вопросы стабильности препарата и его текущего профиля безопасности и др.);

- распределение ролей и ответственности (в случае использования децентрализованных элементов клиническое исследование должно соответствовать всем стандартам и требованиям, в том числе к распределению ролей и ответственности между спонсором, исследователем и привлекаемыми третьими лицами (такими как локальные медицинские специалисты в месте нахождения пациентов, мобильные медицинские бригады) для обеспечения безопасности пациентов и соблюдения их прав);
- организация мониторинга безопасности (процедуры дистанционного мониторинга безопасности должны быть надлежащим образом и всесторонне описаны, а сотрудники, проводящие исследования, и участники исследования должны быть проинформированы о специфике проведения децентрализованных клинических исследований и надлежащим образом обучены).

В конце статьи коллектив авторов СТТІ приходит среди прочего к выводу о том, что не все клинические исследования подходят для децентрализации. Там, где инфраструктура для текущего исследования уже создана, по мнению авторов, внесение изменений в протокол с целью внедрения удалённых или децентрализованных инструментов может быть адекватным дополнительным шагом. Тем не менее, авторы выделяют несколько факторов, которые влияют на оценку того, подходит ли планируемое исследование для внедрения децентрализованного дизайна или гибридного дизайна. В качестве одного из ключевых факторов авторы называют понимание профиля безопасности исследуемого препарата, и делают вывод о том, что децентрализованный дизайн может не подходить в случае исследования нового действующего вещества, профиль безопасности которого неизвестен. В то же время, децентрализованный дизайн может подойти для лекарственного препарата с хорошо изученным профилем безопасности, например, если в рамках исследования определяются новые показания для его применения. Также авторы статьи предлагают проанализировать вопрос о том, подходит ли целевая популяция исследования для применения децентрализованного дизайна. При этом должна быть

проведена оценка нескольких факторов: условия традиционного получения пациентами медицинской помощи; стабильность состояния пациентов с точки зрения участия в исследовании с децентрализованными элементами.

Таким образом, в США подходы к внедрению децентрализации в клинические исследования активно анализируются, развиваются и в ходе появления новых знаний и новых проектов внедряются в клиническую практику.

Что есть в праве Российской Федерации и Евразийского экономического союза?

Ни в нормативных актах Евразийского экономического союза, ни в нормативных актах РФ на сегодняшний день термин «децентрализованное клиническое исследование» не определён. Регулирование, аналогичное описанному с США и ЕС также не принято. Тем не менее, отдельные элементы децентрализации фактически внедряются в РФ в рамках действующего правового поля.

Так пандемия COVID-19 стала стимулом для более активного поиска возможностей внедрения механизмов удалённого взаимодействия пациентов и исследовательских центров, а также инструментов удалённого мониторинга состояния пациентов (таких как, например, дневники самонаблюдения).

Тем не менее, в действующем законодательстве РФ существует ряд барьеров для полноценного внедрения децентрализации в клиническую практику. К числу таких барьеров относятся, в частности:

- сложность процедуры получения электронного информированного согласия пациента на медицинское вмешательство;
- ограниченные возможности проведения телемедицинских консультаций, пробелы и серые зоны в регулировании телемедицины;
- жёсткие требования к защите персональных данных, которые могут не учитывать специфику задач по проведению клинических исследований с децентрализованными элементами;
- серые зоны, связанные с возможностью доставки исследуемого препарата на дом пациенту;
- ограничения, связанные с предусмотренным законодательством функционалом медицинской сестры, осуществляющей визиты на дом.

Ниже соответствующие вопросы будут более подробно проанализированы с регуляторной точки зрения. Однако каждая практическая ситуация будет требовать отдельного анализа на предмет выявления правовых рисков и возможностей.

Электронное информированное согласие пациента. Часть 7 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах ох-

раны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон № 323-ФЗ) допускает возможность получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство (далее — согласие), как в форме документа на бумажном носителе, так и в форме электронного документа. Однако, если согласие подписано в форме электронного документа, Закон № 323-ФЗ указывает, что гражданин, родитель или иной законный представитель пациента подписывает такой документ с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи или простой электронной подписи посредством применения единой системы идентификации и аутентификации. Также требуется усиленная квалифицированная электронная подпись медицинского работника.

Таким образом, Закон № 323-ФЗ устанавливает два жёстких условия:

- обязательное использование единой системы идентификации и аутентификации (в которой требуется соответствующая регистрация), что фактически исключает или сводит к минимуму возможности использования альтернативных информационных платформ для целей получения электронного согласия;
- использование усиленной квалифицированной цифровой подписи медицинского работника (в такой подписи используются криптографические средства защиты), для получения которой требуется соблюдение специальной процедуры, предусмотренной Федеральным законом от 6 апреля 2011 года № 63-ФЗ «Об электронной подписи» (что технически усложняет процесс).

Возможность отступления от обозначенных норм предусмотрена частью 7 статьи 20 Закона № 323-ФЗ для экспериментальных правовых режимов. Тем не менее, каких-либо исключений непосредственно для проведения клинических исследований не предусмотрено.

Телемедицинские консультации. Децентрализованный дизайн клинического исследования (в отличие от гибридного дизайна) подразумевает полностью удалённый формат взаимодействия с пациентом. Действующее законодательство РФ, в свою очередь, не даёт нужной для реализации подобного сценария гибкости. Так, пункт 51 Порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, утв. Приказом Минздрава России от 30 ноября 2017 года № 965н, указывает, что дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом, включая программу и порядок дистанционного наблюдения, по результатам очного приёма (осмотра, консультации) и установления диагноза

заболевания. Таким образом, использование формата, при котором пациент получает информацию о клиническом исследовании преимущественно через Интернет и в онлайн режиме присоединяется к такому исследованию, практически исключается.

Защита персональных данных. Вопросы обработки персональных данных регулируются Федеральным законом от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных» (далее — Закон о персональных данных). Персональными данными (далее — ПД) является любая информация, относящаяся к определённом или определяемому физическому лицу (субъекту персональных данных). При этом данные о состоянии здоровья отнесены к специальной категории персональных данных, обработка которых возможна только при наличии письменного согласия субъекта персональных данных (пункт 1 части 2 статьи 10 Закона о персональных данных). Под обработкой ПД понимается любое действие (операция) или совокупность действий (операций), совершаемых с использованием средств автоматизации или без использования таких средств с персональными данными, включая сбор, запись, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), извлечение, использование, передачу (распространение, предоставление, доступ), обезличивание, блокирование, удаление, уничтожение персональных данных (пункт 3 статьи 3 Закона о персональных данных).

Кроме того, в соответствии со статьей 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон № 323-ФЗ) сведения о факте обращения гражданина за оказанием медицинской помощи, состоянии его здоровья и диагнозе, иные сведения, полученные при его медицинском обследовании и лечении, составляют врачебную тайну. Разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, допускается только с письменного согласия гражданина или его законного представителя. Часть 3 статьи 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» допускает использование информации, составляющей врачебную тайну для проведения научных исследований, их опубликования в научных изданиях, использования в учебном процессе и в иных целях, если для этого получено письменное согласие гражданина или его законного представителя.

Закон № 323-ФЗ не устанавливает специальных требований к согласию на обработку информации, составляющей врачебную тайну. Согласно устоявшейся практике, соответствующее согласие оформляется как согласие на обработку ПД в соответствии с требованиями Закона о персональных

данных (см. пункт 1 части 1 статьи 6 и статью 9 Закона о персональных данных). На практике, однако, оформление соответствующих согласий, а также последующая обработка персональных данных вызывают множество правовых вопросов, на которые не всегда можно однозначно ответить, чтобы полностью исключить риски нарушения законодательства. Это дополнительно усложняет внедрение инструментов удалённого мониторинга за состоянием здоровья пациентов, а также передачу соответствующих данных по каналам связи.

Доставка препарата на дом (введение препарата пациенту на дому). Напрямую вопрос введения (применения) исследуемого лекарственного препарата пациентом на дому законодательно не решён. Возможность доставки лекарственных препаратов пациенту дистанционным способом ограничена положениями статьи 55 Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Кроме того, с правовой точки зрения статус лекарственного препарата, который ещё не зарегистрирован, как предмета гражданского оборота является спорным. Таким образом, для оценки данного вопроса необходимо обратиться к тем нормативным актам, которые регулируют процесс проведения клинических исследований и процедуры оказания медицинской помощи пациентам.

С позиций регулирования более-менее определённые положения утверждены Приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 года № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Согласно данному документу (см. пункты 29, 32, 50):

- организатор клинического исследования обеспечивает использование при проведении клинического исследования исследуемых лекарственных препаратов, произведённых в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики, имеющих соответствующие показатели качества и которые в соответствующих случаях закодированы и маркированы в целях обеспечения маскировки;
- организатор клинического исследования обеспечивает поступление в медицинскую организацию, в которой проводится клиническое исследование, исследуемого лекарственного препарата;
- поступление исследуемого лекарственного препарата в медицинские организации, его возврат, уничтожение исследуемого лекарственного препарата подробно и в срок документируется организатором клинического исследования;
- исследователь должен обеспечить применение участниками клинического исследования исследуемых лекарственных препаратов в соответствии с протоколом.

данных (см. пункт 1 части 1 статьи 6 и статью 9 Закона о персональных данных). На практике, однако, оформление соответствующих согласий, а также последующая обработка персональных данных вызывают множество правовых вопросов, на которые не всегда можно однозначно ответить, чтобы полностью исключить риски нарушения законодательства. Это дополнительно усложняет внедрение инструментов удалённого мониторинга за состоянием здоровья пациентов, а также передачу соответствующих данных по каналам связи.

Несмотря на то, что на уровне национального регулирования запрета на передачу исследуемого препарата пациенту не установлено, при буквальном толковании обозначенных норм, исследуемый препарат должен передаваться пациенту медицинской организацией, а исследователь должен контролировать применение препарата согласно протоколу исследования.

При этом согласно нормам, утверждённым Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», передачу лекарственных препаратов для исследований из одного места проведения исследований в другое следует проводить только в исключительных случаях. Порядок такой передачи должен быть установлен стандартной операционной процедурой (см. пункт 47). Таким образом, на уровне законодательства ЕАЭС запрета на передачу исследуемого препарата пациенту также не установлено. Однако подобные случаи относятся к исключениям, а сама передача препарата должна отслеживаться и контролироваться.

В то же время, каждую ситуацию необходимо рассматривать индивидуально, так как обобщённые рекомендации в подобных случаях не применимы.

Визит на дом медсестры или врача. Статья 32 Закона № 323-ФЗ устанавливает, что медицинская помощь может оказываться в следующих условиях:

- вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации);
- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника;
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Таким образом, закон прямо разрешает медицинским работникам посещать пациента на дому в рамках оказания медицинской помощи. Однако при этом, комплексный анализ положений Приказа Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 года

№ 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», а также Приказа Минтруда России от 31 июля 2020 года № 475н «Об утверждении профессионального стандарта «Медицинская сестра/медицинский брат» показывает, что функционал врача и медицинской сестры разграничен. При этом медицинская сестра не вправе осуществлять те действия, которые отнесены к компетенции (должностным обязанностям) врача. Таким образом, порядок взаимодействия медицинских работников и пациентов на дому требует специального анализа в зависимости от того, какой лекарственный препарат проходит исследование, в рамках лечения какой нозологии и т. д.

Кроме того, для ряда нозологий может быть установлена возможность применения препарата (как минимум первого введения) только в условиях стационара. Таким образом, децентрализованный дизайн может быть использован только для тех препаратов, которые не требуют специальных условий введения (условий стационара, близости к отделению реанимации). Например, по аналогии «Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (утв. Минздравом России), согласно которым, условия, необходимые для начала терапии в домашних условиях: (1) удовлетворительные санитарные условия проживания семьи; (2) способность пациента или его родственников к обучению правилам ухода за катетером/порт системой, прохождение обучения практическим навыкам; (3) комплаентность семьи по выполнению рекомендации врача за предыдущий период наблюдения; (4) предварительный осмотр специалистом по муковисцидозу в условиях медицинского учреждения, первое введение антибактериального препарата/препаратов в ЛПУ (стационар одного дня, дневной стационар), оценка переносимости терапии, за исключением случаев, когда уже имеется опыт применения конкретного лекарственного препарата; (5) подписание информированного согласия пациентом/законными представителями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов в связи с данной работой.

Участие автора. Семина С. В. — поиск и анализ литературных данных, написание текста; Борзова М. А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Заключение

В связи с введением в отношении РФ ограничительных мер экономического характера возникли логистические барьеры, препятствующие, в том числе, организации и проведению клинических исследований на территории России. Таким образом, у децентрализации как инструмента проведения клинического исследования сегодня появились дополнительные преимущества.

Например, применение децентрализованных элементов или проведение полностью децентрализованного клинического исследования может создать:

- возможности для российских пациентов принимать участие в децентрализованных клинических исследованиях, организованных спонсорами в других странах ЕАЭС (но с использованием необходимой инфраструктуры, медицинского персонала, лабораторий на территории России);
- возможности набирать пациентов из других стран ЕАЭС, если в РФ проводятся исследования собственных инновационных препаратов (с использованием необходимой инфраструктуры, медицинского персонала, лабораторий на территории других стран).

В этом случае с правовой точки зрения требуется создание общего правового поля на уровне наднационального регулирования ЕАЭС, чтобы заложить основу для такого взаимодействия стран-участниц при проведении децентрализованных клинических исследований. Также подобное взаимодействие может осуществляться в рамках международных двусторонних договоров между странами-участницами ЕАЭС, в том числе, заключённых на межправительственном или межведомственном уровне.

Кроме того, с учётом того, что территория РФ включает 85 субъектов, возможность проведения децентрализованных (гибридных) клинических исследований может дать дополнительные возможности для пациентов, которые находятся на значительном удалении от медицинских организаций.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of author. Semina SV — analysis of literary data, writing the text; Borzova MA — writing the text, editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Борзова Мария Анатольевна — советник, Адвокатское бюро «Трубор», Россия, Москва

Автор, ответственный за переписку

e-mail: maria.borzova@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

РИНЦ AuthorID: 1203157

Семина Софья Вадимовна — помощник адвоката, Адвокатское бюро «Трубор», Россия, Москва

e-mail: sofyasemina18@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Borzova Maria A. — counsel, «Trubor» Law Firm, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: maria.borzova@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

RSCI AuthorID: 1203157

Semina Sofia V. — paralegal, «Trubor» Law Firm, Moscow, Russian Federation

e-mail: sofyasemina18@gmail.com

Литература/References

1. European Commission's Pharmaceutical Strategy for Europe. Доступно по адресу: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy-report_en_0.pdf.
2. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic Доступно по адресу: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf.
3. European Medicines Agencies Network Strategy to 2025. Доступно по адресу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf.
4. Design Concept for a Confirmatory Basket Trial. Доступно по адресу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-5-design-concept-confirmatory-basket-trial-robert-beckman_en.pdf.
5. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU). Доступно по адресу: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>.
6. Accelerating Clinical Trials Workplan. Доступно по адресу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf.
7. Recommendation paper on decentralized elements in clinical trials. Доступно по адресу: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en.
8. Facilitating Decentralised Clinical Trials in the EU. Доступно по адресу: См. <https://www.ema.europa.eu/en/news/facilitating-decentralised-clinical-trials-eu>.
9. Opportunities and Challenges for Decentralized Clinical Trials: European Regulators' Perspective. Доступно по адресу: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.2628>.
10. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards: Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/media/136238/download>.
11. Draft Guidance. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations: Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/media/155022/download>.
12. Clinical Trials Transformation Initiative. Официальный сайт в сети «Интернет»: https://ctti-clinicaltrials.org/who_we_are/.
13. Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative. Доступно по адресу: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-019-00006-4>.

myRWD

Исследования потребления лекарственных средств на индивидуальном уровне, как основная концепция фармакоэпидемиологии

Мухина С. М. , Баранова М. И. , Гомон Ю. М. 

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Фармакоэпидемиологические исследования необходимы для совершенствования системы рационального использования лекарственных средств, а также выявления наиболее проблемных областей. Подобные исследования позволяют оценить не только количественные показатели потребления, но и такие показатели как приверженность пациентов терапии, частоту случаев полипрагмазии и злоупотребления лекарственными средствами.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология; полипрагмазия; исследования потребления лекарств; приверженность терапии

Для цитирования:

Мухина С. М., Баранова М. И., Гомон Ю. М. Исследования потребления лекарственных средств на индивидуальном уровне, как основная концепция фармакоэпидемиологии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):21–30. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-33>

Поступила: 24 марта 2023 г. **Принята:** 30 марта 2023 г. **Опубликована:** 30 августа 2023 г.

Drug utilization research at the individual level as the main concept of pharmacoepidemiology

Mukhina S. M. , Baranova M. I. , Gomon Yu. M. 

I.P. Pavlov SPbSMOMOH, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Pharmacoepidemiological studies are necessary to improve the system of rational use of drugs and to identify the most problematic areas. Such studies make it possible to evaluate not only quantitative indicators of consumption but also indicators such as patient adherence, frequency of cases of polypharmacy, and drug abuse.

Keywords: pharmacoepidemiology; polypharmacy; drug utilization research; adherence

For citations:

Mukhina SM, Baranova MI, Gomon YuM. Drug utilization research at the individual level as the main concept of pharmacoepidemiology. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):21–30. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-33>

Received: March 24, 2023. **Accepted:** March 30, 2023. **Published:** August 30, 2023.

Введение

Фармакоэпидемиология — это дисциплина фармакологии, которая использует принципы эпидемиологии с целью пострегистрационной оценки лекарственных средств, включающей описание использования лекарственных средств, а также оценки рисков и преимуществ использования лекарственных средств в реальной клинической практике [1, 2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет потребление лекарственных препаратов (*англ.* drug utilization) как «маркетинг, распространение, назначение и использование лекарственных

средств в медицинском, социальном и экономическом аспектах». Фармакоэпидемиологические исследования изучают количественные и качественные характеристики пролеченных пациентов, учитывают национальные или региональные различия в потребление лекарственных средств, факторы, определяющие показания к назначению, а также случаи назначения лекарств вне утвержденных показаний (*англ.* off-label). Такие исследования демонстрируют, что назначение и потребление лекарственных средств зависят от множества факторов, одни из которых являются рациональными (выте-

кающими из выводов клинических исследований), а другие — иррациональными (связанными с социальными, экономическими и образовательными факторами). Важность последних в повседневной практике неуклонно возрастает [2, 3].

Основная цель исследований потребления лекарственных средств — определить, является ли лекарственная терапия рациональной [3].

Источниками данных об использовании лекарств могут быть сведения об оптовых закупках лекарственных препаратов или аптечных продажах, листы назначений в электронных медицинских картах пациентов, а также информация от поставщиков медицинских услуг и плательщиков, например, национальных служб здравоохранения, страховых компаний или агентств по возмещению расходов. Данные могут быть либо агрегированы, либо собраны на индивидуальном уровне.

Используя данные о назначении или отпуске лекарств на индивидуальном уровне, можно описать основные показатели использования лекарственных средств, такие как, частота первичных назначений и распространённость использования лекарственного средства, а также более сложные показатели, такие как приверженность пациентов лечению, риски полипрагмазии, неправильное использование препаратов или неравномерное распределение общего объёма назначенных или выданных лекарств среди тех, кто их использует. Наконец, данные о назначении или отпуске лекарств на индивидуальном уровне могут использоваться для оценки различий в употреблении лекарств между группами населения или для расчёта показателей качества назначения (*англ.* prescribing quality indicators; PQI) для оценки частоты их надлежащего потребления [4, 5].

Стационарные листы назначений с заданными и введёнными дозами, позволяют идентифицировать начало медикаментозного лечения, изменение доз и прекращение лечения. Тем не менее, исследования использования лекарств обычно основаны на данных об отпуске, предоставляемых аптеками. Это приводит к нескольким методологическим сложностям: фактическое начало лекарственной терапии может быть отложено; лекарственное средство может быть выкуплено по рецепту, но не использовано пациентом; изменения дозы могут происходить без новых рецептов или нового отпуска препарата аптекой; создание избыточных объёмов лекарственных средств вместе с несоблюдением доз и кратности применения могут изменить реально существующий терапевтический период; наконец, прекращение лечения часто происходит раньше предполагаемой даты его окончания [5].

Основные эпидемиологические показатели потребления лекарственных средств включают показатели частоты первичных назначений и рас-

пространённости употребления лекарственных средств.

Частота первичных назначений

Частота первичных назначений в фармакоэпидемиологии — это показатель, рассчитываемый как число новых потребителей лекарственного средства за определённый период времени, разделённый на сумму человеко-времени в группе риска за тот же период. Человеко-время отражает сумму индивидуального времени наблюдения, например, 1000 человек под наблюдением в течение 1 года и 500 человек под наблюдением в течение 2-х лет соответствуют 1000 человеко-лет. Результатом проведённых расчётов может стать показатель частоты первичных назначений «50 новых потребителей лекарственного средства на 10000 человеко-лет». Определение случаев «нового использования» может различаться в разных исследованиях в зависимости от того, насколько длинные временные ряды доступны [4].

Другим расчётным показателем частоты первичных назначений является совокупный риск назначения лекарственного средства, оцениваемый как доля новых потребителей, разделённая на численность населения, не получавшего лечения, в начале периода наблюдения. Примером результата таких расчётов может стать оценка 12 % риска начала приёма сердечно-сосудистых препаратов в течение 1 года среди лиц пожилого и старческого возраста. Необходимо отметить, что согласно данному определению частоты первичных назначений, знаменатель должен быть ограничен населением, подвергающимся фактическому риску назначения рассматриваемых лекарственных средств [5].

Первичное назначение лекарственного средства пациенту представляет особый интерес, поскольку оно является прямым следствием диагностического процесса и выбранной лечебной тактики. Дальнейшее изменение дозировок, отмена лекарственной терапии может предоставить дополнительную информацию, которая даёт представление о реальной практике использования лекарственных средств [5].

Промежуток времени, в течение которого лекарственное средство могло не отпускаться, называется периодом элиминации или периодом вымывания. Его используют для разграничения нового случая потребления лекарственного препарата и периода, представляющего собой продолжение лечения [4]. Чаще всего выбранная продолжительность периода составляет 1 год (365 дней). При этом он может различаться для лекарственных средств для хронического применения и курсового применения (например, анальгетики или антибиотики). Таким образом, период вымывания варьирует в зависимости от типа изучаемых лекарственных средств [5].

Поскольку трудно определить подходящую продолжительность периода элиминации, даже при хорошем клиническом понимании конкретных условий, в качестве аналитического подхода к оценке продолжительности дозирования было предложено параметрическое распределение времени ожидания. Оно даёт оценку продолжительности дозирования, определённой как время, в течение которого определённый процент всех пользователей, находящихся в процессе лечения, вернётся, чтобы получить своё следующее назначение. Кроме того, метод даёт оценку доли новых случаев медикаментозного лечения в течение периода наблюдения, хотя он не проводит различия между первым использованием и повторным лечением. Основным преимуществом использования для оценки продолжительности дозирования и продолжительности периода элиминации для выявления новых случаев медикаментозного лечения является то, что его оценка основана на фактической модели использования лекарственных средств населением [5].

Распространённость применения лекарственных средств

Показатель распространённости применения лекарственных средств используют для приблизительной оценки частоты их назначения (недостаточного или чрезмерного), а также оценки размеров популяции, подверженной риску, в случае выявления проблем с безопасностью их использования. Существует два широко используемых показателя распространённости: точечная распространённость и распространённость за период [4].

Точечная распространённость описывает долю населения, принимающего лекарственное средство в определённый момент времени.

Распространённость за период чаще используется в исследованиях потребления лекарств (*англ.* drug utilization research) и описывает долю населения, принимающую лекарственные средства в какой-то момент в течение определённого периода, обычно в течение года. Таким образом, в числитель входят как новые, так и постоянные потребители лекарственных средств, а в знаменателе используется общая численность населения. Так как показатель распространённости за период оценивает количество потребителей лекарств за определённый период времени, то в зависимости от длительности этого периода и длительности приёма препарата, оценки распространённости за период будут выше, чем количество потребителей лекарств в конкретный день [4]. Так на примере антибактериальных препаратов понятно, что поскольку они используются в течение короткого периода времени, количество потребителей в конкретный день будет заметно меньше, чем количество потребителей,

подсчитанное в течение всего года. Таким образом, для лекарств, используемых краткосрочно, подсчёт количества выписанных рецептов за определённый период времени может более точно отразить реальное потребление лекарственного средства, чем распространённость за период [4].

Приверженность лечению

Оценка приверженности терапии имеет решающее значение для определения безопасности и эффективности лекарственных средств вне условий клинических исследований [6].

Приверженность терапии (*англ.* adherence; также называемая комплаентность) — это измеренная степень соответствия поведения пациента предписаниям врача. Управление приверженностью представляет собой процесс, целью которого является достижение наилучшей практики использования пациентами назначенных лекарств для достижения максимальной пользы и сведения к минимуму рисков причинения вреда [7].

Приверженность состоит из трёх компонентов (см. рис. 1):

1. инициирование;
2. реализация;
3. прекращение.

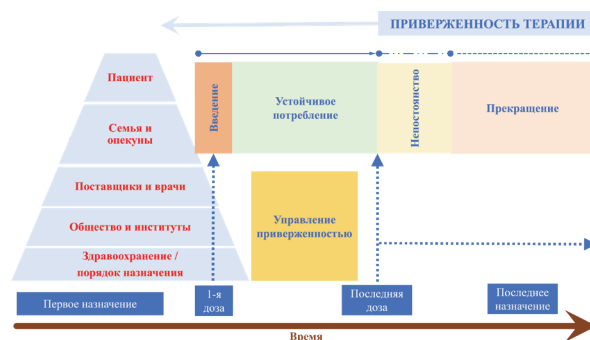


Рис. 1. Измерение приверженности терапии

Процесс начинается с приёма пациентов первой дозы назначенного лекарственного средства. Процесс продолжается в соответствии с режимом дозирования, а приверженность определяется как степень, в которой фактическое дозирование препарата соотносится с предписанным.

Таким образом, низкая приверженность терапии может быть обусловлена следующими ситуациями или их комбинациями:

- позднее или не начатое лечение;
- неоптимальный режим дозирования;
- раннее прекращение приёма лекарственного средства.

Оценка приверженности лечению ограничивается лекарственными средствами для длительного

применения, так как их применение на длительном промежутке времени требуют неоднократного выписывания рецептов. Следует отметить, что инициация и реализация взаимосвязаны, поскольку пациент может быть регулярно обращаться за рецептами, но не соблюдать дозировку или кратность приёма выписанного лекарственного средства [6].

Измерение персистенции лечения

Персистенция — это промежуток времени между началом приёма и последней дозой, который непосредственно предшествует прекращению приёма [7].

Существует несколько подходов к оценке продолжительности назначения. Один подход заключается в том, чтобы основывать оценку на количестве выданных доз или количестве выданных установленных дневных доз (*англ.* defined daily dose; DDD), предполагая, что предписанная суточная доза соответствует клинически рекомендуемой минимальной дозе.

DDD — это установленная суточная доза лекарственного средства (ЛС) для взрослых, ориентировочно приближённая к средней поддерживающей дозе при использовании ЛС по его основному показанию у взрослых [3]. DDD — ценный инструмент для описания совокупного потребления лекарственных средств, когда данные об их потреблении на индивидуальном уровне отсутствуют, поскольку по количеству проданных DDDs может оценить количество реальных потребителей. В зависимости от того, насколько хорошо DDDs коррелирует с клинической рекомендуемой дозой, при оценке продолжительности назначения может быть предпочтительнее учёт количества доз, а не DDDs. Особенно это касается использования лекарственных средств у детей, пациентов пожилого и старческого возраста, отделений реанимации и интенсивной терапии, т. е. тогда, когда рекомендуется снижение дозы [4].

Вторым подходом является применение статистических методов, которые также могут быть использованы для оценки продолжительности назначения.

Использование метода восполнения пробела

Метод восполнения пробела (*англ.* the refill gap method) измеряет приверженность на основе промежутков между получениями данными о назначении лекарственного средства и является одним из наиболее распространённых показателей постоянства лечения при использовании данных о выдаче лекарств на индивидуальном уровне. Пациент считается непостоянным, если промежуток между повторными отпусками препарата превышает предоставленные дни плюс допустимый люфт. «Льготный период» добавлен, чтобы позволить получить

лекарство с опозданием в случае применения в неоптимальной дозе или накопления запасов. Люфт может быть установлен в абсолютных единицах, например, на 90 дней, или в относительных, например, на 20% от срока действия рецепта, но в идеале он должен основываться на клиническом или фармакологическом обосновании [4].

Пациенты должны быть исключены из анализа, если невозможно оценить регулярность отпуска им лекарственных средств, например, в случае смерти пациента, переезда, длительной госпитализации. Важно отметить, что метод восполнения пробела очень чувствителен к предположениям о длительности назначения и продолжительности выбранного льготного периода. Согласно определению, длительный льготный период допускает более высокую степень неоптимального внедрения и нерегулярной повторной выдачи препарата и, следовательно, даёт низкую оценку доли непостоянных пациентов. Поэтому, чтобы гарантировать надёжность оценок постоянства, рекомендуется проводить множественный анализ чувствительности с различной продолжительностью льготного периода [4].

Приверженность, оценённая с помощью метода заполнения промежутка часто демонстрируется с использованием кривой выживаемости Каплана-Мейера, где по оси Y показана доля комплаентных пациентов, а по оси X — время наблюдения. Такая кривая могла бы, например, информировать о том, что 60% пациентов через 180 дней наблюдения всё ещё получают терапию [4].

Метод «годовой модели»

Метод «годовой модели» (*англ.* the anniversary model) один из самых простых способов измерения продолжительности лечения, поскольку не учитывается продолжительность одного назначения. Цель состоит в том, чтобы определить приверженность лечения через 1 год после его начала. В данной модели пациент считается приверженным терапии, если имело место обращение за повторным рецептом в течение 1 года после даты первого назначения [4]. Как и при применении метода «восполнения пробела», здесь также целесообразно добавление льготного периода. Этот метод имеет ограничения, например, он не чувствителен к периодам отмены, которые происходят до истечения года от начала лечения [8].

Модель последовательности пополнения

Модель последовательности пополнения (*англ.* the refill-sequence model) позволяет провести количественную оценку длительности периода приёма лекарства. Такая модель рассчитывает время между датой первого назначения и моментом, когда возникает слишком большой разрыв между отпусками лекарственного средства. Таким образом, если па-

циент не обратился за повторным рецептом в течение заранее определённого количества дней, считается, что пациент прекратил терапию и после этого считается некомплаентным [6].

Метод оценки доли охваченных пациентов

Метод оценки доли охваченных пациентов (англ. proportion of patients covered; PPC) оценивает долю пациентов, получающих лечение в конкретный день с момента начала лечения. Если пациент больше не получает лечение в анализируемый день, этот пациент исключается из числителя PPC. Однако пациент снова вносится в числитель при повторном выписывании рецепта, что является важным отличием от кривой выживаемости Каплана-Мейера [4]. Таким образом, метод PPC не исключает пациентов с низкой приверженностью лечению. Пациенты с низким уровнем приверженности будут иметь более длительные интервалы между назначениями [10]. Пациентов необходимо исключить как из числителя, так и из знаменателя, если невозможно оценить отпуск им лекарственных средств, например, в связи со смертью или миграцией [4]. Сочетание метода PPC с анализом выживаемости может предоставить информацию как о продолжительности терапии, так и о степени приверженности [9].

Оценка режима дозирования

Расчёт режима дозирования основан на гипотезе о назначенной суточной дозе. Существуют различные способы описания осуществления режимов дозирования. Ниже представлены два наиболее распространённых метода, основанных на данных об отпуске лекарственных средств.

Показатель доли дней, охваченных лечением

Доля дней, охваченных лечением (англ. proportion of days covered; PDC) рассчитывается как доля дней, в течение которых пациент имел доступный запас лекарственных препаратов [8]. PDC можно, например, рассчитать за фиксированный интервал в 365 дней или 6 месяцев. Так, гипотетический пациент получает лекарства в течение 180 дней в течение 365 дней, что даёт однолетний PDC 49% (180/365 дней) и 6-месячный PDC 50% (90/180 дней) [4]. В большинстве случаев PDC не может превышать 100%; исключения могут быть сделаны в ситуациях, когда важно зафиксировать потенциальное чрезмерное потребление или злоупотребление лекарственными средствами [8]. PDC можно использовать, как непрерывную меру путём расчёта PDC для каждого пациента и суммирования среднего PDC в популяции. PDC часто сводится к категориальному показателю, основанному на определённом пороге, например, 80%, определя-

ющему, имеет ли пациент субоптимальное потребление или нет. Этот порог, а также продолжительность периода, в течение которого рассчитывается PDC, должны быть обоснованы как с клинической, так и с фармакологической точек зрения [4].

Коэффициент владения лекарством

Коэффициент владения лекарством (англ. medication possession ratio; MPR) суммирует количество доступного пациенту лекарства в течение определённого периода, делённое на количество дней в этом периоде. Обычно MPR учитывает избыточное снабжение лекарствами, когда рецепты перекрываются из-за раннего пополнения запасов, и поэтому он может превышать 100%, что является основным отличием от PDC [4].

Сочетание различных методов оценки приверженности

Как упоминалось выше, при оценке приверженности уместно сочетать методы оценки персистенции и соблюдения режима дозирования. Например, метод восполнения пробела отражает только один аспект приверженности, в то время как использование только показателей PDC и MPR не даёт информации о времени прекращения лечения. Показатели приверженности можно комбинировать, выявляя пациентов, которые продолжают лечение в течение заданного периода времени, а затем рассчитывая выполнение в течение этого периода с помощью PDC или MPR [4].

Оценка потребления лекарственных средств в случаях поликомпонентной терапии

Данные о выдаче лекарств на индивидуальном уровне могут быть полезны для оценки одновременного использования различных лекарственных средств. Такие исследования оценивают частоту случаев полипрагмазии, а также случаи возможных межлекарственных взаимодействий (англ. drug-drug interactions; DDI). Однако часто бывает трудно отличить комбинированное использование от замены схемы лечения [4].

Самый простой метод оценки потребления при одновременном использовании нескольких лекарственных средств — подсчёт выданных доз в заранее определённом окне наблюдения (см. рис. 2.1).

Более точный подход к выявлению сочетанного применения препаратов заключается в оценке степени совпадения назначений разных лекарственных средств. Одновременное употребление лекарственных препаратов оценивается на основе определённой даты (см. рис. 2.2). Даты выдачи рецептов на лекарства А и В сопоставляются с их периодами перекрытия. Степень перекрытия оценивают с ис-

пользованием тех же методов, которые описаны в разделе «Приверженность» [4].



Рис. 2.1. Подсчёт выданных лекарств в заранее определённом окне наблюдения

Примечание: Rx (1, 2, 3, 4) — рецепты.

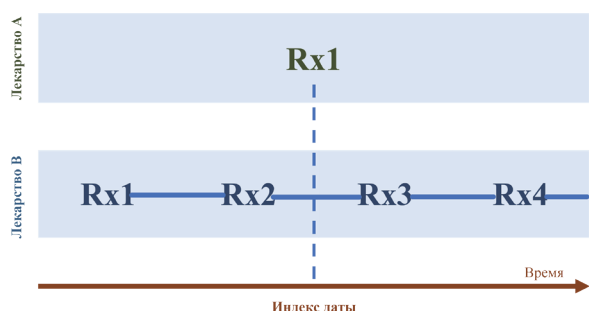


Рис. 2.2. Подсчёт выданных лекарств в определённую дату

Примечание: Rx (1, 2, 3, 4) — рецепты.

Идентификация случаев межлекарственных взаимодействий

Межлекарственные взаимодействия могут возникать, когда два или более лекарственных средства вводятся пациенту одновременно. Оно реализуется посредством изменения активности одного лекарственного средства другим как фармакокинетически (ФК), так и фармакодинамически (ФД). Поскольку клинически случаи DDI может быть трудно оценить, используют термин «потенциальные DDI». Потенциальные DDI можно оценить с помощью данных об отпуске лекарств на индивидуальном уровне с применением методов, описанных выше. Однако ни один из методов не может быть абсолютно точным. Одни методы могут ошибочно классифицировать переключения с терапии на терапию как случаи комбинирования лекарственных средств, другие — не выявлять короткие курсы терапии и дополнительную терапию [4].

Идентификация случаев замены лекарственных средств

Оценка случаев смены терапии требует анализа схемы отпуска лекарств с использованием тех же методов, которые описаны выше в разделе «Приверженность». Первым шагом обычно являет-

ся применение периода вымывания без каких-либо выданных лекарственных средств для идентификации новых потребителей. Далее следует собственно анализ выданных лекарственных препаратов. В зависимости от цели исследования возможна оценка переключения с оригинального препарата на дженерик или между двумя разными лекарственными средствами, которые используются по одному и тому же показанию. Количество замен лекарственного средства может быть выражено в процентах от общего количества последовательных назначений или в виде доли всех пациентов, у которых была проведена замена. Исследования замены лекарств с течением времени могут оценивать как количество различных отпускаемых лекарственных средств, так и последовательный порядок отпускаемых лекарств во времени. Возьмём, к примеру, пациента, которому в течение одного года выписывают два альтернативных препарата-дженерика (препараты А и В) следующим последовательным образом: AAABBB по сравнению с ABBAAB. В первом случае будет один переход, во втором — три, но в обоих случаях пациент подвергался воздействию двух дженериков [4].

Выявление случаев полипрагмазии

Полипрагмазия чаще всего определяется как одновременный приём пяти или более лекарственных средств. Полипрагмазия может вызвать риски для здоровья, такие как нежелательные реакции, врачебные ошибки и несоблюдение режима лечения, а также может привести к не нужным расходам. Наиболее часто для выявления случаев полипрагмазии оценивают количество выписанных пациенту рецептов. Однако базы данных не содержат информации о предписанных суточных дозах или продолжительности лечения. В качестве альтернативного показателя можно использовать количество лекарственных средств, приобретённых в течение ограниченного периода времени, например, квартала [11]. Метод пополнения — пример оценки случаев полипрагмазии, который учитывает время лечения и способен различать случаи переключения с одного лекарственного средства на другое от сочетанного применения. Он определяет полипрагмазию, как любой сценарий, при котором целевые лекарственные средства повторно отпускаются в течение их совместного применения (см. рис. 3), т. е. дата отпуска препарата В приходится на период применения препарата А, дата отпуска препарата А приходится на период приёма препарата В и следующая дата отпуска препарата В также происходит во время периода приёма препарата А. Чтобы соответствовать этому определению, пациент должен иметь как минимум два рецепта на препарат А и два рецепта на препарат В. Этот метод схемы пополне-

ния был разработан на основе предположения, что после смены терапии не будет повторных назначений второго препарата. Таким образом, исключаются пациенты, у которых совпадение назначений ошибочно указывает на одновременное использование, смену терапии (перекрытие внутри класса) или прекращение и начало приёма двух несвязанных препаратов (перекрытие между классами). Однако, в большинстве исследований, в качестве меры полипрагмазии используется общее количество отдельно применяемых лекарственных средств [4].

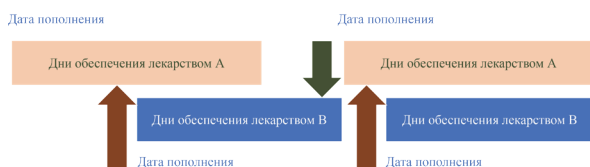


Рис. 3. Метод пополнения для выявления полипрагмазии

Злоупотребление лекарственными средствами

Маркеры неправильного употребления или злоупотребления лекарственными средствами были разработаны для определения группы пациентов, в которых риски таких событий выше, чем в общей популяции [6].

Для оценки злоупотреблений лекарственными средствами изучают:

1. количество лиц, выписывающих рецепты;
2. количество аптек;
3. объём выданных лекарственных средств;
4. перекрывающиеся рецепты/досрочное пополнение запасов [4].

Одним из индикаторов является количество посещений нескольких врачей, выписывающих рецепты (*англ.* doctor-shopping quantity; DSQ) [6].

Период назначения определяется для каждой пары врач/пациент, как период между первым и последним визитом. Этот период не обязательно должен быть непрерывным и может быть прерван (например, пациент может проконсультироваться с другим врачом, если постоянный врач находится в отпуске). Таким образом, когда интервал между двумя последовательными назначениями превышает заданный порог для пары врач/пациент, а период назначения прерывается. При методе «DSQ» определённая доля лекарств, полученная путём перекрывания рецептов от разных врачей, считается законной с медицинской точки зрения. Например, если 3 периода назначения (рецепт от 3 разных врачей одному и тому же пациенту) перекрываются, предполагается, что одна треть от общего количества разрешена с медицинской точки зрения [9].

Показатель, оценивающий повторные посещения врача с целью выписывания дополнительных

рецептов (*англ.* doctor-shopping indicator; DSI), рассчитывается путём деления DSQ на общее выданное количество. Сигнал о злоупотреблении считается значимым, когда DSI превышает 1%. Ниже этого значения считается, что нет явного признака злоупотребления. Порог в 1% является эмпирическим: он получен из различных опубликованных исследований, а также из национальных опросов среди пациентов наркологических центров [6]. В отношении походов к врачу важно отметить, что это сложное многофакторное явление, которое отражает широкий спектр вариантов поведения пациентов. Обоснование пациентом чрезмерного использования лекарств через посещение врача может варьировать от факторов, связанных с врачом, до факторов, связанных с пациентом [4].

Выявление асимметрии в потреблении лекарственных средств

Обратная кривая Лоренца может быть использована для отображения распределения употребления лекарственных средств среди населения. Она может выявить наличие асимметричного распределения объёма лекарственных средств. Ось абсцисс представляет процентиль населения, принимающего лекарство, а ось Y — процентиль общего объёма лекарственного средства (см. рис. 4). Перекош в объёме потребления лекарственных средств наблюдается тогда, когда кривая перемещается в левый верхний угол, демонстрируя, что значительная доля объёмов лекарственного средства используется ограниченной группой населения [4].

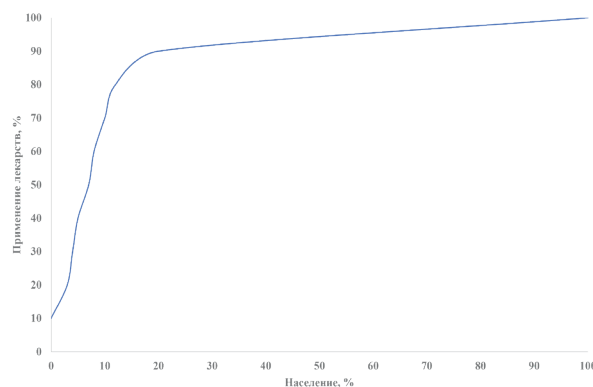


Рис. 4. Обратная кривая Лоренца

Примечательно, что асимметрия в потреблении лекарств может наблюдаться по разным причинам, например, когда злоупотребление лекарствами приводит к интенсивным и спорадическим потребителям (например, опиоидов) или, когда препараты используются в разных дозировках и /или в разной продолжительности с разными показаниями (например, стероиды).

Оценка качества применения лекарственных средств

Данные об отпуске лекарств на индивидуальном уровне можно использовать для изучения качества использования лекарств.

Индикаторы качества потребления (англ. prescribing quality indicators; PQI) можно разделить на ориентированные на лекарственные средства, заболевание или пациента. Первая группа сосредоточена на лекарствах и не имеет информации о диагнозах или состояниях, для которых они были назначены. Такие индикаторы можно использовать для выявления случаев дублирования лекарственных средств, полипрагмазии, DDI и оценки приверженности лечению. Для оценки PQI, ориентированных на заболевание, необходимы данные не только о назначаемых лекарственных средствах, но и показаниям для назначения. Например, связывая данные о выдаче лекарств на индивидуальном уровне с диагнозом фибрилляции предсердий (ФП), PQI, ориентированный на заболевание, будет представлять собой долю пациентов с ФП, получающих антикоагулянты. PQI, ориентированные на пациента, содержат более подробные клинические данные о характеристиках пациента для оценки надлежащего использования у отдельных пациентов. Примером PQI, ориентированного на пациента, является доля пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 18 до 80 лет с хроническим заболеванием почек на стадии 4–5, которым назначают гипотензивную терапию [4].

Анализ изменений в потреблении лекарств является важным инструментом повышения качества их использования. Некоторые различия присутствуют при сравнении популяций, учитывая, что пациенты различаются и должны лечиться индивидуально. Другие вариации могут указывать на отсутствие клинического консенсуса или неоптимальную реализацию установленного консенсуса. Сравнительный анализ потребления лекарств может быть проведён либо с упором на пролеченные группы

населения, либо на отдельных врачей, выдающих рецепты. Популяционные сравнения могут проводиться на разных иерархических уровнях от межнациональных до местных исследований в небольших регионах или районах. Во всех этих исследованиях можно использовать данные об отпуске лекарств на индивидуальном уровне, либо анализируя их с помощью эпидемиологических показателей, таких как распространённость назначений или частота первичных назначений, а также других показателей [4].

Заключение

Данные о назначении лекарственных препаратов на индивидуальном уровне являются полезным источником информации для фармакоэпидемиологических исследований, поскольку они позволяют исследователям оценить реальную клиническую практику использования лекарственных средств, а также выявить области, требующие дальнейшего изучения и оптимизации.

Проблемы потребления лекарственных средств могут отражаться в:

- изменении частоты первичных назначений или распространённости лекарственных средств по сравнению с годовым потреблением;
- низком уровне приверженности лечению;
- необоснованном комбинированном назначении или замене лекарственных средств;
- злоупотреблении лекарствами;
- недостаточной эффективности назначения лекарственных средств.

Описанные методы, могут помочь определить, как эффективно пациенты следуют предписанным схемам лечения, оценить риски и преимущества отдельных лекарственных средств. Однако, для достижения наибольшей точности и надёжности результатов, необходимо учитывать возможные ограничения и искажения данных, а также контекст конкретной ситуации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие автора. Мухина С. М., Баранова М.И. — написание текста, редактирование, оформление статьи; Гомон Ю.М. — написание текста, редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухина Софья Михайловна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Баранова Марина Ивановна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

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

РИНЦ AuthorID: 782722

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: gomonmd@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

РИНЦ AuthorID: 835831

Литература/References

1. Moore N, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;260:433-451. doi: 10.1007/164_2019_318. PMID: 31768750.
2. Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, Sommet A. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie.* 2019 Apr;74(2):169-174. doi: 10.1016/j.therap.2018.08.001. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30389102.
3. Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. © World Health Organization 2003. <https://www.who.int/publications/i/item/8280820396>
4. Rasmussen L, Wettermark B, Steinke D, Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology:

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of author. Mukhina SM, Baranova MI — text writing, editing, article design; Gomon YuM — text writing, editing.

ABOUT THE AUTHORS

Mukhina Sofia M. — 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: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Baranova Marina I. — 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 AuthorID: 782722

Gomon Yulia M. — doctor of medical science, professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: gomonmd@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

RSCI AuthorID: 835831

Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 Oct;31(10):1015-1026. doi: 10.1002/pds.5490. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35819240; PMCID: PMC9545237.

5. Hoffmann M, Støvring H. Incidence in pharmacoepidemiology-Basic definitions and types of misclassification. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022 Jun;130(6):632-643. doi: 10.1111/bcpt.13727. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35357769; PMCID: PMC9320840.
6. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1411-24; discussion 1410. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.021. PMID: 17062314.
7. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, Dobbels F, Far-

- gher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x. PMID: 22486599; PMCID: PMC3403197.
8. Grégoire J.-P., Moisan, J. Assessment of adherence to drug treatment in database research. In *Drug Utilization Research* (eds M. Elseviers, B. Wettermark, A.B. Almarsdóttir, M. Andersen, R. Benko, M. Bennie, I. Eriksson, B. Godman, J. Krska, E. Poluzzi, K. Taxis, V. Vlahović-Palčevski and R.V.Stichele). <https://doi.org/10.1002/9781118949740.ch36>
 9. Ponté C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, Lapeyre Mestre M, Pradel V, Micallef J. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jun 1;187:88-94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.036. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29649695.
 10. Rasmussen L, Pratt N, Hansen MR, Hallas J, Pottegård A. Using the "proportion of patients covered" and the Kaplan-Meier survival analysis to describe treatment persistence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Aug;27(8):867-871. doi: 10.1002/pds.4582. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29952045.
 11. Liu X, Kubilis P, Bussing R, Winterstein AG. Development of a refill pattern method to measure polypharmacy in administrative claims databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Dec;25(12):1407-1413. doi: 10.1002/pds.4082. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27528378. 

Оценка потенциального экономического эффекта при расширении профилактики менингококковой инфекции у детей на основе реальных эпидемиологических данных

Светличная С. В. ¹, Елагина Л. А. ¹, Попович Л. Д. ²

¹ – Независимый Институт социальных инноваций (НИСИ), Москва, Российская Федерация

² – ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Менингококковая инфекция (МИ) является одной из самых тяжёлых по клиническим проявлениям и их последствиям. Актуальность проблемы экономических последствий как МИ, так и её профилактики, сохраняется и требует дальнейшего изучения. При этом важен анализ на основе данных реальной практики, включающих в себя эпидемиологические показатели и информацию об особенностях оказания медицинской помощи, а также региональные показатели, характеризующие другие социально-экономические процессы. **Целью** настоящей работы была оценка возможных экономических последствий вакцинопрофилактики МИ в регионах Дальневосточного федерального округа Российской Федерации (ДФО). В рамках моделирования ставилась задача определения потенциальных общественных выгод от финансовых вложений в расширение охвата вакцинацией против МИ у детей. **Материалы и методы:** Проведено моделирование эпидемиологических и экономических последствий вакцинации против МИ 95% детей в возрасте 3 года одной дозой четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакциной MenACWY-D в ДФО. Учтена стоимость вакцинации, ее эффективность, заболеваемость и летальность от МИ с и без вакцинопрофилактики. Рассчитан экономический выигрыш вакцинации в метриках предотвращенных потерь лет жизни и монетарного эквивалента подушевого внутреннего регионального продукта. **Результаты:** Внедрение вакцинации от МИ у 100 тыс. детей в возрасте 3-х лет в течение 8 лет сократит количество случаев заболевания на 64,5%, а смертность — на 75%. Монетарный эквивалент общественных выгод — 5,8 млн руб. от предотвращенных МИ, а от предотвращенных смертей — 1,3 млрд руб. **Заключение:** Сопоставление монетарного эквивалента общей выгоды с затратами на закупку вакцин для проведения однократной вакцинации 100 тыс. детей в возрасте 3-х лет демонстрирует значительное преимущество от внедрения вакцинации — экономическая выгода в 4,3 раза превышает затраты на вакцинацию.

Ключевые слова: менингококковая инфекция; вакцинация; экономический анализ; RWD

Для цитирования:

Светличная С. В., Елагина Л. А., Попович Л. Д. Оценка потенциального экономического эффекта при расширении профилактики менингококковой инфекции у детей на основе реальных эпидемиологических данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):31-41. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-34>

Поступила: 24 марта 2023 г. **Принята:** 30 марта 2023 г. **Опубликована:** 30 августа 2023 г.

Evaluation of the potential economic effects in the increased vaccination against meningococcal infection based on real epidemiological data

Svetlichnaya S. V. ¹, Elagina L. A. ¹, Popovich L. D. ²

¹ – Independent Institute for Social Innovations (IISI), Moscow, Russian Federation

² – National Research University "Higher School of Economics", Moscow, Russian Federation

Abstract

Meningococcal infection (MI) is one of the heaviest illnesses with specific clinical picture and outcomes. MI prophylaxis is also actual from a social-economic viewpoint. Analysis based on RWD is important and should include epidemiological, medical, regional economic parameters as well as demographic data. **Aim:** economic evaluation of the potential outcomes of vaccination against MI in Far East Federal District of Russia (FER) in frames of vaccination growth in children. **Materials and methods:** Modelling of epidemiological and economic outcomes of MI vaccination with MenACWY-D vaccine in 95% of 3-year-old children in FER. Economic model usage cost vaccination, its efficacy, morbidity after vaccine usage, and mortality with such kind of parameters comparison w/o vaccination. The economic gain of vaccination is calculated in terms of the prevented loss of life years and the monetary equivalent of the per capita domestic regional product. **Results:** Vaccination

against MI in 100 thousand children aged 3 years will decrease morbidity by 64,5% and mortality by 75% during 8 years after vaccination. Social gain is 5,8 mln RUR due to morbidity decrease and 1,3 bln RUR due to saving lives. **Conclusion:** Vaccination has an economic advantage — benefit after 100 thousand children vaccination up to 4,3 times higher than cost of vaccination in FER.

Keywords: meningococcal infection; vaccination; economic analysis; RWD

For citations:

Svetlichnaya SV, Elagina LA, Popovich LD. Evaluation of the potential economic effects in the increased vaccination against meningococcal infection based on real epidemiological data. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):31–41. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-34>

Received: March 24, 2023. **Accepted:** March 30, 2023. **Published:** August 30, 2023.

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) является одной из самых тяжёлых по клиническим проявлениям и их последствиям. Проблема её распространения остаётся актуальной во всём мире, что связано с трудностями эпидемиологического надзора, лабораторного контроля, серологической разнообразностью возбудителя, многообразием источников инфекции [1]. Характерной особенностью течения МИ является высокий риск развития критических состояний в первые часы её манифестации, что может приводить к смертельному исходу [2]. При этом состояние больных генерализованными её формами требует интенсивной терапии. У части пациентов, перенёвших менингококковый менингит, формируются необратимые нарушения зрения, слуха, ментального развития, эпилептический синдром и другие расстройства нервной системы, приводящие к снижению качества жизни и инвалидизации [3].

Всё вышесказанное сопровождается как высокими затратами системы здравоохранения в целом, так и расходами на оплату временной и стойкой утраты трудоспособности, потерями в связи с выбытием из производственной деятельности и т. д. — иными словами, всем, что называется социально-экономическим бременем заболевания. В современных условиях наиболее действенной мерой борьбы с тяжёлыми формами менингококковой инфекции является специфическая иммунизация [4].

Экономические аспекты специфической вакцинопрофилактики МИ были нами изучены ранее [5]. В масштабах страны было показано, что расходы на вакцинопрофилактику четырёхвалентной конъюгированной вакциной против МИ у детей первого года жизни при определённых условиях экономически оправданы в сопоставлении с монетарным эквивалентом общественного выигрыша. Тем не менее актуальность проблемы экономических последствий как МИ, так и её профилактики, сохраняется и требует дальнейшего изучения. При этом анализ будет основан на данных реальной клинической практики, включающих в себя эпидемиологические показатели и информацию об особенностях оказа-

ния медицинской помощи, а также региональные показатели, характеризующие другие социально-экономические процессы [6].

Целью настоящей работы была оценка возможных экономических последствий вакцинопрофилактики МИ в регионах Дальневосточного федерального округа Российской Федерации (ДФО). В рамках моделирования ставилась задача определения потенциальных общественных выгод от финансовых вложений в расширение охвата вакцинацией против МИ у детей.

Выбор этого макрорегиона был обусловлен тем фактом, что в последние годы из-за отсутствия программы вакцинации против МИ в разных субъектах округа регистрировались случаи заболеваемости и смертности в детском возрасте. Вместе с тем ДФО, являясь регионом опережающего развития [7], тем не менее характеризуется неоднородным демографическим составом и обширностью территорий, обуславливающих разные потребности и разный уровень доступности медицинской помощи. При этом трансграничная миграция на большой территории создает предпосылки для распространения инфекционных заболеваний, в том числе такого опасного, как МИ. Отсутствие расширенных программ вакцинопрофилактики лишь усиливает эпидемиологические риски, а, следовательно, и экономические потери в этом специфическом макрорегионе. В этой связи выявление и устранение критических точек в стратегии сохранения жизни и здоровья населения и умножения человеческого потенциала представляется ключевой задачей для достижения поставленных целей опережающего развития. Одновременно с этим очевидно, что выделение бюджетных средств на вакцинопрофилактику требует доказательств возврата инвестиций, тем более что она должна осуществляться в детском возрасте, когда трудовая деятельность индивидуума ещё не начата.

Материалы и методы

Для прогноза результативности вакцинации, предполагающей проведение оценки эпидемиологических и экономических последствий исполь-

зован подход, предполагающий математическое моделирование [8, 9]. В разработанной в рамках настоящей работы Модели для расчёта эпидемиологического прогноза ситуации с вакцинацией против МИ в ДФО были использованы следующие входные параметры:

- заболеваемость МИ в возрастных группах вакцинируемых детей (рассчитанная с учётом недооценки диагностики);
- летальность при МИ на уровне, сниженном до среднероссийских значений;
- показатели эффективности поствакцинального иммунитета (по данным научных исследований);
- показатели длительности сохранения поствакцинального иммунитета (по данным научных исследований) [10].

В условиях низкой плотности населения в ДФО, наиболее целесообразным представляется вакцинирование организованных групп детей, например, при поступлении ребёнка в дошкольное учреждение или в школу. Лучшей возрастной группой для иммунизации могла бы быть когорта детей от 3 до 7 лет. Численность детей 3-летнего возраста на начало 2020 года в ДФО составляла 113,1 тыс. человек, а к 2023 году численность трёхлетних детей может составить 90,7 тыс. человек. В Модели в качестве условной когорты рассматривалась группа из 100 000 детей в возрасте 3-х лет, из которых предположительно будут вакцинированы до 95%. При расчёте случаев заболеваний в Модели предусматривалось применение коэффициента недооценки этого числа.

Для объективизации параметра недооценки, включаемого в модель, был проведён расчёт потенциального количества заболеваний через показатель летальности. В этом случае исходили из предположения, что учёт смертности по причинам в РФ организован лучше, чем диагностика и регистрация заболеваний. В настоящее время, несмотря на успехи терапии, коэффициенты летальности от МИ по некоторым оценкам колеблются в диапазоне 4,6-21,4% в разных странах [11].

В соответствии с данными базы РБРС РЭШ, отражёнными в Форме №2 за 2019 год, летальность от МИ в ДФО составила 47,7% (21 случай смерти на 44 случая болезни). Летальность в РФ при этом зарегистрирована на уровне 12,3% (135 случаев смерти на 1094 случая болезни). Сопоставление этих величин позволяет заключить, что уровень недооценки числа случаев заболевания составляет 3,9 раз ($47,7/12,3 = 3,88$). Эта величина и была принята в качестве коэффициента, корректирующего недооценку реального числа случаев заболеваний.

Для оценки заболеваемости использовалась численность населения по возрастам по всем субъектам ДФО [12]. Для оценки количества смертей использовался среднероссийский показатель летальности 12,3%.

Для анализа показателей заболеваемости в регионах ДФО использованы данные формы №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» [13], которую представляет ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» (табл. 1).

Таблица 1. Заболеваемость менингококковой инфекцией по отдельным возрастным группам на 100 000 населения, 2019 г., РФ и регионы ДФО

Регион	Случаев МИ	Заболеваемость МИ на 100 000 населения				
		Всего	Дети 0-14	До года	1-2 года	3-6 лет
РФ	1094	0,75	2,26	7,37	4,96	2,38
ДФО	44	0,54	2,23	9,97	4,46	2,11
Республика Бурятия	3	0,30	0,87	7,12	3,18	0,00
Республика Саха (Якутия)	2	0,21	0,88	14,75	0,00	0,00
Забайкальский край	6	0,56	2,60	0,00	6,49	4,48
Камчатский край	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Приморский край	7	0,37	1,87	0,00	6,53	1,04
Хабаровский край	11	0,83	3,78	12,92	0,00	5,50
Амурская область	7	0,88	2,61	21,96	4,92	2,27
Магаданская область	3	2,10	7,89	0,00	30,55	13,88
Сахалинская область	3	0,61	3,30	16,14	14,71	0,00
Еврейская автономная область	1	0,62	3,13	53,45	0,00	0,00
Чукотский автономный округ	1	2,02	9,34	154,80	0,00	0,00

Эффективность вакцины была включена в Модель в соответствии с данными исследований [10], указывающих, что четырёхвалентная менингококковая конъюгированная вакцина MenACWY-D показывала следующую эффективность: первый год после вакцинации — 79%; второй-четвёртый — 69%, пятый-восьмой — 61%. Расчёт строился на том, что при вакцинации детей 3-летнего возраста поствакцинальная защита сохраняется все эти 8 лет, то есть в период до достижения вакцинированной группой детей возраста 10 лет. Расчёт количества случаев заболеваний производится с учётом эффекта вакцины:

$$(100\% - \{\text{Эффективность вакцины}_{j\text{-год}}\}) * \{\text{Заболеваемость}_{i\text{-возраст}}\} * \frac{\{\text{Количество лиц}_{i\text{-возраст}}\}}{\{\text{Заболеваний случаев}\}} \quad (1)$$

Сравнивались клинические и экономические последствия вакцинации условной когорты в 100 000 детей в возрасте 3 года одной дозой вакцины (сценарий 1, доля вакцинированных 95%) с базовым (сценарий 0), при котором, как сейчас, отсутствует массовая вакцинация против МИ. Рассматривалась среднероссийская структура заболеваемости МИ в 2019 году и коэффициент недооценки случаев заболевания применительно к числу случаев заболеваний в ДФО в 2019 году.

Эпидемиологические последствия в обоих сценариях, относились к расчёту численности тех, кто:

- заболеет МИ;
- не заболеет;
- умрёт в результате заболевания;
- не умрёт в результате заболевания.

Вероятность заболеть без вакцинации принята на уровне эпидемиологических данных с поправкой на недооценку случаев заболеваемости (3,9). Для оценки вероятности смерти использовался расчётный показатель летальности, который считался одинаковым для всех возрастов внутри возрастного интервала от 3 до 10 лет. Расчёт возможных случаев смерти для сценариев 1 и 0 производится путём умножения среднероссийского показателя летальности (12,3%) на число возможных случаев заболеваний.

В настоящем исследовании в двух Моделях при расчёте экономического выигрыша от вакцинации детей против МИ был применен модифицированный Метод (3), который включает экономическую оценку в двух метриках:

- потенциально предотвращённые потери лет жизни в связи с заболеваниями и потенциально сохранённые годы жизни при предотвращённой смертности;
- монетарный эквивалент этих временных метрик в метрике подушевого валового регионального продукта (ВРП), усреднённого для регионов ДФО.

В общем виде оценка экономических выгод в результате вакцинирования условных когорт из 100 тысяч детей производилась по формуле:

$$V = N * SYLD * VSLY(i) + D * \sum VSLY(i), \quad где \quad (2)$$

V — экономическая выгода для общества, руб.

N — количество предотвращённых заболеваний, случаев

SYLD — «цена» одного случая заболеваний в метрике YLD, лет

VSLY(i) — стоимость статистического года (i) жизни, рублях

$\sum VSLY(i)$ — стоимость жизни за период I = {1:LE}, рублях

D — количество случаев смерти, предотвращённых вакцинацией, случаев

LE — количество сохранённых лет жизни, лет

Расчёт показателя SYLD производится по формуле:

$$SYLD = YLDs / Incidence, \quad где \quad (3)$$

YLDs — годы, прожитые в состоянии болезни

Incidence — количество случаев заболеваний.

Эти данные получены из базы данных проекта GBD для России за 2019 год [14].

В Моделях проводилась оценка лет, которые в связи с вакцинацией не были потеряны по болезни (N*SYLD), и лет, которые не были потеряны в результате смерти (D*LE). Умножая эти показатели на монетарный эквивалент статистической стоимости одного года жизни, можно рассчитать социально-экономическую выгоду для общества при иммунизации, выраженную в монетарном эквиваленте.

В международных исследованиях за величину VSLY, как правило, принято брать величину ВВП на душу населения (*англ.* GDP per capita) [15]. В некоторых исследованиях, проводимых авторами [5, 8], расчёт показателя VSLY включал затраты бюджетной системы в развитие человеческого капитала (образование, здравоохранение, социальная политика, культура), а также доходы граждан за вычетом социальных пособий и льгот. Для расчёта использовались данные Казначейства РФ и Росстата [12, 16]. Расчёт проводился в среднем по Российской Федерации. В случае с оценками стоимости статистического года жизни для ДФО средний российский показатель будет значительно отклоняться от региональных значений. Так, анализ показателя прожиточного минимума по РФ отличается от аналогичного показателя по ДФО в 1,45 раза (прожиточный минимум в РФ на 2022 год составил 13919 рублей, средний по 11 регионам ДФО — 20240 рублей). Валовый региональный продукт по регионам ДФО в 2019 году был равен 730,0 тыс. рублей на человека, в то же время

оценка стоимости статистического года жизни, рассчитанная для этого же года по среднероссийским данным, составила 513,1 тыс. рублей. Разница между двумя показателями составила 1,42.

Таким образом, при учёте региональных экономических различий величина среднестатистической стоимости года жизни в России, и величина средневзвешенного показателя ВРП в ДФО практически сходны. Учитывая, что технически рассчитать показатель средневзвешенного подушевого ВРП значительно легче, чем среднестатистическую стоимость года жизни с усреднением по всем регионам ДФО, в Модели МИ было решено величину VSLY(i) формировать на основе реального средне-

взвешенного показателя величины подушевых ВРП в субъектах, входящих в ДФО.

Расчёт проводился на основе статистических данных валового регионального продукта (ВРП) [17] за 2020 год по всем регионам ДФО путём определения первоначального (для первого года вакцинации $i=1$) средневзвешенного значения ВРП (табл. 2).

Для оценки ВРП в последующие годы ($i+1$) расчёт проводился на основе прогнозной величины коэффициента инфляции: 8,4% в 2021 году, с учётом особенностей инфляционных ожиданий в 2022 году на уровне 13,4%; в 2023 году — 5,5%, в 2024 году — 4,2%. В последующие годы принят целевой уровень инфляции в 4%.

Таблица 2. Расчёт валового регионального продукта на душу населения ДФО в 2020 году

№	Регион	ВРП, млн. руб.	Население, тыс. человек	ВРП на душу, руб.
	ДФО	6 044 295,00	8169,2	741 938,3
1	Республика Бурятия	303 155,80	985,9	307 558,8
2	Республика Саха (Якутия)	1 141 265,20	972	1 168 152,5
3	Забайкальский край	425 378,20	1059,7	402 594,6
4	Камчатский край	294 476,60	313	942 802,0
5	Приморский край	1 099 944,00	1895,9	582 950,7
6	Хабаровский край	861 230,60	1315,7	658 239,5
7	Амурская область	449 059,20	790	571 362,1
8	Магаданская область	284 070,70	140,1	2 035 007,0
9	Сахалинская область	1 002 707,90	488,3	2 059 206,5
10	Еврейская автономная область	63 014,40	158,3	400 340,5
11	Чукотский автономный округ	119 992,40	50,3	2 404 271,2

Для определения потенциальных экономических выгод от применения в региональном календаре прививок вакцинации детей от менингококковой инфекции в ДФО в Модели производится расчёт затрат на вакцинацию, оценка экономических выгод по формуле (2) и сравнение выгод и затрат. В последнем случае сравнение носило условный характер, поскольку реальные затраты текущего периода сравнивались с монетарным эквивалентом будущих значений стоимости лет жизни. Однако с учётом этой условности можно говорить, что при превышении потенциальных выгод над затратами (соотношение больше единицы) экономически целесообразно такие затраты осуществлять.

Расчёт затрат на вакцинирование производится по формуле:

$$ZV = NVAC * PR, \text{ где} \quad (4)$$

ZV — затраты на вакцинирование, рублей

NVAC — количество вакцинированных, доз вакцины

PR — цена 1 дозы вакцины, рублей

Расчёт стоимости вакцинации для 100 000 человек при 95% охвате: количество подлежащих вакцинации — 95 000 человек, количество доз — 1 доза на ребёнка, стоимость 1 дозы — 3 363,69 руб. (с НДС). Для этой когорты стоимость вакцинирования составит: 3 363,69 руб. * 95 000 чел. = 319,55 млн. рублей.

Результаты

Заболеваемость генерализованной формой МИ (ГФМИ) детей по федеральным округам России неодинаковая (рис. 1). Показатель заболеваемости в ДФО с 2015 по 2019 гг. включительно превышал показатели по России, а в 2021–2022 гг. значения сравнивались и даже несколько разошлись. Скорее всего, это отражение ситуации с новой коронавирусной инфекцией, когда вследствие карантина в 2020 г. детские коллективы были долгое время разобщены, что препятствовало распространению инфекций, в том числе МИ.

Анализ статистических данных показал, что в ДФО ситуация с полноценной диагностикой

сложная. В 2019 году в регионах ДФО выявлено всего 44 случая МИ, в том числе 42 случая ГФМИ. Показатель на 100 000 населения в ДФО составил 0,54, что меньше, чем средний по России (0,75 случая). В 2019 году ни одного случая МИ не было выявлено в Камчатском крае. В 2020 году из 22 случаев заболеваний в округе 11 было выявлено в Хабаровском крае, не было зарегистрировано заболеваний в Бурятии, Республике Саха, Магаданской области, Еврейской автономной области и в Чукотском АО. В 2021 году из 14 случаев наибольшее число случаев заболеваний было отмечено в Хабаровском крае, не было заболеваний в Магаданской области и в Еврейской автономной области. Насколько активна такая картина, сказать достаточно сложно.

Как уже отмечалось выше, при оценке эпидемиологической ситуации важным является показатель смертности. По итогам 2019 года смертность от МИ по РФ составила 0,09. В ДФО этот показатель составил 0,10 случаев на 100 тысяч населения, по детскому населению на 100 тысяч детей в возрасте 0-17 лет в ДФО был максимальный показатель среди всех

округов страны — 0,30 случаев. Общее количество официально зарегистрированных случаев смерти по причине заражения МИ в 2019 году в РФ составило 127 (в том числе 124 по причине ГФМИ). В ДФО в 2019 году — 8 случаев смерти от МИ, в том числе большинство из них у детей. По другим данным количество смертей в ДФО по причине МИ в 2019 году составило 21 случай, том числе 90,5% случаев смерти относились к младенцам до года [19]. Сравнительный анализ показал наличие значительного расхождения доступных статистических данных (табл. 3).



Рис. 1. Заболеваемость детей (0-14 лет) генерализованной формой менингококковой инфекцией на 100 000 населения [18]

Таблица 3. Показатели смертности от менингококковой инфекции

Показатели	Источник	Единицы измерения	РФ	ДФО
Смертность от МИ	РБРС РЭШ	случаев	135	21
Смертность от МИ	Форма №2	случаев	127	8
Заболеваемость МИ	Форма №2	случаев	1094	44
Результат расчёта показателя летальности				
Летальность по данным РБРС РЭШ	Заболеваемость по данным Формы №2	%	12,3	47,7
Летальность по данным отчетных форм РПН	Заболеваемость по данным Формы №2	%	11,6	18,2
Летальность по данным Государственного доклада РПН	[20]	%	21	-

Аналитические данные в проекте GBD представлены динамически, в 2019 году в проекте рассматривалось 369 заболеваний и состояний, 89 факторов риска.

Согласно данным проекта GBD, в метриках DALY потери России от МИ инфекции составили в 2019 году 54 279,9 лет. Экономический эквивалент этих потерь в метрике подушевого ВВП в 2019 году можно оценить в 40,5 млрд. руб. (ВВП на душу населения, 2019 г. в текущих ценах — 746 830,4 руб. [21]). Практически все потери обусловлены смертностью — доля потерь в метрике DALY из-за смерти по причине МИ составляет 88,35%. Остальные потери, оцененные в годах жизни, относятся к годам жизни в условиях болезни (недееспособности).

В ДФО доля детей среди заболевших МИ достигает 81,8%. Легко протекающие формы болез-

ни у взрослых в дальневосточных регионах регистрируются реже или иначе маркируются. Вполне возможно, что многие легко протекающие случаи заболевания МИ относят к другим нозологическим группам при установлении диагноза и при этом не проводится лабораторная верификация возбудителя. Кроме того, маленькая плотность населения в ДФО (1,17 человека на 1 кв. км против, например, 60,1 человек на 1 кв. км в ЦФО) может приводить к снижению доступности медицинской помощи, что тоже влияет на статистику.

Заболеваемость МИ в России, по оценкам проекта GBD, построена на основе модельных данных, отражающих общие тренды и экстраполяцию эпидемиологических данных по географически близким странам. Именно поэтому значения не могут отражать фактическую заболеваемость. Этим

может быть обусловлен тот факт, что показатели официальной статистики заболеваемости в России ниже данных GBD (табл. 4).

Численность детей 3-летнего возраста на начало 2020 года в округе составляла 113,1 тыс. человек, а к 2023 году численность трёхлетних детей может

составить 90,7 тыс. человек. В табл. 5 представлена структура заболеваемости МИ по детским возрастным группам, сложившаяся в 2019 году по РФ и в ДФО.

Модельный расчёт по Сценариям 0 и 1 и оценка результатов вакцинации приведены в табл. 6.

Таблица 4. Сравнение показателей заболеваемости менингококковой инфекцией по данным официальной статистики Роспотребнадзора и данным проекта GBD, 2019 г.

Источник — регион	Заболеваемость, всего населения на 100 000 человек	Заболеваемость детей до года на 100 000 детей этого возраста
Данные GBD для России	15,7	134,6
Статистика — РФ*	0,75	7,37
Статистика — ДФО*	0,54	9,97
Примечание: * [13]		

Таблица 5. Структура заболеваемости МИ по статистическим данным за 2019 г. (форма №2)

Возраст	Число случаев заболеваний МИ		Структура заболеваний МИ, %		Расчётное число заболеваний МИ в ДФО с учётом коэффициента недооценки (3,88)	Расчётная заболеваемость МИ в ДФО на 100 тыс. детей
	РФ	ДФО	РФ	ДФО		
до года	121	10	11,1	22,7	19	20,8
1-2 года	183	10	16,7	22,7	29	13,9-14,6
3-6 лет	182	10	16,6	22,7	28	6,0=6,2
7-14 лет	98	6	9,0	13,6	15	1,6-1,7
15+	510	8	46,6	18,2	80	
Итого	1094	44	100	100	171	

Таблица 6. Результаты моделирования (базовый вариант) для когорты в 100 000 детей 3-х лет с уровнем вакцинации 95%

Возраст	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет	Сумма
Заболеваемость на 100 000 человек	6,27	6,00	5,94	6,00	1,61	1,69	1,79	1,76	-
Лет после вакцинации	1	2	3	4	5	6	7	8	-
Эффективность поствакцинального иммунитета	79%	69%	69%	61%	61%	61%	61%	61%	-
Сценарий 0									
Случаев заболеваний	6,27	6,00	5,94	6,00	1,61	1,69	1,79	1,76	31
Сценарий 1									
Случаев заболеваний среди не вакцинированных (5%)	0,31	0,30	0,30	0,30	0,08	0,08	0,09	0,09	1
Случаев заболеваний среди вакцинированных	1,25	1,77	1,75	2,22	0,60	0,63	0,66	0,65	10
Всего заболеваний	1,56	2,07	2,05	2,52	0,68	0,71	0,75	0,74	11
ИТОГО эпидемиологический эффект								20 случаев	

Сценарий 0 показал, что в первый год среди 3-летних детей может быть 6,27 случаев заболеваний, во второй — 6,0 случаев. По итогу за 8 лет (период действия вакцины) общее число случаев заболеваний МИ среди 100 000 невакцинированных детей может составить 31 случай. В сравнение с этим после вакцинации 95% детей из когорты в 100 000 человек вероятность заболеть МИ в течение 8 лет будет только у 10 детей среди 95 000 вакцинированных и 1 случай на 5 000 не вакцинированных. Сравнение двух сценариев показывает, что вакцинирование потенциально могло бы предотвратить 20 случаев заболеваний, что даёт ежегодное снижение заболеваемости в этой когорте в среднем на 62,2%.

Количество смертей для Сценария 0 может составить 4 случая, для Сценария 1 — лишь один случай смерти. Таким образом, вакцинирование потенциально могло бы предотвратить 3 смертельных случая, что соответствует снижению смертности на 75%. Моделирование последствий иммунизации против МИ показывает, что вакцинация не только снижает заболеваемость, но и сохраняет детские жизни.

В соответствии с данными GBD, общее число потерянных лет жизни (YLD) в России из-за заболевания МИ составило 6326 лет, а количество случаев заболеваний МИ составляло 23015, расчётная «цена» одного случая заболевания в метрике потерянных лет жизни составляет (показатель SYLD) $6326 \div 23015 = 0,27$ года. В качестве даты потенциальной смерти, которая возможна в интервале 3–10 лет, принята средневзвешенная по численности когорт точка периода, т. е. возраст 6 лет. При ожидаемой (в расчётах) продолжительности жизни в 80 лет показатель оставшихся лет жизни составит 74 года.

Исходя из того, что значение ВРП на душу населения в ДФО в 2020 году было равно 741 938,3 руб., с учётом ежегодной инфляции для условий 2023 го-да величина VSLY — стоимость года статистической жизни — составит 956 722 рублей.

В табл. 7 показан расчёт выгод вакцинирования от снижения числа случаев заболеваний в метриках YLD и в монетарном эквиваленте статистической стоимости лет жизни, которые могли быть проведены в состоянии болезни, но были предупреждены в результате вакцинирования.

Таблица 7. Расчёт экономических выгод от сокращения количества заболеваний в результате вакцинации против менингококковой инфекции выбранной когорты в 100 000 детей

Период после вакцинации	Оценка потерь в годах жизни при болезни на 1 случай МИ, SYLD	Всего случаев предотвращённых заболеваний, N	Количество лет, прожитых без болезни, предупреждённой вакциной, N*SYLD	Статистическая стоимость года жизни с 2023 г. с учётом инфляции, руб., VSLY	Стоимость лет, проведённых с болезнью, тыс. руб.
год 1 (2023)	0,27	5	1,37	956 722	1 314,84
год 2 (2024)	0,27	4	1,10	1 009 341	1 109,73
год 3 (2025)	0,27	4	1,10	1 052 743	1 157,45
год 4 (2026)	0,27	3	0,82	1 094 853	902,81
год 5 (2027)	0,27	1	0,27	1 138 647	312,97
год 6 (2028)	0,27	1	0,27	1 184 193	325,49
год 7 (2029)	0,27	1	0,27	1 231 560	338,51
год 8 (2030)	0,27	1	0,27	1 280 823	352,05
Итого за 8 лет		20	5,50		5 813,85

За 8 лет предупреждено 20 случаев заболеваний МИ, которые обеспечили 5,5 лет жизни без болезни. Монетарная оценка этого показателя в ДФО составила в целом 5 813,85 тыс. руб. Вторая составляющая выгод от вакцинирования — предотвращение смерти в детских возрастах — рассчитывалась как суммарная величина подушевых ВРП, согласно формуле (2), за 74 года жизни.

В табл. 8 приведены расчёты монетарного эквивалента статистической стоимости оставшихся лет

жизни в метрике душевого ВРП в зависимости от возраста вакцинации, года вакцинации и количества лет дожития. При вакцинировании в 2023 году детей 3-х лет с учётом 74 лет дожития стоимость жизни 1 человека может быть оценена в 455,0 млн рублей. Для условий 2024 года — стоимость одной жизни составит 473,3 млн. руб. С учётом вклада, потенциально получаемого из-за снижения заболеваемости, общая выгода от вакцинирования 100 000 детей в возрасте 3-х лет (при 95% уровне)

Таблица 8. Матрица для оценки стоимости человеческой жизни, на основе показателей ВРП на душу населения в ДФО, руб.

Годы дожития	Монетарный эквивалент стоимости жизни от возраста, который был в 2019–2025 до 80 лет, тыс. руб.							
Ожидаемая продолжительность жизни	Возраст	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Исходный 2023 г.	2024 г.	2025 г.
80	0	497 275,28	517 310,26	538 140,28	559 796,82	582 285,38	605 594,17	604 584,83
79	1	477 330,79	496 568,00	516 568,32	537 361,99	558 953,15	581 328,66	604 584,83
78	2	458 153,41	476 623,51	495 826,06	515 790,03	536 518,32	557 996,43	580 319,31
77	3	439 713,61	457 446,12	475 881,58	495 047,77	514 946,36	535 561,60	556 987,09
76	4	421 983,03	439 006,33	456 704,19	475 103,28	494 204,10	513 989,64	534 552,25
75	5	404 934,40	421 275,75	438 264,39	455 925,89	474 259,61	493 247,38	512 980,30
74	6	388 541,49	404 227,12	420 533,81	437 486,09	455 082,22	473 302,89	492 238,03
73	7	372 779,07	387 834,21	403 485,18	419 755,52	436 642,42	454 125,50	472 293,55

могла бы составить 1 371,06 млн. руб. Затраты на вакцинирование рассматриваемой когорты детей были оценены в 319,5 млн. руб. Следовательно превышение потенциальных выгод над затратами составит 4,3 раза.

Эти результаты могут служить доказательством потенциальной целесообразности включения в программы вакцинации от МИ детей в ДФО. Вложения в эти программы могли бы окупиться благодаря значимому эпидемиологическому, экономическому, а значит, социальному эффекту.

Для оценки чувствительности Модели было исследовано, как меняются экономические результаты при изменении отдельных входных параметров. В качестве переменных параметров были использованы: изменение целевой группы (снижение числа вакцинированных), коэффициент недооценки числа случаев заболеваний, структура заболеваемости, уровень летальности и уровень инфляции на ближайшие 74 года.

Если будет уменьшен процент вакцинированных с 95 до 80%, то меняются эпидемические данные: снижение заболеваемости составляет 54%, снижение смертности — 50%. В рамках этого варианта были исследованы ситуации при трёх разных уровнях летальности в 47,7% (факт по ДФО в 2019 г.), 21% (средние данные по РФ, 2019 г.) и 14,3% (показатель ДФО в 2021 г.). При этом монетарный выигрыш вакцинации сохраняется, что свидетельствует об устойчивости полученных результатов моделирования.

Следует отметить, что снижение заболеваемости с точки зрения экономической выгоды для системы здравоохранения может считаться дополнительным эффектом, который может оказать непосредственное влияние на величину прямых

медицинских затрат при лечении МИ. По данным литературных источников, стоимость оказания медицинской помощи одному больному с гипертоксической формой менингококковой инфекции составляет 450–500 тыс. рублей, при применении современных методов лечения приближается к 1 млн. рублей [22].

Выводы

Внедрение вакцинации от менингококковой инфекции в когорте 100 тыс. детей в возрасте 3-х лет в течение времени сохранения поствакцинального эффекта (8 лет) потенциально позволит сократить количество случаев заболевания на 64,5%, т.е. средний ежегодный темп снижения уровня заболеваемости составит 62,2%, а смертность снизится на 75%.

В течение 8 лет после вакцинации от менингококковой инфекции 100 тыс. детей в возрасте 3-х лет монетарный эквивалент общественных выгод от предотвращенных случаев заболевания составит 5,8 млн руб. Наибольший уровень общественной выгоды можно получить в каждой когорте из 100 тысяч детей 3-х лет уже на первом году после вакцинации (1,3 млн руб. в метрике душевого ВРП).

Основной социально-экономический эффект связан с сохранением детских жизней и трудового потенциала. Монетарный эквивалент общественных выгод от предотвращенных случаев смерти можно оценить в 1,3 млрд руб.

Однократные затраты на проведение вакцинации когорты детей в 100 000 человек при 95% уровне вакцинации и цене одной дозы вакцины в 3 363,69 руб. составят 319,5 млн. рублей. Сопоставление монетарного эквивалента общей

выгоды с затратами на закупку вакцин для проведения однократной вакцинации 100 тыс. детей в возрасте 3-х лет демонстрирует значительное преимущество от внедрения вакцинации — экономическая выгода в 4,3 раза превышает затраты на вакцинацию.

Анализ чувствительности разработанной модели продемонстрировал наибольшую чувствительность результатов к изменению исходных параметров — уровня летальности, уровня недооценки заболеваемости и коэффициента инфляции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие автора. Светличная С.В. — расчёты, анализ, написание статьи; Елагина Л.А. — расчёты; Попович Л.Д. — написание текста, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Светличная Светлана Валентиновна — Директор Независимого Института социальных инноваций, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Елагина Любовь Александровна — эксперт Независимого Института социальных инноваций, Москва, Российская Федерация

e-mail: elaginaluba@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

Попович Лариса Дмитриевна — к. б. н., директор Института экономики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

e-mail: ldpopovich@hse.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

РИНЦ AuthorID: 976203

Литература/References

1. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1171-1183. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00883-7. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303412.
2. Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA*. 2022 Dec 6;328(21):2147-2154. doi: 10.1001/jama.2022.20521. Erratum in: *JAMA*. 2023 Feb 14;329(6):515. PMID: 36472590.
3. Christie D, Rashid H, El-Bashir H, Sweeney F, Shore T, Booy R, Viner RM. Impact of meningitis on

Ограничения исследования

В Модели не было учтено влияние вакцинации на носительство, хотя некоторые исследователи отмечают для отдельных серогрупп менингококка потенциальное снижение этого носительства в результате вакцинации на 36,2% [23]. Тем самым в определённых ситуациях можно было бы ожидать более значимого влияния вакцинации на улучшение эпидемиологических показателей. С учётом этого факта, представляется, что полученные результаты консервативны.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of author. Svetlichnaya SV — calculations, analysis, writing an article; Elagina LA — calculations; Popovich LD — writing the text, editing the article.

ABOUT THE AUTHORS

Svetlichnaya Svetlana V. — Head of Independent Institute for Social Innovation, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Elagina Lybov A. — Expert of the Independent Institute for Social Innovation, Moscow, Russian Federation

e-mail: elaginaluba@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

Popovich Larissa D. — PhD Biological Sci., Head of Institute of Health Care Economics in the National Research University “Higher School of Economics”, Moscow, Russian Federation

e-mail: ldpopovich@hse.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

RSCI AuthorID: 976203

intelligence and development: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Aug 24;12(8): e0175024. doi: 10.1371/journal.pone.0175024. PMID: 28837564; PMCID: PMC5570486.

4. The Lancet. A new roadmap for meningitis. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1230. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30865-5. PMID: 32305081.

5. Попович Л. Д., Вахрушева Д. А., Светличная С. В. Ожидаемый экономический эффект от включения вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей первого года жизни

- в национальный календарь профилактических прививок. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):4-12. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-4-12>.
6. Исследования реальной клинической практики / А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов, В. В. Омеляновский, Д. А. Сычёв, А. Л. Хохлов, С. Л. Плавинский, Б. К. Романов, М. В. Журавлёва, Е. В. Вербицкая, Е. А. Вольская, Д. А. Рождественский, С. В. Глаголев, М. Ю. Фролов, А. В. Рудакова, А. В. Павлыш, Ю. Е. Балыкина, А. А. Курылёв, А. В. Иванов, Д. С. Козлов, С. Б. Васильченко, Т. И. Галимов, О. А. Логиновская, С. А. Мишинова, Т. А. Гольдина, В. А. Булатов, Е. В. Лаврентьева, В. В. Горин, Л. А. Худова, В. В. Секачёв, И. В. Ефименко, Л. И. Карпенко, А. А. Поликарпова — М. : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2020. — 208 с. : ил. ISBN 978-5-4465-2902-5.
7. Территории опережающего социально-экономического развития в ДФО — Правительство России. Постановления Правительства Российской Федерации №№64-67 от 23.01.2023 government.ru/news/47602, дата обращения 30.11.2022.
8. Брико Н. И., Попович Л. Д., Миндлина А. Я. и др. Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(1):4-13. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13.
9. Брико Н. И., Волкова О. И., Королева И. С. и др. Оценка потенциальных выгод вакцинации против менингококковой инфекции детей в 9 и 12 месяцев с использованием прогностической математической модели. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(5):84-92. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-84-92.
10. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W, Zell ER, Plikaytis B, Wang X, Messonnier NE; Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team and MeningNet Surveillance Partners. Effectiveness and Duration of Protection of One Dose of a Meningococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20162193. doi: 10.1542/peds.2016-2193. PMID: 28100689; PMCID: PMC8353579.
11. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768-2782. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30987851.
12. Росстат России. Численность населения по полу и возрасту по субъектам РФ на 01.01.2020г. https://gks.ru/bgd/regl/b20_111/Main.htm, обращение к ресурсу 30.11.2022.
13. Статистическая форма №2, утверждена приказом Росстата № 792 от 29.12.2018г.
14. IHME. GBD Results. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>, дата обращения 23.08.2022.
15. Watts E, Sim SY, Constenla D at al. Economic benefits of immunization for 10 pathogens in 94 low- and middle-income countries from 2011 to 2030 using cost-of-illness and value-of-statistical-life approaches. *Value Health*. 2021;24(1):78-85. doi: 10.1016/j.jval.2020.07.009.
16. Федеральное казначейство России <http://roskazna.gov.ru>, обращение к ресурсу 21.11.2022.
17. ВРП регионов России. <http://rosinfostat.ru>, обращение к ресурсу 21.11.2022.
18. Электронная система Мониторинг, раздел Здоровье, база данных по инфекционным заболеваниям. <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij/sravnenie?territory=45000000>, обращение к ресурсу 21.11.2022.
19. Российская база данных по рождаемости и смертности. Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). База данных доступна по адресу http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data, обращение к ресурсу 20.08.2022.
20. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796, обращение к ресурсу 11.11.2022
21. <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts>, обращение к ресурсу 23.08.2022г
22. Фельдблюм И. В., Новгородова С. Д., Гореликова Е. В. Эпидемиология и новые возможности специфической профилактики менингококковой инфекции в условиях реального времени. *Инфекционные болезни органов дыхания*. 2018, Спецвыпуск № 6:24-27.
23. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, Heath PT, Lewis DJ, Pollard AJ, Turner DP, Bazaz R, Ganguli A, Have-lock T, Neal KR, Okike IO, Morales-Aza B, Patel K, Snape MD, Williams J, Gilchrist S, Gray SJ, Maiden MC, Toneatto D, Wang H, McCarthy M, Dull PM, Borrow R. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014 Dec 13;384(9960):2123-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60842-4. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25145775. 

Методы обнаружения сигналов безопасности лекарств с использованием регулярно собираемых данных наблюдений в электронном здравоохранении: систематический обзор

Мотринчук А. Ш. ¹, Логиновская О. А. ^{1,2}, Колбатов В. П. ²

¹ – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² – Компания Flex Databases LLC, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Обнаружение сигналов является важным этапом в обнаружении побочных реакций на лекарственные препараты в пострегистрационном периоде. Увеличивается интерес к использованию регулярно собираемых данных в дополнение к спонтанным сообщениям об обнаружении сигналов безопасности лекарств. **Целью** этой работы является систематический обзор методов определения сигналов безопасности лекарственных средств с использованием регулярно собираемых медицинских данных. **Методология.** Был проведён систематический обзор в соответствии с рекомендациями PRISMA, протокол исследования зарегистрирован в PROSPERO. **Результат.** В обзор вошла 101 статья, среди которых было 39 методологических работ, 25 документов по оценке эффективности и 24 наблюдательных исследования. Методы включали: адаптацию методов, которые использовались при спонтанных сообщениях, традиционные эпидемиологические схемы, методы, специфичные для обнаружения сигналов с использованием реальных данных. Двадцать пять исследований оценивали эффективность методов, в 16 из них в качестве основного показателя использовалась площадь под кривой (AUC) для ряда положительных и отрицательных контролей. Воспроизводимость результатов оценки эффективности была ограничена из-за отсутствия прозрачности в отчётности и отсутствия «золотого стандарта».

Ключевые слова: сигналы; методы обнаружения сигналов безопасности лекарственных средств; данные реальной клинической практики

Для цитирования:

Мотринчук А. Ш., Логиновская О. А., Колбатов В. П. Методы обнаружения сигналов безопасности лекарств с использованием регулярно собираемых данных наблюдений в электронном здравоохранении: систематический обзор. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):42-55. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-35>

Поступила: 25 мая 2023 г. **Принята:** 30 мая 2023 г. **Опубликована:** 30 августа 2023 г.

Methods for drug safety signal detection using routinely collected observational electronic health care data: a systematic review

Motrinchuk A. Sh. ¹, Loginovskaya O.A. ^{1,2}, Kolbatov V.P. ²

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

² – Flex Databases LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Signal detection is a crucial step in the discovery of post-marketing adverse drug reactions. There is a growing interest in using routinely collected data to complement established spontaneous report analyses. **The aim.** This work aims to systematically review the methods for drug safety signal detection using routinely collected healthcare data and their performance, both in general and for specific types of drugs and outcomes. **Methodology.** We conducted a systematic review following the PRISMA guidelines, and registered a protocol in PROSPERO. **Results.** The review included 101 articles, among which there were 39 methodological works, 25 performance assessment papers, and 24 observational studies. Methods included adaptations from those used with spontaneous reports, traditional epidemiological designs, methods specific to signal detection with real-world data. More recently, implementations of machine learning have been studied in the literature. Twenty-five studies evaluated method performances, 16 of them using the area under the curve (AUC) for a range of positive and negative controls as their main measure. Despite the likelihood that performance measurement could vary by drug-event pair, only 10 studies reported

performance stratified by drugs and outcomes, in a heterogeneous manner. The replicability of the performance assessment results was limited due to lack of transparency in reporting and the lack of a gold standard reference set.

Keywords: signal detection; methods for drug safety signal detection; real-world data

For citations:

Motrinchuk ASH, Loginovskaya OA, Kolbatov VP. Methods for drug safety signal detection using routinely collected observational electronic health care data: a systematic review. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):42–55. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-35>

Received: May 25, 2023. **Accepted:** May 30, 2023. **Published:** August 30, 2023.

Введение

На протяжении десятилетий спонтанные сообщения (*англ.* spontaneous reports; SRs) были основным методом выявления нежелательных лекарственных реакций (НР; *англ.* adverse drug reactions; ADR), которые не были выявлены в ходе клинических исследований [1], и они остаются таковыми, несмотря на общепризнанные ограничения [2, 3]. Растёт интерес к использованию данных реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD), данным о жалобах пациентов и записям электронных медицинских карт (*англ.* electronic health records; EHRs). Их потенциал для обнаружения сигналов был признан надеждой на потенциально более быстрый и эффективный пострегистрационный надзор [4].

Цель систематического обзора: обновить список методов обнаружения сигналов безопасности лекарств с использованием регулярно собираемых данных; обобщить и сравнить эффективность методов; оценить эффективность каждого метода.

Систематический обзор проводился в соответствии с протоколом, зарегистрированным в PROSPERO (регистрационный номер CRD42021 267610). Поиск проводился в MEDLINE и EMBASE через OVID, Web of science, Scopus, PubMed и Библиотеку Кокрейна без ограничений на период до 13 июля 2021 года. Статьи отбирались по названию и аннотациям, проводилась полнотекстовая оценка подходящих статей.

Извлечение данных. Данные извлекались на основе фармакоэпидемиологического контрольного списка (*англ.* Pharmacoepidemiology Checklist) [5], внимание было сосредоточено на деталях методов: дизайне, статистических результатах; воздействиях, исходах и эффективности методов.

Также были оценены риски предвзятости и недоразумений, оценивалась целесообразность тестирования НР и степень, в которой база данных фиксирует результаты.

Анализ данных. Были представлены характеристики включённых исследований и методы определения сигналов безопасности лекарственных средств, описаны методы обнаружения сигналов безопасности лекарственных средств с использова-

нием RWD и подсчитано количество раз, когда они использовались. Эффективность этих методов оценивалась с использованием показателей, представленных в литературе, как в целом по всем парам «препарат-результат», так и по препарату и исходу, когда это было доступно.

Результат

Было проверено 1765 наименований и рефератов. После применения критериев включения и исключения 351 статья была классифицирована как потенциально приемлемая. Из них в обзор были включены 116 соответствующих исследований, в том числе 101 оригинальное исследование и 15 обзоров.

Из включённых исследований 38,6% описывали исключительно методы (см. табл. 1), 24,8% касались оценки эффективности и 23,8% были наблюдательными исследованиями без оценки эффективности. Среди исследований 5,9% из них сравнивали использование электронных медицинских карт (ЭМК; *англ.* electronic health records; EHRs) и спонтанных сообщений (СС; *англ.* spontaneous reports; SRs) для обнаружения сигналов [1, 6-10]. Остальные 6,9% включали недавнюю докторскую диссертацию [11], два комментария [12, 13], исследование, направленное на установление эталонного стандарта для обнаружения сигналов [14] и 3 исследования, рассматривающие значимость обнаружения сигналов результатов [15, 16, 17]. В большинстве исследований (88,1%) использовались традиционные данные ЭМК, в то время как в 6,9% использовались ненормальные лабораторные результаты [18, 19-24] и набор данных только для рецептов (5%), где рецепты используются в качестве прокси для постановки диагноза [25-29]. Поскольку целью систематического обзора было выявление оригинальных исследований, поэтому любые обзорные статьи, которые были определены в рамках области, использовались только для предоставления потенциальных дополнительных оригинальных исследовательских публикаций для включения, и их содержание не было извлечено [4, 30, 15, 31-41].

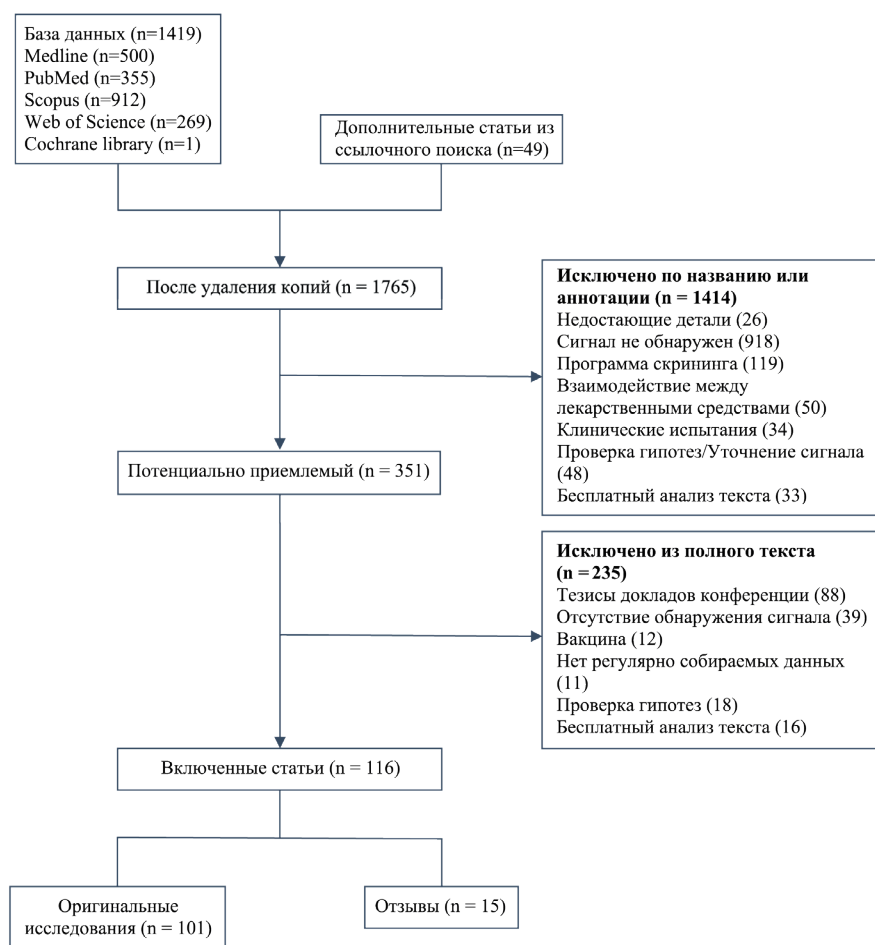


Рис. 1. Блок-схема включения статей

Таблица 1. Краткие характеристики публикаций, включённых в обзор			
Характеристика	Количество публикаций	Характеристика	Количество публикаций
Основная цель статьи		Подход	
Описание метода	39 (38,6%)	На основе результатов	40 (39,6%)
Оценка эффективности	25 (24,8%)	На основе воздействия	26 (25,7%)
Сравнение данных между EHRs 1 и SRs2	6 (5,9%)	Указаны как лекарства, так и результаты	6 (5,9%)
Применение метода без оценки эффективности	24 (23,8%)	Все лекарства и результаты в базе данных (базах данных)	4 (4,0%)
Другое ³	7 (6,9%)	Нет (чисто методологический)	25 (24,8%)
Расположение данных		Тип данных, используемых методом	
США	43 (42,6%)	Метод, основанный на кодах рецептов и диагнозов	89 (88,1%)
Европа	37 (36,7%)	Метод, основанный только на данных о рецепте	5 (5,0%)
Азия / Австралия	18 (17,8%)	Метод, основанный на сравнении результатов лабораторных испытаний	7 (6,9%)
Иностраным студентам	3 (3,0%)		
Примечания: EHRs – записи электронных медицинских карт (electronic health records); 2SRs – спонтанные сообщения (spontaneous reports); 3Другое – докторская диссертация, комментарии, справочный стандарт			

Методы обнаружения сигналов безопасности лекарственных средств. Широкий спектр методов был описан во включённых исследованиях и обобщён в таблицах 2 и 3 в соответствии с классификацией, используемой *Arnaud M. и соавт.* (2017 г.) [30]. В целом, литература сосредоточена на адаптации методов анализа диспропорциональности для обнаружения сигналов и реализации традиционных эпидемиологических схем. Другие методы, использующие байесовские сетевые модели, параметры формы

Weibull или тесты отношения правдоподобия, были предложены в методических статьях, но использовались в единственном наблюдательном исследовании или вообще не использовались, поэтому не включены в следующие таблицы [42, 43]. Распределение Weibull в теории вероятностей — двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Оно моделирует широкий диапазон случайных величин, в основном по характеру времени до сбой или времени между событиями.

Таблица 2. Количество раз, когда каждый метод, примененный дважды или более, использовался во всех публикациях обзора

Метод	Количество работ, использующих дизайн ^a	Метод	Количество работ, использующих дизайн ^a
Анализ диспропорциональности		Временная ассоциация	
PRR	9 (17,3%)	Обнаружение временных закономерностей	10 (50,0%)
ROR	8 (15,4%)	MUTARA/HUNT	6 (30,0%)
BCPNN	9 (17,3%)	Fuzzy-based logic	4 (20,0%)
GPS / MGPS	6 (11,5%)	Промежуточный итог	20 (100,0%)
LGPS / LEOPARD	12 (23,1%)	Анализ симметрии последовательности	6 (100,0%)
Другое	8 (15,4%)	Последовательное тестирование	
Промежуточный итог	52 (100,0%)	MaxSPRT	4 (66,7%)
Традиционные эпидемиологические схемы		CSSP	2 (33,3%)
Серия самоконтролируемых случаев (SCCS)	15 (34,1%)	Промежуточный итог	6 (100,0%)
Самоконтролируемая когорта (SCC)	5 (11,4%)	Tree-based scan statistic ²	9 (100,0%)
Новая когорта пользователей (NUC)	5 (11,4%)	Другие проекты, включая машинное обучение	13 (100,0%)
Случай-контроль	13 (29,5%)	Результаты лабораторных исследований	9 (100,0%)
Случай-кроссовер	3 (6,8%)	Методы, доступные только по рецепту врача	5 (100,0%)
Случай-популяция	3 (6,8%)		
Промежуточный итог	44 (100,0%)		

Сокращения: PRR — Пропорциональный коэффициент отчётности (Proportional Reporting Ratio; PRR); ROR — Отношение шансов отчётности (Reporting Odds Ratio; ROR); BCPNN — Байесовская нейронная сеть распространения достоверности (Bayesian Confidence Propagation Neural Network; BCPNN); GPS — Гамма-пуассоновский анализатор (Gamma Poisson Shrinker; GPS); MGPS — Многопозиционный гамма-пуассоновский анализатор (Multi-Item Gamma Poisson Shrinker; MGPS); LGPS — Лонгитудинальный гамма-пуассоновский анализатор (Longitudinal Gamma Poisson Shrinker; LGPS); LEOPARD — Лонгитудинальная оценка наблюдаемых профилей нежелательных явлений, связанных с лекарствами (Longitudinal Evaluation of Observational Profiles of Adverse events Related to Drugs; LEOPARD); TARs — Правила времени ассоциации (Temporal Association Rules; Tars); MUTARA — Анализ неожиданных правил временной ассоциации (Temporal Association Rules; TARs) с учётом предшествующего (Mining Unexpected Temporal Association Rules (TARs) Given the Antecedent; MUTARA); HUNT — Выделение неожиданных игнорирующих TARs (Temporal Association Rules; Tars), игнорирующих TARs (Temporal Association Rules; TARs) — (Highlighting Unexpected TARs Neglecting TARs; HUNT); Нечёткая логика это форма многозначной логики, в которой значением истинности переменных может быть любое действительное число в диапазоне от 0 до 1; ²TreeScan™ — это бесплатное программное обеспечение для интеллектуального анализа данных, которое реализует статистику сканирования на основе дерева, метод интеллектуального анализа данных, который одновременно ищет избыточный риск в любой из большого количества отдельных ячеек в базе данных, а также в группах тесно связанных ячеек, с учётом многократного тестирования, присущего большому количеству перекрывающихся оцениваемых групп; MaxSPRT — Тест на максимальное последовательное отношение вероятностей (Maximized Sequential Probability Ratio Test; MaxSPRT); CSSP — Процедура условной последовательной выборки (Conditional Sequential Sampling Procedure; CSSP); SCCS — Серия самоконтролируемых случаев (Self-controlled case series; SCCS); SCC — Самоконтролируемая когорта (Self-controlled cohort; SCC); NUC — Новая когорта пользователей (New user cohort; NUC); CC — Случай контроль (Case — control; CC); Случай кроссовер — Case-crossover; Случай-популяция — Case-population; ^a Исследования, в которых изучалось более одного метода, были подсчитаны для каждого из рассмотренных методов, так что общее количество статей в этой таблице не соответствует количеству включённых исследований.

Таблица 3. Обзор методов определения сигналов безопасности лекарственных средств с использованием RWD, упомянутых или применённых более чем в одном исследовании, о чём сообщается во включённых статьях				
Метод	Общая концепция	Преимущества	Недостатки	Дополнительные комментарии
Анализ диспропорциональности (DR)				
PRR и ROR	Первоначально применялся к SRs для определения степени диспропорциональности между сообщениями о состоянии для данного лекарственного средства [44].	Легко рассчитать и реализовать.	Нестабильность с небольшим количеством событий и большими доверительными интервалами приводит к высоким ложноположительным показателям для редких событий [39]. Предназначен для перекрестных данных, поэтому общее количество случаев, доступных в базах данных EHRs, не используется.	
Информационный компонент (BCPNN)	Полностью байесовский (заранее определённый) метод диспропорциональности, использующий сокращение наблюдаемых к ожидаемым (O / E) баллов для вычисления информационного компонента (Information Component, IC) [45]. Иногда реализуется в нейронной сети (BCPNN), где IC — это вес	Устраняет проблему высокого уровня ложноположительных результатов методов на основе SRs — за счёт большого сокращения, когда мало данных поддерживают снижение ложных случайных результатов [44].	Как указано выше, кроме того, более сложная интерпретируемость из-за влияния байесовского сжатия добавляет дополнительную сложность к интерпретации результатов.	
GPS / MGPS	GPS — это ещё один Bayesian метод уменьшения наблюдаемого / ожидаемого соотношения. MGPS — это расширение для анализа взаимодействий между лекарствами и лекарственными препаратами [39].	То же, что и BCPNN, эмпирическая усадка, поэтому сила усадки адаптируется к конкретному набору данных.	В основном такие же, как BCPNN, и влияние переменной усадки. Требуется больших вычислительных затрат.	
LGPS	Адаптация метода GPS к продолжительным данным. LGPS сравнивает частоту возникновения исходов в период риска воздействия с фоновым показателем для всех людей.	Использовался в сочетании с методом LEOPARD для теоретической обработки протопатических и позитивных искажений. LEOPARD сравнивает частоту назначения лекарств до событий и после [46].	Влияние байесовского подхода, как указано выше.	
Традиционные эпидемиологические схемы				
Серия самоконтролируемых случаев (Self-controlled case series, SCCS)	Сравнение частоты событий во время облучения и неэкспонированного времени у одного и того же индивидуума [47].	Устраняет помехи, не зависящие от времени, что выгодно, когда исходные ковариаты не изменены с достаточной точностью [47].	Точная датировка результатов имеет решающее значение, лучше всего это относится к периодическим воздействиям и преходящим или острым событиям [48].	Было предложено несколько дополнительных модификаций, но они ещё не реализованы в исследованиях обнаружения сигналов [49, 50, 51].

Таблица 3. Обзор методов определения сигналов безопасности лекарственных средств с использованием RWD, упомянутых или применённых более чем в одном исследовании, о чём сообщается во включённых статьях				
Метод	Общая концепция	Преимущества	Недостатки	Дополнительные комментарии
Традиционные эпидемиологические схемы				
Самоконтролируемая когорта (Self-controlled cohort, SCC)	Включающий как когорту, так и саморегулируемую корректировку.	Использует внешнюю контрольную группу для корректировки оставшегося изменяющегося во времени смещения после самоконтролируемого компонента [13].	Чувствителен к различиям между риском и контрольным периодом, специфичным для группы, подвергшейся воздействию, таким как прототипический уклон [30].	
Новая когорта пользователей (New user cohort, NUC)	Сравнивает частоту событий в когорте, вводящей интересующий препарат, с когортой, не вводящей этот препарат [52, 53].	Широко применимый метод [57], подход активного компаратора для устранения недоразумений по показателям [54]. Вычисление абсолютного риска событий [30].	Более высокие вычислительные требования, чем методы с самоконтролем. Между людьми смещение. Необходимость в предопределённых компараторах, поскольку их соответствие трудно оценить в реальных условиях.	
Метод случай – контроль (Case – control, CC)	Сравнивает частоту воздействия «пациентов», которые испытали результат, с частотой сопоставимых контрольных, которые не испытали результата [54].	Эффективен для редких исходов [55].	Возможно, сложный выбор контроля, подверженный путанице между людьми. Высокие требования к вычислениям, самый медленный метод в ОМОР [56].	
Случай-кроссовер	Используется сравнение воздействия внутри человека в период наблюдения по сравнению с контрольным периодом [57].	Аналогично другим самоконтролируемым конструкциям.	При наличии тенденции времени воздействия возможны отклонения [57].	
Случай-популяция	Аналогично схеме «случай – контроль», но в качестве контрольной группы используется всё население [58].	Повышенная статистическая точность по сравнению с случай-контролем [58].	Более высокие вычислительные требования.	
Временная ассоциация				
Обнаружение временных закономерностей (Temporal pattern discovery, TPD)	На основе отношения наблюдаемого к ожидаемому. DR, добавляя сравнение времени воздействия с контрольным периодом до первого воздействия препарата для выявления временной ассоциации [59]. Аналогично GPS.	Bayesian shrinkage (байесовская усадка) для защиты от ложных ассоциаций, особенно для редких случаев [60]. Использование хронографов для графической интерпретации, возможность обнаружения большего разнообразия закономерностей	Сложнее выявить закономерности, связанные с очень редкими пространственными событиями.	

Таблица 3. Обзор методов определения сигналов безопасности лекарственных средств с использованием RWD, упомянутых или применённых более чем в одном исследовании, о чём сообщается во включённых статьях				
Метод	Общая концепция	Преимущества	Недостатки	Дополнительные комментарии
MUTARA и HUNT	MUTARA — это алгоритм интеллектуального анализа данных, который ищет неожиданные временные правила ассоциации, находя любые события, неожиданно возникающие после интересующих препаратов в течение заранее определённого периода риска, и включая общие события, которые вряд ли будут ADR, используя контрольный период для сопоставления списка важных ADRs. Сбой лечения может привести к регистрации событий после интересующего препарата, вызывая ложные сигналы. HUNT, модифицированная версия MUTARA, ранжирует сигналы с учётом неудачного лечения [61, 62].	Поскольку MUTARA ориентирована на события, она должна обладать теоретической способностью сигнализировать о нечастых ADRs [63].	MUTARA было трудно отличить побочные эффекты от неудач лечения. [64]. HUNT был разработан для учёта этих неудач в лечении.	
Fuzzy-based logic with causal-leverage measure	Это вычислительная модель, называемая моделью принятия решений с нечётким распознаванием. В нём используются такие сигналы, как временная связь между лекарствами и результатами, повторный вызов, снятие вызова, чтобы выявить потенциальные причинно-следственные связи у каждого человека, подвергнутого воздействию наркотиков. Затем потенциальные причинно-следственные связи включаются в новые показатели (причинно-следственная связь и обратная причинно-следственная связь), которые используются для ранжирования пары лекарство-результат и удаления ложных сигналов [65, 66].	Попытайтесь ранжировать важные сигналы путём количественной оценки степени связи пары лекарство-результат и устранения фонового шума (ложных сигналов) с использованием новых мер. Разработан специально для нечастых ассоциаций [67].	Параметр, например, период опасности для определения результатов, и нечёткие переменные (например, временная ассоциация, повторный вызов и повторный вызов) могут быть сложными для оптимизации.	
Анализ симметрии последовательности (Sequence Symmetry Analysis, SSA)	Исследуйте последовательность событий, связанных с введением препарата. Тестирование на асимметрию на основе нулевой гипотезы о том, что при отсутствии связи можно ожидать симметричного распределения результатов до и после начала приёма лекарства [35].	Вычислительно эффективный, устойчивый к помехам, стабильный с течением времени [35]. Возможно оценить все лекарства и все результаты в базе данных [68].	Несимметричный шаблон не обязательно указывает на сигнал [40]. Сортировка, необходимая для поиска потенциально интересных ассоциаций, большое количество ложноположительных результатов. Предполагается наличие соответствующей единой точки симметрии.	В литературе в основном применяется в крупномасштабных условиях [69–71].

Таблица 3. Обзор методов определения сигналов безопасности лекарственных средств с использованием RWD, упомянутых или применённых более чем в одном исследовании, о чём сообщается во включённых статьях

Метод	Общая концепция	Преимущества	Недостатки	Дополнительные комментарии
Последовательное тестирование: MaxSPRT — Тест на максимальное последовательное отношение вероятностей (Maximized Sequential Probability Ratio Test, MaxSPRT) CSSP — Процедура условной выборочной (Conditional Sequential Sampling Procedure, GSSP) LLMP — Логарифмическая линейная модель для данных Пуассона (Log Linear Model for Poisson Data, LLMP)	Набор методов для наблюдения в режиме, близком к реальному времени, или проспективного наблюдения, основанного на повторном тестировании для выявления ассоциаций. Пациенты добавляются постепенно [72]. MaxSPRT — это статистический тест, учитывающий многократное тестирование [73, 74]. Метод CSSP использует условную вероятность того, что результат будет более экстремальным, чем наблюдаемая частота событий, и стратегически фиксирует популяцию населения [76]. LLMP представляет собой логарифмически-линейный метод, основанный на Пуассоне.	Способность обрабатывать редкие события [74]. Наблюдение в режиме реального времени делает возможным раннее выявление новых ADR, повышая своевременность обнаружения сигнала [75]. CSSP был разработан для обработки хронических воздействий [76].	MaxSPRT требует большого объема исторических данных для получения точных оценок ожидаемого количества событий. Эта проблема решается методом CSSP [77]. CSSP может испытывать трудности с сохранением ошибки типа I при частом тестировании или многочисленных областях [76]. Ограничено для обработки непрерывных помех [72].	
Tree-based scan statistic	События в области здравоохранения классифицируются в древовидной иерархической системе на основе кодов диагнозов на разных уровнях. Метод интеллектуального анализа данных ищет избыточный риск в отдельных ячейках дерева, а также в тесно связанных ячейках [78]. Проверка гипотез выполняется с использованием теста отношения правдоподобия [79].	Одновременное сканирование сигналов на разных уровнях детализации. Минимальное предвзятое предположение о типе интересующего результата для здоровья [79]. Корректировка для проверки нескольких гипотез [79].	Потенциальная опасность ложноположительных сигналов из-за контроля ошибки типа I [80].	Гибко применяется с новым пользователям, дизайном активного компаратора, методами оценки склонности и самоконтролируемыми конст-рукциями [81, 82].
Другие подходы, основанные на машинном обучении (Other machine learning (ML) based approaches, ML)	Были предложены различные подходы. Некоторые стремятся обучить классификатор целому ряду положительных и отрицательных контролей [83]. Другие используют стратегии, основанные на данных, для поиска очевидных выбросов [58, 83].	Способность работать с большими, многомерными и разреженными данными [85], хотя производительность вычислений может быть снижена.	Необходимость в большом обучающем наборе данных. Неспециалистам в области ОД труднее реализовать. Предполагается на способность этапа обучения работать с зашумленными медицинскими данными.	Используется различными способами для обнаружения сигналов [18, 29, 83, 27, 87–92] включая расчёт оценки склонности [92] или в целом подход с использованием соотношения причинно-следственной связи Брэдфорда Хилла [84].
Другое Анализ симметрии последовательности рецептов (PSSA) Методы с использованием лабораторных результатов	Вариация SSA, в которой лекарства принимаются в качестве прокси для интересующих результатов в отношении здоровья – (Health Outcomes of Interest; HOIs) [25, 28]. Методы сравнивали аномальные или экстремальные лабораторные результаты до и после воздействия лекарства [24].			ML также использовался только для данных о рецептах [27, 29]. ML использовался для объединения сравнения результатов экстремальных лабораторных тестов (CERT), сравнения коэффициента экстремальных отклонений (CLEAR) и алгоритмов назначения рецептов в зависимости от клинических событий (PASC) в одном значении [18].

Из таблицы 3 видно, что ни один метод теоретически не может одинаково хорошо работать для всех лекарств и результатов (например, некоторые методы больше подходят для острых или редких исходов).

Выводы

В целом, методы с самоконтролем, как правило, достигали более высоких AUC (*англ.* area under the curve; AUC), чем другие методы, включая методы случай–контроль и диспропорциональность. Методы HDPS (*англ.* High Dimensional Propensity Score; HDPS) и TPD (*англ.* Temporal pattern discovery; TPD) также достигли более высоких AUC, как в среднем, так и в определённых подгруппах. Однако они не оценивались во многих исследованиях, и время их выполнения было больше, чем для других методов [63]. Методы диспропорциональности, широко используемые при спонтанных сообщениях, по-видимому, не способны различать положительный и отрицательный контроль, поскольку они сообщали о AUCs, близких к случайному угадыванию [91]. Хотя статистика сканирования на основе дерева не подвергалась официальной оценке эффективности, она смогла уловить известные сигналы [78] и может быть полезна для оценки результатов на разных уровнях детализации, особенно при подходе, основанном на лекарствах. Аналогичным образом, эффективность машинного обучения (*англ.* machine learning; ML), оценивалась неоднородно, но предварительные результаты подчёркивают её потенциал для обнаружения сигналов.

Показатели эффективности, как правило, сообщались в среднем по всем препаратам и результатам в контрольном наборе, даже несмотря на то, что каждый проект эпидемиологического исследования работает лучше с некоторыми типами воздействия и результатов, чем с другими. Таким образом, сообщаемые общие показатели могут скрывать особенно высокие или слабые показатели для наборов аналогичных комбинаций воздействия и результатов.

Эффективность в основном оценивалась и представлялась с помощью AUC, который является еди-

ным показателем и не включает такие аспекты, как предвзятость [92]. Предполагается, что каждый порог чувствительности и специфичности одинаково важен, что на практике не относится к обнаружению сигнала, и, хотя на практике объективно, может дать неверное представление о значении обнаружения сигнала. О других мерах сообщалось редко, и их нельзя было сравнить.

Большинство статей были неспецифичны в выборе результата и его характеристике или были сосредоточены на быстром начале НР. Наилучший метод выявления долгосрочных НР, если таковой имеется на сегодняшний день, остаётся недостаточно изученным и, следовательно, неясным. В этой области необходима дальнейшая работа, поскольку регулярно собираемые данные могут иметь большое преимущество в регистрации долгосрочных результатов по сравнению со спонтанными сообщениями. Поскольку они могут возникать спустя годы после воздействия, очевидно, что ещё более сложной проблемой обнаружения сигналов является связь результата с воздействием лекарственного препарата со спонтанным сообщением.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности методов для конкретных типов лекарств и результатов с упором на сильные и слабые стороны каждого метода. Необходима также полная отчётность об эффективности для отдельных пар или подгрупп пар «лекарство–результат». Хотелось бы больше видеть прямых сравнений методов для более широкого спектра пар «лекарство–результат», включая результаты с более медленным началом. Поскольку все эталонные наборы имеют присущие им ограничения, поощряется разработка множества разнообразных эталонных наборов, общедоступных для повторного использования. В идеале можно было бы разработать общие и доступные коды, которые могут быть реализованы в любой базе данных, с использованием общих моделей данных. Хотелось бы увидеть результаты по своевременности обнаружения сигналов при RWD, которые были исследованы только в одной статье, включённой в этот обзор.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие автора. Мотринчук А. Ш. — написание текста; Логиновская О.А. — редактирование, оформление статьи; Колбатов В.П. — редактирование, оформление статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of author. Motrinchuk AS — text writing; Loginovskaya OA — editing, article design; Kolbatov VP — editing, article design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — Ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aitesha555@yandex.ru

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

Логиновская Ольга Александровна — Директор по качеству и корпоративному развитию Flex Databases; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: olga.loginovskaya@flexdatabases.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3683-1300>

Колбатов Владимир Павлович — Ведущий специалист по сигналам

e-mail: vladimir.kolbatov@flexdatabases.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6345-2341>

Литература/References

1. Patadia VK, Coloma P, Schuemie MJ, et al. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection — the experience of the EU-ADR project. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Jan;8(1):95-102. doi: [10.1586/17512433.2015.992878](https://doi.org/10.1586/17512433.2015.992878).
2. CIOMS. Working Group VIII. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2010.
3. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Jun;18(6):427-36. doi: [10.1002/pds.1742](https://doi.org/10.1002/pds.1742).
4. Moore TJ, Furberg CD. Electronic Health Data for Postmarket Surveillance: A Vision Not Realized. *Drug Saf*. 2015 Jul;38(7):601-10. doi: [10.1007/s40264-015-0305-9](https://doi.org/10.1007/s40264-015-0305-9).
5. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. 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](https://doi.org/10.1136/bmj.k3532).
6. Kim J, Kim M, Ha JH, et al. Signal detection of methylphenidate by comparing a spontaneous reporting database with a claims database. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Nov;61(2):154-60. doi: [10.1016/j.yrtph.2011.03.015](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.03.015).
7. A Wahab I, Pratt NL, Kalisch LM, Roughead EE. Comparing time to adverse drug reaction signals in a spontaneous reporting database and a claims database: a case study of rofecoxib-induced myocardial infarction and rosiglitazone-induced heart failure signals in Australia. *Drug Saf*. 2014 Jan;37(1):53-64. doi: [10.1007/s40264-013-0124-9](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0124-9).
8. Repts J, Feyereisl J, Garibaldi J, et al. Investigating the detection of adverse drug events in a UK general practice electronic health-care database. Paper presented at: UKCI 2011 — Proceedings of the 11th UK Workshop on Computational Intelligence; 2011; Manchester UK, 167–173. doi: [10.48550/arXiv.1307.1078](https://doi.org/10.48550/arXiv.1307.1078).
9. Pacurariu AC, Straus SM, Trifirò G, et al. Useful Interplay Between Spontaneous ADR Reports and Electronic Healthcare Records in Signal Detection. *Drug Saf*. 2015 Dec;38(12):1201-10. doi: [10.1007/s40264-015-0341-5](https://doi.org/10.1007/s40264-015-0341-5).
10. Patadia VK, Schuemie MJ, Coloma P, et al. Evaluating performance of electronic healthcare records and spontaneous reporting data in drug safety signal detection. *Int J Clin Pharm*. 2015 Feb; 37(1):94-104. doi: [10.1007/s11096-014-0044-5](https://doi.org/10.1007/s11096-014-0044-5).
11. Demailly R. Détection automatisée de signaux en pharmacovigilance chez la femme enceinte à partir de bases médico-administratives. HAL; 2021.
12. Schuemie MJ. Safety surveillance of longitudinal databases: further methodological considerations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jun;21(6):670-2; author reply 673-5. doi: [10.1002/pds.3259](https://doi.org/10.1002/pds.3259).
13. Norén GN, Hopstadius J, Bate A, Edwards IR. Safety surveillance of longitudinal databases:

ABOUT THE AUTHORS

Motrinchuk Aiten S. — 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: aitesha555@yandex.ru

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

Loginovskaya Olga A. — Director of Quality and Corporate Development Flex Databases; Assistant of the Department Of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: olga.loginovskaya@flexdatabases.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3683-1300>

Kolbatov Vladimir P. — The best signal specialist on Flex Databases

e-mail: vladimir.kolbatov@flexdatabases.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6345-2341>

- methodological considerations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jul;20(7):714-7. doi: [10.1002/pds.2151](https://doi.org/10.1002/pds.2151).
14. Coloma PM, Avillach P, Salvo F, et al. A reference standard for evaluation of methods for drug safety signal detection using electronic healthcare record databases. *Drug Saf.* 2013 Jan;36(1):13-23. doi: [10.1007/s40264-012-0002-x](https://doi.org/10.1007/s40264-012-0002-x).
 15. Gruber S, Chakravarty A, Heckbert SR, et al. Design and analysis choices for safety surveillance evaluations need to be tuned to the specifics of the hypothesized drug-outcome association. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Sep;25(9):973-81. doi: [10.1002/pds.4065](https://doi.org/10.1002/pds.4065).
 16. Madigan D, Ryan PB, Schuemie M. Does design matter? Systematic evaluation of the impact of analytical choices on effect estimates in observational studies. *Ther Adv Drug Saf.* 2013 Apr;4(2):53-62. doi: [10.1177/2042098613477445](https://doi.org/10.1177/2042098613477445).
 17. Madigan D, Stang P, Berlin J, et al. A systematic statistical approach to evaluating evidence from observational studies. *Annu Rev Stat Appl.* 2014;1:11-39. doi: [10.1146/annurev-statistics-022513-115645](https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-022513-115645).
 18. Jeong E, Park N, Choi Y, Park RW, Yoon D. Machine learning model combining features from algorithms with different analytical methodologies to detect laboratory-event-related adverse drug reaction signals. *PLoS One.* 2018 Nov 21;13(11):e0207749. doi: [10.1371/journal.pone.0207749](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207749). Erratum in: *PLoS One.* 2019 Apr 9;14(4):e0215344.
 19. Fan DF, Yu YC, Ding XS, et al. Exploring the drug-induced anemia signals in children using electronic medical records. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Oct;18(10):993-999. doi: [10.1080/14740338.2019.1645832](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1645832).
 20. Lee S, Choi J, Kim HS, et al. Standard-based comprehensive detection of adverse drug reaction signals from nursing statements and laboratory results in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc.* 2017 Jul 1;24(4):697-708. doi: [10.1093/jamia/ocw168](https://doi.org/10.1093/jamia/ocw168).
 21. Wei R, Jia LL, Yu YC, et al. Pediatric drug safety signal detection of non-chemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis using electronic healthcare records. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 May;18(5):435-441. doi: [10.1080/14740338.2019.1604682](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1604682).
 22. Mansour A, Ying H, Dews P, et al. Fuzzy rule-based approach for detecting adverse drug reaction signal pairs. Paper presented at: 8th Conference of the European Society for Fuzzy Logic and Technology (EUSFLAT 2013). *The authors — Published by Atlantis Press.* 2013;384-391. doi: [10.2991/eusflat.2013.60](https://doi.org/10.2991/eusflat.2013.60).
 23. Park MY, Yoon D, Lee K, et al. A novel algorithm for detection of adverse drug reaction signals using a hospital electronic medical record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jun;20(6):598-607. doi: [10.1002/pds.2139](https://doi.org/10.1002/pds.2139).
 24. Tham MY, Ye Q, Ang PS, et al. Application and optimisation of the Comparison on Extreme Laboratory Tests (CERT) algorithm for detection of adverse drug reactions: Transferability across national boundaries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jan;27(1):87-94. doi: [10.1002/pds.4340](https://doi.org/10.1002/pds.4340).
 25. Lai EC, Hsieh CY, Kao Yang YH, Lin SJ. Detecting potential adverse reactions of sulpiride in schizophrenic patients by prescription sequence symmetry analysis. *PLoS One.* 2014 Feb 27;9(2):e89795. doi: [10.1371/journal.pone.0089795](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089795).
 26. Zhan C, Roughead E, Liu L, et al. A data-driven method to detect adverse drug events from prescription data. *J Biomed Inform.* 2018 Sep;85:10-20. doi: [10.1016/j.jbi.2018.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2018.07.013).
 27. Zhan C, Roughead E, Liu L, et al. Detecting potential signals of adverse drug events from prescription data. *Artif Intell Med.* 2020 Apr;104:101839. doi: [10.1016/j.artmed.2020.101839](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101839).
 28. Pratt N, Chan EW, Choi NK, et al. Prescription sequence symmetry analysis: assessing risk, temporality, and consistency for adverse drug reactions across datasets in five countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Aug;24(8):858-64. doi: [10.1002/pds.3780](https://doi.org/10.1002/pds.3780).
 29. Hoang T, Liu J, Roughead E, et al. Supervised signal detection for adverse drug reactions in medication dispensing data. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018 Jul;161:25-38. doi: [10.1016/j.cmpb.2018.03.021](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.03.021).
 30. Arnaud M, Bégaud B, Thurin N, et al. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jun;16(6):721-732. doi: [10.1080/14740338.2017.1325463](https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325463).
 31. Karimi S, Wang C, Metke-Jimenez A, et al. Text and data mining techniques in adverse drug reaction detection. *ACM Comput Surv.* 2015;47(4):1-39. doi: [10.1145/2719920](https://doi.org/10.1145/2719920).
 32. Kaguelidou F, Durrieu G, Clavenna A. Pharmacoepidemiological research for the development and evaluation of drugs in pediatrics. *Therapie.* 2019 Apr;74(2):315-324. doi: [10.1016/j.therap.2018.09.077](https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.077).
 33. Jones JK. The role of data mining technology in the identification of signals of possible adverse drug reactions: value and limitations. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2001;62(9):664-672. doi: [10.1016/S0011-393X%2801%2980072-2](https://doi.org/10.1016/S0011-393X%2801%2980072-2).
 34. Nelson JC, Ulloa-Pérez E, Bobb JF, Maro JC. Leveraging the entire cohort in drug safety monitor-

- ing: part 1 methods for sequential surveillance that use regression adjustment or weighting to control confounding in a multisite, rare event, distributed data setting. *J Clin Epidemiol*. 2019 Aug;112:77-86. doi: [10.1016/j.jclinepi.2019.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.04.012).
35. Lai EC, Pratt N, Hsieh CY, et al. Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies. *Eur J Epidemiol*. 2017 Jul; 32(7):567-582. doi: [10.1007/s10654-017-0281-8](https://doi.org/10.1007/s10654-017-0281-8).
 36. Coloma PM, Trifirò G, Patadia V, Sturkenboom M. Postmarketing safety surveillance: where does signal detection using electronic healthcare records fit into the big picture? *Drug Saf*. 2013 Mar;36(3):183-97. doi: [10.1007/s40264-013-0018-x](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0018-x).
 37. Wisniewski AF, Bate A, Bousquet C, et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf*. 2016 Jun;39(6):469-90. doi: [10.1007/s40264-016-0405-1](https://doi.org/10.1007/s40264-016-0405-1).
 38. Prieto-Merino D, Quartey G, Wang J, Kim J. Why a Bayesian approach to safety analysis in pharmacovigilance is important. *Pharm Stat*. 2011 Nov-Dec;10(6):554-9. doi: [10.1002/pst.524](https://doi.org/10.1002/pst.524).
 39. Suling M, Pigeot I. Signal detection and monitoring based on longitudinal healthcare data. *Pharmaceutics*. 2012 Dec 13;4(4):607-40. doi: [10.3390/pharmaceutics4040607](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4040607).
 40. Coloma PM, Trifirò G, Schuemie MJ, et al. Electronic healthcare databases for active drug safety surveillance: is there enough leverage? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jun;21(6):611-21. doi: [10.1002/pds.3197](https://doi.org/10.1002/pds.3197).
 41. Gault N, Castañeda-Sanabria J, De Rycke Y, et al. Self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2017 Feb 8;17(1):25. doi: [10.1186/s12874-016-0278-0](https://doi.org/10.1186/s12874-016-0278-0).
 42. Lian Duan L, Khoshneshin M, Street WN, Liu M. Adverse drug effect detection. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2013 Mar;17(2):305-11. doi: [10.1109/TITB.2012.2227272](https://doi.org/10.1109/TITB.2012.2227272).
 43. Sauzet O, Carvajal A, Escudero A, et al. Illustration of the weibull shape parameter signal detection tool using electronic healthcare record data. *Drug Saf*. 2013 Oct;36(10):995-1006. doi: [10.1007/s40264-013-0061-7](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0061-7).
 44. Zorych I, Madigan D, Ryan P, Bate A. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases. *Stat Methods Med Res*. 2013 Feb;22(1):39-56. doi: [10.1177/0962280211403602](https://doi.org/10.1177/0962280211403602).
 45. Schuemie MJ, Coloma PM, Straatman H, et al. Using electronic health care records for drug safety signal detection: a comparative evaluation of statistical methods. *Med Care*. 2012 Oct;50(10):890-7. doi: [10.1097/MLR.0b013e31825f63bf](https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31825f63bf).
 46. Schuemie MJ. Methods for drug safety signal detection in longitudinal observational databases: LGPS and LEOPARD. *Pharmacoepidemiol-DrugSaf*. 2011 Mar;20(3):292-9. doi: [10.1002/pds.2051](https://doi.org/10.1002/pds.2051).
 47. Suchard MA, Zorych I, Simpson SE, et al. Empirical performance of the self-controlled case series design: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf*. 2013 Oct;36 Suppl 1:S83-93. doi: [10.1007/s40264-013-0100-4](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0100-4).
 48. Zhou X, Douglas IJ, Shen R, Bate A. Signal Detection for Recently Approved Products: Adapting and Evaluating Self-Controlled Case Series Method Using a US Claims and UK Electronic Medical Records Database. *Drug Saf*. 2018 May;41(5):523-536. doi: [10.1007/s40264-017-0626-y](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0626-y).
 49. Morel M, Bacry E, Gaïffas S, et al. ConvSCCS: convolutional self-controlled case series model for lagged adverse event detection. *Biostatistics*. 2020 Oct 1;21(4):758-774. doi: [10.1093/biostatistics/kxz003](https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxz003).
 50. Schuemie MJ, Trifirò G, Coloma PM, et al. Detecting adverse drug reactions following long-term exposure in longitudinal observational data: The exposure-adjusted self-controlled case series. *Stat Methods Med Res*. 2016 Dec;25(6):2577-2592. doi: [10.1177/0962280214527531](https://doi.org/10.1177/0962280214527531).
 51. Simpson SE. A positive event dependence model for self-controlled case series with applications in postmarketing surveillance. *Biometrics*. 2013 Mar;69(1):128-36. doi: [10.1111/j.1541-0420.2012.01795.x](https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2012.01795.x).
 52. Schneeweiss S. A basic study design for expedited safety signal evaluation based on electronic healthcare data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Aug;19(8):858-68. doi: [10.1002/pds.1926](https://doi.org/10.1002/pds.1926).
 53. Ryan PB, Schuemie MJ, Gruber S, et al. Empirical performance of a new user cohort method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf*. 2013 Oct;36 Suppl 1:S59-72. doi: [10.1007/s40264-013-0099-6](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0099-6).
 54. Madigan D, Schuemie MJ, Ryan PB. Empirical performance of the case-control method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf*. 2013 Oct;36 Suppl 1:S73-82. doi: [10.1007/s40264-013-0105-z](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0105-z).
 55. Grosso A, Douglas I, MacAllister R, et al. Use of the self-controlled case series method in drug safety assessment. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 May;10(3):337-40. doi: [10.1517/14740338.2011.562187](https://doi.org/10.1517/14740338.2011.562187).
 56. Murphy S, Castro V, Colecchi J, et al. Partners HealthCare OMOP Study Report; 2011.
 57. Takeuchi Y, Shinozaki T, Matsuyama Y. A comparison of estimators from self-controlled case series, case-crossover design, and sequence symme-

- try analysis for pharmacoepidemiological studies. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Jan 8;18(1):4. doi: [10.1186/s12874-017-0457-7](https://doi.org/10.1186/s12874-017-0457-7).
58. Thurin NH, Lassalle R, Schuemie M, et al. Empirical assessment of case-based methods for drug safety alert identification in the French National Healthcare System database (SNDS): Methodology of the ALCAPONE project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020 Sep;29(9):993-1000. doi: [10.1002/pds.4983](https://doi.org/10.1002/pds.4983).
 59. Norén G, Hopstadius J, Bate A, et al. Temporal pattern discovery in longitudinal electronic patient records. *Data Min Knowl Disc*. 2010;20:361-387. doi: [10.1007/s10618-009-0152-3](https://doi.org/10.1007/s10618-009-0152-3).
 60. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res*. 2013 Feb;22(1):57-69. doi: [10.1177/0962280211403604](https://doi.org/10.1177/0962280211403604).
 61. Jin H, Chen J, He H, et al. Signaling potential adverse drug reactions from administrative health databases. *IEEE Trans Knowl Data Eng*. 2010;22(6):839-853. doi: [10.1109/TKDE.2009.212](https://doi.org/10.1109/TKDE.2009.212).
 62. Reps J, Garibaldi J, Aickelin U, et al. Comparison of algorithms that detect drug side effects using electronic healthcare databases. *Soft Comput*. 2013;17(12):2381-2397. doi: [10.2139/ssrn.2823255](https://doi.org/10.2139/ssrn.2823255).
 63. Jin H, Chen J, Kelman C, et al. Mining unexpected associations for signalling potential adverse drug reactions from administrative health databases. *Lecture Notes in Computer Science*. 2006;3918:867-876. doi: [10.1007/11731139_101](https://doi.org/10.1007/11731139_101).
 64. Reps J, Garibaldi J, Aickelin U, et al. Comparing data-mining algorithms developed for longitudinal observational databases. Paper presented at: 2012 12th UK Workshop on Computational Intelligence, UKCI 2012; 2012, Edinburgh, UK. doi: [10.1109/UKCI.2012.6335771](https://doi.org/10.1109/UKCI.2012.6335771).
 65. Ji Y, Ying H, Dews P, et al. An exclusive causal-leverage measure for detecting adverse drug reactions from electronic medical records. Paper presented at: Annual Conference of the North American Fuzzy Information Processing Society—NAFIPS; 2011, El Paso. doi: [10.1109/NAFIPS.2011.5751957](https://doi.org/10.1109/NAFIPS.2011.5751957).
 66. Ji Y, Ying H, Dews P, et al. A potential causal association mining algorithm for screening adverse drug reactions in postmarketing surveillance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2011 May;15(3):428-37. doi: [10.1109/TITB.2011.2131669](https://doi.org/10.1109/TITB.2011.2131669).
 67. Ji Y, Ying H, Tran J, et al. A method for mining infrequent causal associations and its application in finding adverse drug reaction signal pairs. *IEEE Trans Knowl Data Eng*. 2013;25(4):721-733. doi: [10.1109/TKDE.2012.28](https://doi.org/10.1109/TKDE.2012.28).
 68. Hallas J, Wang SV, Gagne JJ, et al. Hypothesis-free screening of large administrative databases for unsuspected drug-outcome associations. *Eur J Epidemiol*. 2018 Jun;33(6):545-555. doi: [10.1007/s10654-018-0386-8](https://doi.org/10.1007/s10654-018-0386-8).
 69. Arnaud M, Bégaud B, Thiessard F, et al. An Automated System Combining Safety Signal Detection and Prioritization from Healthcare Databases: A Pilot Study. *Drug Saf*. 2018 Apr;41(4):377-387. doi: [10.1007/s40264-017-0618-y](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0618-y).
 70. Hellfritsch M, Rasmussen L, Hallas J, Pottegård A. Using the Symmetry Analysis Design to Screen for Adverse Effects of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Drug Saf*. 2018 Jul;41(7):685-695. doi: [10.1007/s40264-018-0650-6](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0650-6).
 71. Wahab IA, Pratt NL, Ellett LK, Roughead EE. Sequence Symmetry Analysis as a Signal Detection Tool for Potential Heart Failure Adverse Events in an Administrative Claims Database. *Drug Saf*. 2016 Apr;39(4):347-54. doi: [10.1007/s40264-015-0391-8](https://doi.org/10.1007/s40264-015-0391-8).
 72. Zhou X, Bao W, Gaffney M, et al. Assessing performance of sequential analysis methods for active drug safety surveillance using observational data. *J Biopharm Stat*. 2018;28(4):668-681. doi: [10.1080/10543406.2017.1372776](https://doi.org/10.1080/10543406.2017.1372776).
 73. Kulldorff M, Davis R, Kolczak M, et al. A maximized sequential probability ratio test for drug and vaccine safety surveillance. *Seq Anal*. 2011;30:58-78. doi: [10.1080/07474946.2011.539924](https://doi.org/10.1080/07474946.2011.539924).
 74. Brown JS, Kulldorff M, Chan KA, Davis RL, et al. Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Dec;16(12):1275-84. doi: [10.1002/pds.1509](https://doi.org/10.1002/pds.1509).
 75. Brown JS, Kulldorff M, Petronis KR, et al. Early adverse drug event signal detection within population-based health networks using sequential methods: key methodologic considerations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Mar;18(3):226-34. doi: [10.1002/pds.1706](https://doi.org/10.1002/pds.1706).
 76. Cook AJ, Tiwari RC, Wellman RD, et al. Statistical approaches to group sequential monitoring of postmarket safety surveillance data: current state of the art for use in the Mini-Sentinel pilot. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan;21 Suppl 1:72-81. doi: [10.1002/pds.2320](https://doi.org/10.1002/pds.2320).
 77. Li L. A conditional sequential sampling procedure for drug safety surveillance. *Stat Med*. 2009 Nov 10;28(25):3124-38. doi: [10.1002/sim.3689](https://doi.org/10.1002/sim.3689).
 78. Kulldorff M, Fang Z, Walsh SJ. A tree-based scan statistic for database disease surveillance. *Biomet-*

- rics. 2003 Jun;59(2):323-31. doi: 10.1111/1541-0420.00039.
79. Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, et al. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 May;22(5):517-23. doi: 10.1002/pds.3423.
80. HuybrechtsKF, KulldorffM, Hernández-DíazS, et al. Active Surveillance of the Safety of Medications Used During Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2021 Jun 1;190(6):1159-1168. doi: 10.1093/aje/kwaa288.
81. Schachterle SE, Hurley S, Liu Q, et al. An Implementation and Visualization of the Tree-Based Scan Statistic for Safety Event Monitoring in Longitudinal Electronic Health Data. *Drug Saf.* 2019 Jun;42(6):727-741. doi: 10.1007/s40264-018-00784-0.
82. Brown JS, Petronis KR, Bate A, et al. Drug Adverse Event Detection in Health Plan Data Using the Gamma Poisson Shrinker and Comparison to the Tree-based Scan Statistic. *Pharmaceutics.* 2013 Mar 14;5(1):179-200. doi: [10.3390/pharmaceutics5010179](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5010179).
83. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, et al. A supervised adverse drug reaction signalling framework imitating Bradford Hill's causality considerations. *J Biomed Inform.* 2015 Aug;56:356-68. doi: [10.1016/j.jbi.2015.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.06.011).
84. Whalen E, Hauben M, Bate A. Time Series Disturbance Detection for Hypothesis-Free Signal Detection in Longitudinal Observational Databases. *Drug Saf.* 2018 Jun;41(6):565-577. doi: [10.1007/s40264-018-0640-8](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0640-8).
85. Karlsson I, Zhao J. Dimensionality reduction with random indexing: an application on adverse drug event detection using electronic health records. Paper presented at: Proceedings of IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems; 2014; New-York, 304–307. doi:[10.1109/CBMS.2014.22](https://doi.org/10.1109/CBMS.2014.22).
86. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, et al. Signalling paediatric side effects using an ensemble of simple study designs. *Drug Saf.* 2014 Mar;37(3):163-70. doi: [10.1007/s40264-014-0137-z](https://doi.org/10.1007/s40264-014-0137-z).
87. Bagattini F, Karlsson I, Rebane J, Papapetrou P. A classification framework for exploiting sparse multi-variate temporal features with application to adverse drug event detection in medical records. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019 Jan 10;19(1):7. doi: 10.1186/s12911-018-0717-4.
88. Demailly R, Escolano S, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Identifying Drugs Inducing Prematurity by Mining Claims Data with High-Dimensional Confounder Score Strategies. *Drug Saf.* 2020 Jun;43(6):549-559. doi: [10.1007/s40264-020-00916-5](https://doi.org/10.1007/s40264-020-00916-5).
89. Bampa M, Papapetrou P. Mining adverse drug events using multiple feature hierarchies and patient history windows. Paper presented at: IEEE International Conference on Data Mining Workshops, ICDMW, volume 2019; 2019; Beijing, China, 925–932. doi:[10.1109/ICDMW.2019.00135](https://doi.org/10.1109/ICDMW.2019.00135).
90. Zhao J, Henriksson A, Kvist M, et al. Handling Temporality of Clinical Events for Drug Safety Surveillance. *AMIA Annu Symp Proc.* 2015 Nov5;2015:1371-80.
91. DuMouchel W, Ryan PB, Schuemie MJ, Madigan D. Evaluation of disproportionality safety signaling applied to healthcare databases. *Drug Saf.* 2013 Oct;36 Suppl1:S123-32. doi: [10.1007/s40264-013-0106-y](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0106-y).
92. Norén G, Hopstadius J, Bate A, Edwards IR. Safety surveillance of longitudinal databases: results on real-world data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(6):673-5. doi:[10.1002/pds.3258](https://doi.org/10.1002/pds.3258). [myRWD](https://doi.org/10.1002/pds.3258)

