

Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. В данной статье даётся описание методологии фармакоэпидемиологических исследований, с помощью которых изучают эффективность и безопасность лекарственных средств в реальной клинической практике на уровне популяции или больших групп больных, способствуя рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, фармакоэпидемиологические исследования, надлежащая практика фармакоэпидемиологических исследований, пострегистрационные исследования, неинтервенционные исследования, неинвазивные исследования, обсервационные исследования, постмаркетинговые наблюдательные исследования, пострегистрационные исследования безопасности, когортные исследования, исследования случай—контроль, нежелательные лекарственные реакции, нежелательные лекарственные явления

Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation

Belousov D.U., Cheberda A.E.

LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article describes the methodology of pharmacoepidemiological studies that help to research the efficacy and safety of drugs in real clinical practice at the level of a population or large groups of patients, promoting the rational and economically acceptable use of the most effective and safe drugs.

Keywords: pharmacoepidemiology, pharmacoepidemiology studies, good pharmacoepidemiology practice, post-marketing studies, non-interventional studies, non-invasive studies, observational studies, post-marketing surveillance studies, post-authorization safety studies, cohort study, adverse drugs reactions, adverse drugs events

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; тел.: + 7 (926) 568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

Введение

Для ответов на вопросы: «Какова истинная эффективность лекарственных препаратов в большой популяции больных? Какова вероятность развития нежелательных реакций лекарственных препаратов в большой популяции больных?», а также для оценки ряда других параметров необходимо проводить так называемые фармакоэпидемиологические исследования.

Фармакоэпидемиологические исследования (pharmacoepidemiology studies) изучают с помощью эпидемиологических методов эффективность и безопасность лекарственных средств в реальной клинической практике на уровне популяции или больших групп больных, способствуя рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Изначально фармакоэпидемиология была сосредоточена на изучении безопасности отдельных лекарственных препаратов (фармаконадзор), явля-

ясь основной наукой по оценке терапевтического риска и эффективности мер по их минимизации, а также **поддержания деятельности по управлению рисками**. Однако сегодня фармакоэпидемиология также является основной дисциплиной, которая изучает **сравнительную эффективность** (comparative effectiveness research) лекарственных средств, используя строгие методы для сравнения результатов двух или нескольких терапевтических альтернатив.

Кроме того, фармакоэпидемиологические исследования позволяют определить затраченные финансовые средства на лечения заболевания, поэтому их результаты можно использовать для дальнейшего анализа в клинико-экономических (фармакоэкономических) исследованиях.

Фармакоэпидемиологические исследования могут относиться как к неинтервенционным («случай—контроль», когортные, «экологические»), соответственно к ним применяются аналогичные регулирующие требования, а также правила Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (GPP), так и

к интервенционным (рандомизированные клинические исследования), тогда к ним применяются требования Надлежащей клинической практики (GCP).

Цели фармакоэпидемиологических исследований

Основные цели фармакоэпидемиологических исследований это:

- оценка терапевтического риска и эффективности мер по минимизации риска, а также поддержание деятельности по управлению рисками;
- изучение сравнительной эффективности терапевтических альтернатив.

Методология фармакоэпидемиологических исследований

По источнику получаемой информации фармакоэпидемиологические исследования лекарственных средств можно разделить на две основные категории: описательные и аналитические (табл. 1).

Описательные (*descriptive studies*) — не используют контрольных групп и могут только генерировать гипотезы, но не проверять их. Применяются исследования «случай—контроль», описание серии случаев и «экологические». Описательные исследования необходимы для описания структуры потребления лекарственных средств и определения проблем, требующих более пристального изучения.

Описание случая (*case report*) представляет собой описание одного клинического случая, например, сообщение о появлении у пациента тех или иных симптомов, чаще нежелательных, после приёма лекарственных средств. Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить наличие причинно-следственной связи между приёмом лекарственного средства и развившимся явлением в связи с невозможностью исключить влияние других факторов. Данный метод также не даёт возможности определить частоту встречаемости явления в популяции. В то же время описание случая нередко становится источником новой, ранее неизвестной информации о лекарственном средстве, что является основой для формирования научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших фармакоэпидемиологических исследований. Описание случая является *ретроспективным* и это ограничивает его ценность для анализа прогноза.

Исследование серии случаев (*case series*) представляет собой сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определённое лекарственное средство. Подобные сообщения могут поступать из одного источника, либо возможно формирование серии случаев, поступающих из разных источников, на основании одинаковых исходов с последующим анализом характера проводимого лечения. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи какого-то явления с приёмом лекарственного средства, однако отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой причинно-следственной связи. Исследования серий случаев являются *ретроспективными*, и это ограничивает их ценность для анализа прогноза.

«Экологические» исследования или изучение *долговременных тенденций* (*analyses of secular trends*) предусматривает одновременный анализ тенденций в использовании лекарственных средств и частоты интересующих явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Динамика в использовании лекарственных средств и частоте встречаемости изучаемого явления/исхода может прослеживаться с течением времени. Возможен сравнительный анализ данных в разных регионах, странах. «Экологические» исследования удобны для быстрой проверки какой-либо гипотезы. В то же время они основаны на анализе статистических данных в определённой группе и не учитывают индивидуальные характеристики пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), оказывающие существенное влияние на исход.

Аналитические (*analytical studies*) — включают два типа исследований: неинтервенционные («случай—контроль», когортные) и интервенционные исследования (рандомизированные клинические исследования). Аналитические исследования сравнивают группу воздействия с контрольной и, как правило, планируются с целью проверки какой-либо гипотезы. Аналитические исследования ставят своей целью связать данные о потреблении лекарственных средств с социально-значимыми показателями, такими как заболеваемость, смертность, а также с безопасностью — развитие нежелательных реакций (определить соотношение польза—риск), результаты лечения и качество медицинской помощи с тем, чтобы определить, является ли лекарственная терапия рациональной.

Таблица 1

Фармакоэпидемиологические исследования					
Описательные			Аналитические		
Неинтервенционные			Неинтервенционные	Интервенционные	
Описание случая	Описание серии случаев	Экологические	Случай—контроль	Когортные	РКИ

Исследования «случай—контроль» (case control studies). Сравнивается группа пациентов с развившимся исходом (симптомом, заболеванием) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивается частота приёма лекарственного средства в каждой из групп. По дизайну исследования «случай—контроль» являются *ретроспективными*. В контрольную группу отбираются пациенты, сходные с пациентами основной группы по всем характеристикам за исключением частоты применения интересующего лекарственного средства. Исследование «случай—контроль» позволяет оценить относительный риск воздействия лекарственного средства путём определения отношения шансов (*odds ratio / OR*). В связи с тем, что данные о приёме лекарственного средства собираются ретроспективно путём анализа медицинской документации и/или опроса пациентов, возникает проблема истинности информации о факте и деталях приёма лекарственных средств. Кроме того, серьёзной проблемой является отбор пациентов в контрольную группу, поскольку он может быть подвержен систематическим ошибкам. В то же время исследования «случай—контроль» позволяют одновременно исследовать несколько потенциальных причин развития изучаемого заболевания или явления, они особенно удобны для изучения редко встречающихся заболеваний и исходов с длительным латентным периодом, являются относительно недорогими и требуют небольших временных затрат.

Когортные исследования (cohort studies). В когортном исследовании отбирается группа (когорта) пациентов, которые используют определённый вид лечения, и прослеживается до развития исследуемого исхода(ов). В последующем сравнивается частота развития данного исхода(ов) в группе, получавшей лечение, а также в контрольной группе без лечения, и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение. Когортные исследования могут быть *ретроспективными* и *проспективными*. Они являются «золотым стандартом» эпидемиологических исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции.

Проспективные когортные исследования лишены присущих исследованиям «случай—контроль» недостатков, связанных с отбором пациентов для контрольной группы и установлением истинности факта приёма лекарственных средств. Кроме того, они позволяют исследовать сразу несколько исходов определённого терапевтического воздействия и определить сроки их развития.

В то же время когортные исследования требуют значительно большего размера выборки, а проспективные — длительного периода наблюдения. Они не подходят для изучения редких заболеваний. Кроме того, поскольку факт приёма лекарственного сред-

ства в когортных исследованиях не рандомизирован, это может приводить к неравномерному распределению между основной и контрольной группой «вмешивающихся» факторов, оказывающих влияние на исход.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) — особый тип когортных исследований. В этих исследованиях вмешательства распределяются случайным образом, поэтому они свободны от систематических ошибок. В фармакоэпидемиологических исследованиях по типу РКИ пациенты случайным образом распределяются на получающих некоторое сравнительное воздействие: обычное лечение или простое наблюдение. Сразу после рандомизации (перед вмешательством) сравниваемые группы имеют в среднем одинаковый прогноз, однако не обусловленные лечением различия между группами могут возникнуть позднее. Они связаны с отказом от назначенного лечения, выбыванием из исследования, приёмом препаратов, предназначенных для другой группы, различиями в тактике ведения больных и в сопутствующей терапии.

Надлежащая практика фармакоэпидемиологических исследований

В 1989 г. было основано Международное общество по фармакоэпидемиологии (International Society for Pharmacoepidemiology / ISPE) (<https://www.pharmacoepi.org>), которое выпускает правила Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (Guidelines for good pharmacoepidemiology practice / GPP) — современная версия 4 от 2016 года.

Правила GPP предназначены для оказания помощи исследователям в вопросах планирования, проведения и интерпретации фармакоэпидемиологических исследований, и преследуют следующие цели (табл. 2).

Таблица 2

Цели правил Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований:
• помощь исследователям в соблюдении надлежащих принципов фармакоэпидемиологических исследований, включая их использование в управлении рисками и исследованиям сравнительной эффективности;
• содействие проведению обоснованных фармакоэпидемиологических исследований путём тщательного сбора данных, их анализа и отчётности;
• обеспечение основы для проведения и оценки фармакоэпидемиологических исследований;
• содействие надлежащему использованию технических ресурсов путём тщательного планирования исследований;
• содействие прозрачности и этической целостности в проведении исследований.

Таблица 3

Правила Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований описывают:

- принципы разработки Протокола;
- ответственность, персонал, ресурсы и подрядчиков;
- проведение исследования;
- защиту субъектов исследования;
- сбор данных;
- анализ данных;
- отчёты об исследованиях;
- представление результатов;
- отчётность о нежелательных явлениях;
- архивирование.

Принципы разработка Протокола. Каждое фармакоэпидемиологическое исследование должно иметь письменный Протокол.

Некоторые организации, такие как Европейское медицинское агентство (EMA) и Европейская сеть центров по фармакоэпидемиологии и фармаконадзору (European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance / ENCePP [<http://www.encepp.eu>]), предоставляют руководство по содержанию и формату Протокола для исследований безопасности или эффективности. Для исследований, где такое руководство не применимо, Протокол должен включать содержательные элементы, представленные в табл. 3.

Ответственность, персонал, ресурсы и подрядчики

Ответственность. Организация(-ии) и лицо(-а), проводящие и финансирующие исследование, несут полную ответственность за исследование. Должны быть описаны взаимоотношения, роли и обязанности организаций и/или лиц, проводящих и спонсирующих исследование.

Следует чётко указать лиц, ответственных за фармакоэпидемиологические исследования, а также опыт и самостоятельность в проведении исследований. Для проектов, спонсируемых одной организацией (например, фармацевтической компанией или государственным агентством), но осуществляемой другой организацией (например, академической или контрактной исследовательской организацией [КИО]), ответственность за научную целостность разделяют сотрудничающие учреждения (например, Главный исследователь, проводящий исследование, и организация, в которой он работает; специалист по эпидемиологическим исследованиям в КИО). В таких ситуациях совместной ответственности договорные соглашения должны включать график завершения исследования и возможные действия, которые необходимо предпринять, если сроки не могут быть выполнены. В частности, в контракте должны быть определены роли и обязанности, которые должен взять на себя спонсор исследования и подрядчик(-и) в передаче различных аспектов исследова-

Содержательные элементы Протокола фармакоэпидемиологического исследования
• Описательное название исследования и номер версии
• Исследователи и исследовательские центры
• Спонсоры
• Резюме Протокола исследования
• Задачи исследования
• Контрольные точки
• Временные рамки
• Цели исследования и их обоснования
• Критический обзор литературы
• Методы исследования: <ul style="list-style-type: none"> ▪ дизайн исследования ▪ исследуемая популяция ▪ источники данных ▪ определения состояния болезни, воздействия, результатов в отношении здоровья и других измеренных факторов риска для результата ▪ прогнозируемый размер исследования (размер выборки, частоты выявления), статистическая погрешность ▪ методы сбора данных ▪ процедуры управления данными ▪ методы анализа данных ▪ описание процедур обеспечения качества и контроля качества на всех этапах исследования ▪ ограничения дизайна исследования, источников данных и аналитических методов
• Описание механизмов защиты субъектов исследования: <ul style="list-style-type: none"> ▪ конфиденциальности информации об исследуемых субъектах ▪ правила остановки исследования по этическим соображениям ▪ процедуры мониторинга результатов ▪ представление Протокола и других материалов исследования в Независимый Этический Комитет ▪ требование об Информированном согласии
• Описание планов распространения и передачи результатов исследования, включая наличие или отсутствие каких-либо ограничений в отношении объёма и сроков публикации
• Библиографические ссылки
• Внесённые Поправки в Протокол
• Архивирование или регистрация Протокола (например, реестр ENCePP или ClinicalTrials.gov).

ния, а также доступа к данным, владения данными и архивирования.

Персонал. Персонал, занимающийся эпидемиологическими исследованиями, должен иметь образование, подготовку или опыт, необходимые для компетентного проведения фармакоэпидемиологического исследования. Организация должна проводить обучение этого

персонала. Список лиц, занимающихся или контролирующих данную деятельность, должен периодически обновляться с указанием текущих должностей.

Ресурсы. Адекватные условия должны предоставляться всем тем, кто занимается эпидемиологическими исследованиями и связанной с ними деятельностью. Подходящие хранилища должны быть доступны для ведения технической документации в безопасной и конфиденциальной обстановке в соответствии с локальными правилами.

Подрядчики. В целях обеспечения и документирования соответствия подрядчика правилам GPP рекомендуется, чтобы спонсор исследования имел право в ходе исследования и в течение разумного периода времени после завершения исследования, осмотреть объекты подрядчика, включая оборудование, техническую документацию, программное обеспечение и записи, относящиеся к работе, выполняемой по контракту спонсора. Характер проверки, включая процедуры, обеспечивающие конфиденциальность пациента, должен быть описан в контракте.

Проведение исследования. Главный исследователь несёт ответственность за общее содержание исследовательского проекта, включая ежедневное проведение исследования, интерпретацию данных исследования, подготовку и публикацию сводного отчёта. Эти обязанности распространяются на все аспекты исследования, включая периодическую отчётность о прогрессе в исследовании, а также обеспечение качества. Решение о досрочном прекращении исследования должно приниматься с большой осторожностью и основываться на качественных научных данных и этических соображениях, быть задокументировано в письменной форме. Могут быть редкие случаи, когда административные причины требуют прекращения исследования. Исследователям и спонсорам следует заранее уточнить и согласовать обстоятельства, при которых исследование может быть прекращено досрочно.

Защита субъектов исследования. Для всех исследований с участием людей в качестве субъектов исследования должно быть получено одобрение Независимого этического комитета (НЭК).

В некоторых странах исследования, в которых используются коммерческие или публично доступные неидентифицированные вторичные источники данных, не считаются исследованиями с участием людей и могут быть исключены из рассмотрения НЭК.

Исследователю может потребоваться ещё одно Информированное согласие сверх того, что уже получено, если он предполагает развитие риска у пациентов, или данные содержат идентифицирующие признаки (например, медицинская карта).

Юридическое определение идентифицирующих признаков зависит от страны, поэтому при составлении предложений о получении данных такого типа следует ознакомиться с национальным и локальным законодательством.

В некоторых случаях и в некоторых странах раскрытие соответствующей личной медицинской информации (например, медицинской карты) допустимо без получения Информированного согласия в соответствии с законами о здравоохранении, например, когда государственные организации осуществляют фармаконадзор или наблюдение за инфекционными заболеваниями и сообщают о нежелательных лекарственных реакциях, полученных из вторичных источников данных.

Исследователи должны обеспечить, чтобы идентифицирующие личность данные были удалены из любых исследовательских файлов, которые доступны для персонала в соответствии с применимыми законами и правилами. Когда это возможно, исследовательские файлы должны быть закодированы и лишены идентифицирующих признаков, а кодовые ключи должны храниться отдельно от исследовательских файлов.

Весь персонал, имеющий доступ к персональным данным должен подписать соглашение о конфиденциальности.

Дополнительную информацию по конфиденциальности данных и медицинских записей можно найти в руководствах ISPE (<http://www.pharmacoepi.org/resources/privacy.cfm>).

Образцы крови и сыворотки крови, хранящиеся после завершения исследований, являются ценным ресурсом, поэтому защита конфиденциальности таких данных требует особого рассмотрения, и исследователям рекомендуется ознакомиться с действующим законодательством.

Сбор данных. Все собранные данные должны быть точно и разборчиво записаны.

Лицо(-а), ответственное за целостность данных, компьютеризированное или печатное издание, должно быть идентифицировано и иметь образование, подготовку и опыт, необходимые для выполнения поставленных задач.

Все процедуры, используемые для получения, проверки, повышения качества и целостности данных, должны быть подробно описаны, для того чтобы другие могли их повторить. История этих процедур должна быть сохранена, включая все изменения и даты. Любые изменения в записях данных должны быть документированы.

Безопасность данных должна поддерживаться в любое время. Доступ должен быть ограничен уполномоченными лицами. Системы контроля, например, шифрование документов должны использоваться для обеспечения подлинности, целостности и конфиденциальности электронных записей при передаче по открытым сетям (например, в сети Интернете).

Надлежащая резервная копия данных должна поддерживаться на протяжении всего исследования.

Анализ данных. План статистического анализа должен быть чётко задокументирован, включая

Таблица 4

статистические процедуры и таблицы данных. План статистического анализа должен быть завершён до окончания сбора данных.

Всё программное обеспечение для управления данными и статистического анализа, применяемые при анализе результатов фармакоэпидемиологического исследования, должны быть задокументированы и заархивированы. Должны быть предприняты разумные усилия для документирования и проверки промежуточных этапов анализа.

Анализ должен быть направлен на непредвзятую оценку интересующих эпидемиологических параметров (например, разницы в риске, а также соотношении риск—польза). Точность оценки воздействия должна определяться с помощью доверительных интервалов. Следует обеспечить сопоставимость популяций для объединённых оценок, а также необходимо учесть отсутствие важных переменных.

Интерпретация статистических показателей, включая доверительные интервалы, должна быть смягчена соответствующим суждением и признаниями потенциальных источников ошибок и ограничений анализа, и никогда не должна рассматриваться как единственная или жёсткая основа для заключения о наличии или отсутствии связи между воздействием и результатом.

Анализ чувствительности полученных результатов должен проводиться с целью изучения влияния различных потенциально критических допущений анализа.

Отчёты об исследованиях. Опишите необходимость и цель промежуточного анализа или отчёта, когда это применимо. Если есть необходимость в таких отчётах, то это должно быть предварительно указано в Протоколе исследования.

Завершённые исследования должны быть сведены в Окончательный отчёт, в котором точно представлены цели исследования, методы, результаты, сильные и слабые стороны исследования, интерпретация результатов. Окончательный отчёт должен включать, как минимум, следующее (табл. 4).

Представление результатов. Каждая организация и её консультативный совет, если таковой существует, определяют процедуры, при которых будут происходить сообщения о намерении, проведении, результатах и интерпретации фармакоэпидемиологического исследования, включая функции, которые должны выполнять лица, связанные с исследованием. Эти лица должны включать Главного исследователя, проектного менеджера исследования и/или спонсора. Эта процедура может быть задокументирована в форме Стандартной операционной процедуры (СОП) компании, в Протоколе исследования или в Договоре (Контракте).

ISPE рекомендует сообщать количественные оценки фармакоэпидемиологических показателей, как правило, с использованием точечных оценок и

Содержание Окончательного отчёта
1. Описательное название
2. Реферат
3. Цель (-и) исследования, как указано в Протоколе
4. Имена, звания, степени, адреса и принадлежности Главного исследователя и всех соисследователей
5. Имя (название) и адрес каждого спонсора
6. Даты начала и завершения исследования
7. Введение, конкретные цели исследования
8. Описание методов исследования, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> a. изучаемая когорта и выбор исследуемых субъектов b. методы сбора данных c. преобразования, вычисления или операции над данными d. статистические методы, используемые при анализе данных
9. Описание обстоятельств, которые могут повлиять на качество или целостность данных, в том числе ограничения исследования и методы, используемые для их устранения, анализы чувствительности, проводимые для оценки влияния критических допущений
10. Анализ данных: включите достаточное количество таблиц, графиков и иллюстраций, чтобы представить соответствующие данные и отразить выполненные анализы
11. Обсуждение сильных сторон, ограничений и возможного смещения результатов исследования, включая направление и величину смещения (если оно известно)
12. Изложение выводов, сделанных на основе анализа данных
13. Обсуждение результатов исследования
14. Благодарности
15. Ссылки

доверительных интервалов, либо непосредственно, либо графически. Это полезно при представлении результатов исследований безопасности для оценки как относительного, так и абсолютного риска. Исследователям не следует делать выводы о причинности, основанной исключительно на результатах теста значимости (например, *p*-величины или доверительном интервале, включающем или не включающем нулевое значение).

Существует этическое обязательство распространять результаты, которые могут оказать значительное влияние на общественное здравоохранение. Также могут быть юридические, а также этические требования немедленно сообщать результаты соответствующим уполномоченным органам здравоохранения. Научная общественность должна своевременно быть информирована о результатах

исследований путём публикации в научных журналах и презентациях на научных конференциях, семинарах или симпозиумах. Выступления на собраниях не должны рассматриваться как замена публикации в рецензируемых журналах. Авторы рукописи исследования должны следовать принципам, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (<http://www.icmje.org/>). Все авторы должны соответствовать критериям авторства, и все люди, отвечающие критериям, должны быть авторами. Должны раскрываться потенциальные конфликты интересов, финансовые и не финансовые. Соглашение о соблюдении этих принципов должно быть описано в Протоколе исследования. Наконец, спонсоры исследований (правительственные учреждения, коммерческие и некоммерческие организации и т.д.) должны быть проинформированы о результатах исследования в соответствии с локальными регулирующими требованиями. Должны быть указаны источники финансирования исследований, включая прямое финансирование и предоставление лекарственных препаратов.

Отчётность о нежелательных явлениях. Фармакоэпидемиологические исследования обычно предназначены для оценки связи между определёнными воздействиями и событиями, влияющими на здоровье на основе сравнения частоты событий в группах с и без воздействия с помощью статистических анализов (т.е. аналитических исследований). Основная цель этих аналитических исследований заключается в том, чтобы определить, увеличивает ли назначение препарата риск развития нежелательного явления (НЯ) или обеспечивает защиту от него. Однако оценка причинно-следственных связей и отчётность по отдельным случаям, представляющим опасность для здоровья, не представляют большой научной ценности.

Для проведения первичных исследований по сбору данных в большинстве стран законом требуется регистрация НЯ. Поскольку информация о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях может быть определена в ходе исследования, но не в качестве официальной части целей исследования, определённых Протоколом, процедуры отслеживания и представления информации о безопасности в

исследовании должны определяться спонсором и исследовательской группой во время разработки Протокола. Для конкретных требований необходимо ознакомиться с соответствующими нормативными документами, перечисленными ниже в списках литературы к данной статье.

Анализ электронных баз данных органов здравоохранения также может выявить непредвиденное увеличение риска, связанного с определённым воздействием. Такие исследования могут быть представлены в виде Отчётов об исследованиях, но не требуют сообщения о НЯ или НР. Исключение составляют вторичные исследования источников данных, которые включают в себя медицинскую документацию. Эти исследования, как правило, должны сообщать о нежелательных реакциях лекарственных средств, задокументированных только в медицинском отчёте. Если применяются требования к отчётности, то в Протоколе исследования следует указать, какие данные собираются и как они будут представляться.

Независимо от того, применяются ли индивидуальные требования к отчётности или нет, спонсоры должны представлять Отчёты об исследованиях.

Архивирование. Для безопасного хранения и поиска всех материалов, относящихся к исследованиям, необходимо обеспечить надёжную архивацию. Архивный индекс должен идентифицировать архивное содержимое, определять его местонахождение и идентифицировать по названию и местоположению любые материалы, которые по своему общему характеру не сохранены в архиве исследования.

Доступ к архивам должен контролироваться и ограничиваться только уполномоченным персоналом. Специальные процедуры могут быть необходимы для обеспечения ограниченного доступа к конфиденциальной информации и защиты конфиденциальности исследуемых субъектов.

В случае отсутствия конкретных национальных или региональных требований по сохранению исследуемых материалов, **архив должен храниться как минимум 5 лет после Окончательного отчёта или первой публикации результатов исследования**, в зависимости от того, что произойдет позднее.

Как минимум, архив исследования должен содержать или ссылаться на следующее (табл. 5).

Таблица 5

Содержание архива фармакоэпидемиологического исследования
• Протокол исследования и все одобренные Поправки к нему
• Окончательный отчёт об исследовании
• Все первичные данные: распечатанный образец файла (-ов) основных данных компьютера, со ссылкой на местоположение; исходные данные, которые послужили основой для окончательного анализа исследования. Архивные материалы должны быть достаточно подробными, чтобы можно было перередактировать и провести повторный анализ
• Документацию, достаточную для определения местонахождения всех компьютерных программ и используемых статистических процедур, включая номера версий
• Копии электронных версий аналитических наборов данных и программ, компьютерные распечатки, если это возможно, включая соответствующий код исполнения, которые составляют основу любых таблиц, графиков, обсуждений или интерпретаций в Окончательном отчёте. Любые разработанные расчёты должны быть задокументированы в рабочем листе и сохранены аналогичным образом
• Копии, относящиеся к исследованию: СОП, Информированного согласия, других соответствующих материалов, подписанных отчётов НЭК и других внешних рецензентов, всех отчётов и проверок качества, сообщения результатов исследования спонсору, уполномоченным органам здравоохранения и научным сообществам. Включайте, например, вопросники, названия, марки и номера моделей соответствующих измерительных приборов, процедуры калибровки
• Документацию, касающуюся сбора и обработки данных исследования, включая лабораторные / исследовательские записи и справочные материалы для тезисов, интервью

Литература

- Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoeconomic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243537.pdf>.
- Guideline on good Pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII —Post-authorization safety studies (PASS). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf.
- Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorization safety studies. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf.
- AHRQ 2012. Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-andreports/?pageaction=displayproduct&productid=31>.
- Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016; 25: 2—10.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998; 352.
- Зырянов С.К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня и завтра. *Фарматека*. 2003; 3: 13—17.
- Прикладная фармакоэпидемиология. Учебник под редакцией академика РАМН В.И. Петрова. М.: 2008; 384.
- Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии. *Фармакоэкономика*. 2014; 7 (1): 5—9.
- Галанкин Т.Л., Вербицкая Е.В. Фармакоэпидемиология. Методическое пособие. / Под общей редакцией Колбина А.С. Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, 2015 г.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению. *Фармакоэкономика*, 2015; 7: 1: 33—38.
- Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. — 2000; 17—30.
- Strom B.L. (ed). *Pharmacoepidemiology (Fourth Edition)*. Sussex: John Wiley, 2005.
- Strom B.L., Kimmel S.E. (eds). *Textbook of Pharmacoepidemiology*. Sussex: John Wiley, 2006.
- Suruki R.Y., Chan K.A. Basic Pharmacoepidemiology Methods. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinnati. 2008; P. 219—38.
- Pharmacoepidemiology and drug safety <http://www3.interscience.wiley.com/journal/5669/home>
- International Society for Pharmacoepidemiology <http://www.pharmacoepi.org/index.cfm>
- International Society of Pharmacovigilance <http://www.isoponline.org/>.
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance <http://www.encepp.eu>
- ICH <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
- STROBE statement <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT statement including variants <http://www.consort-statement.org/>
- MOOSE statement <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192614>
- GRACE principles <http://www.graceprinciples.org/grace-p.html>
- The PCORI Methodology Report <http://www.pcori.org/assets/2013/11/PCORI-Methodology-Report.pdf>