

## Выявление и оценка сигналов по безопасности разрабатываемых лекарственных средств в выборке данных ограниченного объема

\*Б. К. Романов, Н. И. Зыкова, Р. Н. Аляутдин, Ю. В. Олефир

*Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

**Резюме.** Актуальность разработки алгоритмов формализованного поиска и анализа сигнальной информации в национальных и отраслевых базах данных по фармаконадзору связана с увеличением в последние годы количества поступающей в них информации неоднородного качества. Цель работы — разработка подхода к выявлению и оценке сигналов по безопасности лекарственных средств в базе данных экспертного учреждения, содержащей сообщения о случаях серьезных нежелательных явлений (СНЯ), возникших при проведении клинических исследований. Особенностью данного подхода является возможность его применения в базах данных ограниченного объема, не позволяющих использовать статистические методы оценки диспропорциональности, как при анализе международных баз данных, содержащих миллионы сообщений (VigiBase, EudraVigilance). Предлагаемый подход заключается в оценке информации по нескольким параметрам: двум дискриминационным (национальная принадлежность центра проведения клинического исследования и признак отнесения сообщения к документам клинического исследования, не являющимся CIOMS-формой) и четырем экспертным (отнесение серьезного нежелательного явления к разряду серьезной нежелательной реакции, непредвиденность серьезной нежелательной реакции, степень достоверности причинно-следственной связи, отношение пользы и риска). Результатом применения подхода явилась разработка модуля «Сигналы» в базе данных «СНЯ» экспертного учреждения. Модуль «Сигналы» предназначен для расчета значения рейтинга сигнальной информации, выраженность которого позволяет эксперту уверенно выявлять сигналы по безопасности лекарственных средств и проводить дальнейшую работу с ними, а также принимать научно обоснованное экспертное решение о необходимости выработки административного решения по клиническому исследованию или о дальнейшем наблюдении за его проведением. Авторы считают возможным использование разработанного подхода в отраслевых, национальных и международных базах данных фармаконадзора дорегистрационного и пострегистрационного уровня.

**Ключевые слова:** безопасность лекарственных средств; сигнал; отношение пользы и риска; серьезное нежелательное явление; мониторинг; фармаконадзор; клиническое исследование; база данных

**Для цитирования:** Романов БК, Зыкова НИ, Аляутдин РН, Олефир ЮВ. Выявление и оценка сигналов по безопасности разрабатываемых лекарственных средств в выборке данных ограниченного объема. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):216–220. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-216-220>

\***Контактное лицо:** Романов Борис Константинович; [Romanov@expmed.ru](mailto:Romanov@expmed.ru)

## Identification and Evaluation of Safety Signals of Drugs Currently under Development Using a Limited Data Set

\*B. K. Romanov, N. I. Zykova, R. N. Alyautdin, Yu. V. Olefir

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

**Abstract.** A recent increase in the number of safety signals of varying quality being submitted to the national and industry databases calls for the development of formalized search and analysis algorithms. The aim of the study was to develop an approach to identification and evaluation of safety signals in the database of an expert institution containing notifications of serious adverse events (SAE) that occurred during clinical trials. A specific feature of this approach is that it can be used in limited databases which, unlike international databases containing millions of reports (VigiBase, EudraVigilance), preclude the use of statistical methods for measurement of disproportionality. The proposed approach consists in evaluation of several criteria: two discriminatory ones (the geographic location of the clinical trial site and the type of report — whether

it belongs to clinical trial documents other than the CIOMS form), and four expert criteria (whether a serious adverse event is a serious adverse reaction, whether the serious adverse reaction is predictable or not, the degree of reliability of the cause-effect relationship, and the benefit-risk ratio). The application of this approach resulted in the development of the «Signals» module of the expert institution's SAE database. The «Signals» module is designed to calculate the rating of safety signals which can be used for conclusive identification and management of safety signals, and provides basis for scientifically well-grounded expert decisions on the need for administrative action on the clinical trial or its further monitoring. The developed approach can be used in the industry, national, and international pre- and post-authorization pharmacovigilance databases.

**Keywords:** drug safety; signal; benefit-risk ratio; serious adverse event; monitoring; pharmacovigilance; clinical trial; database

**For citation:** Romanov BK, Zykova NI, Alyautdin RN, Olefir YuV. Identification and evaluation of safety signals of drugs currently under development using a limited data set. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):216–220. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-216-220>

\*Corresponding author: Boris K. Romanov; Romanov@expmed.ru

Различия в подходах к выявлению и оценке сигналов по безопасности лекарственных средств (ЛС) для медицинского применения в базах данных по фармаконадзору определяются количеством и качеством информации, включенной в эти базы. По мере развития национальных и отраслевых систем фармаконадзора, которое сопровождается увеличением объемов оперируемой информации разного качества, становится актуальным переход от «ручного» экспертного подхода к современным компьютерным технологиям формализации поиска информации и анализа отобранных данных [1]. За последние несколько лет российская система фармаконадзора вышла на показатели валидности, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения, и смогла достичь высоких показателей качества экспресс-отчетности, в том числе и качества информации, направляемой в Уппсальский центр мониторинга безопасности лекарственных средств [2]. Эти позитивные изменения повлекли за собой необходимость разработки новых подходов к выявлению и оценке сигналов по безопасности как в национальных базах данных систем фармаконадзора государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), так и в отраслевых компьютерных системах фармаконадзора коммерческих и общественных организаций в случае наличия в них достаточного количества зарегистрированных или разрабатываемых ЛС [1]. Такие базы данных содержат меньше информации, чем глобальные международные базы данных, использующие огромные массивы данных для анализа их диспропорциональности (например, *VigiBase*<sup>1</sup> — база данных зарегистрированных ЛС Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств и *EudraVigilance*<sup>2</sup> — база данных зарегистрированных и разрабатываемых ЛС Европейского агентства по лекарственным средствам), но больше информации, чем единичные сообщения о случаях серьезных нежелательных явлений (СНЯ), для ана-

лиза которых бывает достаточно одного профильного специалиста в области клинических исследований или клинической фармакологии [3–6].

Для выявления сигналов по безопасности ЛС в глобальных международных базах данных используется комплексный подход, заключающийся в поиске искусственным интеллектом статистических диспропорциональностей (байесовские методы) в информации о случаях СНЯ и в дальнейшей экспертной обработке сообщений, выделенных машинной логикой. Этот подход хорошо зарекомендовал себя и позволил за последние годы выявить более 100 сигналов по безопасности ЛС в базе данных *VigiBase* [7]. Однако такой подход не может быть применен для выявления сигналов в базе данных экспертного учреждения, поскольку такая база данных имеет существенно меньший (по сравнению с *VigiBase* и *EudraVigilance*) объем данных. Кроме того, существуют ограничения, связанные с невозможностью использования модулей искусственного интеллекта в силу требований национального законодательства (в части хранения данных и их конфиденциальности), и различия в источниках получения информации и ее видах, что оказывает влияние на порядок обработки этой информации.

В связи с этим, а также с учетом отсутствия компьютеризированных механизмов выявления сигналов в Единой базе фармаконадзора ЕАЭС и в национальных базах фармаконадзора государств — членов ЕАЭС, включая новую версию российской автоматизированной информационной системы Росздравнадзора, объединившую в себе две базы данных («Фармаконадзор» и Мониторинг клинических исследований лекарственных средств — «МКИЛС»), представляется актуальной разработка подхода к выявлению и оценке сигналов по безопасности в базе данных с относительно небольшим количеством сообщений, в том числе на этапе внесения данных в эту базу.

<sup>1</sup> <http://www.vigiaccess.org>

<sup>2</sup> <https://eudravigilance.ema.europa.eu>

Цель работы — разработка подхода к выявлению и оценке сигналов по безопасности лекарственных средств в компьютерной базе данных экспертного учреждения, содержащей сообщения о случаях серьезных нежелательных явлений, возникших при проведении клинических исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). База данных «СНЯ» экспертного учреждения была создана в 2013 г. для анализа и обобщения информации по безопасности клинических исследований, на проведение которых было выдано разрешение Минздрава России. Материалом исследования стали 38 273 обращения, содержащие в своем составе 62 462 сообщения о случаях СНЯ при проведении клинических исследований, направленные разработчиками ЛС в Совет по этике Минздрава России. Оттуда они были переданы в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках выполнения государственного задания за период с 1 июля 2012 г. по 31 декабря 2016 г. Объем этих данных превышал возможность их качественной ручной обработки в связи с ограниченными кадровыми и временными ресурсами экспертной организации. При этом он был примерно в 2000 раз меньше, чем количество сообщений о проблемах с безопасностью ЛС в международных базах данных — VigiBase и EudraVigilance.

При разработке подхода были использованы парадигма о единстве принципов обнаружения и оценки сигналов для фармаконадзора дорегистрационного и пострегистрационного уровня и принцип сквозной оценки отношения пользы и риска, которые в ближайшее время (ориентировочно уже в 2020 г.) будут приняты во всех государствах Европейского союза и ЕАЭС в качестве нового международного стандарта (CIOMS-IV — CIOMS-XII), разработанного Советом международных организаций по медицинским наукам (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS). При этом принималась во внимание различная «плотность» поступления сообщений (удельное количество сообщений в единицу времени для популяции пациентов) для разрабатываемых и для зарегистрированных ЛС — у разрабатываемых препаратов, в силу активного наблюдения за испытуемыми, плотность поступления сообщений может на несколько порядков превышать плотность поступления сообщений после регистрации препарата. В качестве ключевого признака сигнала принималось отсутствие

ранее известной информации о нем в материалах клинического исследования (протокол исследования и брошюра исследователя).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный подход к выявлению и оценке сигналов по безопасности ЛС заключался в оценке информации, поступившей в базу данных экспертного учреждения, с использованием шести следующих параметров.

Два индивидуальных параметра (оцениваются для каждого отдельного сообщения) являлись дискриминационными. Они обосновывали «невключение» сообщений из общей выборки в дальнейший анализ.

1. Национальная принадлежность центра проведения клинического исследования (российский или зарубежный), а также необходимость дальнейшего рассмотрения возможности выработки административного решения в случае поступления сообщения из Российской Федерации (такие сообщения вносились в базу данных с отметкой «РФ»), так как только в этом случае имеется возможность прямого административного воздействия на статус клинического исследования (в форме регуляторного решения).

2. Признак отнесения сообщения к CIOMS-форме. Необходимость оценки по данному параметру связана с тем, что наряду с CIOMS-формами в экспертное учреждение поступали сообщения об изменении статуса клинического исследования (завершение, приостановка и др.) и периодические отчеты по безопасности разрабатываемого ЛС.

Четыре экспертных параметра использовались для формализованного проведения оценки включенной в анализ информации, что позволило ограничить субъективность экспертной оценки.

1. Отнесение случая СНЯ к разряду серьезной нежелательной реакции (СНР). Проводили по стандартным критериям: наличие в сообщении информации о смерти или угрозе жизни пациента, потребности в госпитализации или ее продлении, временной или стойкой потере трудоспособности или инвалидизации, развитии врожденных аномалий или необходимости участия медицинского персонала для предотвращения последствий воздействия препарата.

2. Непредвиденность СНР. Оценивали по наличию или отсутствию ее описания в материалах клинического исследования (протокол исследования и брошюра исследователя).

3. Степень достоверности причинно-следственной связи. Оценивали с помощью способов, представленных в главе 2 «Руководства по экспертизе лекарственных средств»<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2019. С. 24–43.

4. Отношение пользы и риска (ОПР). Эта оценка традиционно осуществляется по отдельным показаниям (включая off-label) и является наиболее сложным видом экспертной работы. Для формализации подхода к экспертизе были использованы актуальные научно обоснованные методы оценки ОПР:

- единые принципы оценки ОПР на всем протяжении жизненного цикла ЛС (в полном объеме — начиная со второй фазы клинических исследований). Это позволяет унифицировать разработанный подход и переносить его практически на любые базы данных, в том числе включающие информацию об инновационных ЛС;

- комплексный анализ ОПР с учетом массива данных, использованных при принятии решения, и плотности их поступления (удельного количества сообщений на единицу времени). Это требуется для формализации решения о необходимости регуляторного решения и для обоснования своевременной и адекватной ответной реакции со стороны разработчиков на возможные административные воздействия и связанные с ними возможные финансовые и репутационные потери;

- учет специальных ситуаций, в том числе для хорошо изученных ЛС, а также «гибридных», комбинированных или орфанных ЛС;

- использование преимущественно качественных методов анализа. Для определения применимости метода использовались следующие критерии: характер необходимых данных, параметры проблемы, время для принятия решения (различное для СНЯ с летальным и нелетальным исходами). Не использовались устаревшие модели оценки (метод TURBO). Предпочтение отдавалось качественному «Методу троек», многокритериальному анализу решений и методу формализованной экспертной оценки, которые были реализованы с учетом возможного восприятия рисков и оценки качества жизни испытуемыми и пациентами, а также специалистами здравоохранения (данное моделирование осуществляется в условиях работы 4–6 клинических фармакологов с различной специализацией в условиях открытого офиса);

- экспертное установление «порога» принятия административного решения (величина риска или количество поступивших сообщений для конкретного ЛС с учетом объемов его потребления целевой аудиторией);

- экспертная оценка чувствительности национальной системы лекарственного обеспечения к риску возникновения дефектуры ЛС при отсутствии терапевтической замены. Это особенно важно для принятия решений в экстренных ситуациях (при летальных исходах СНЯ или при поступлении нескольких сообщений о СНЯ после

применения одной серии ЛС) и при клинических исследованиях ЛС «first-in-class».

Итогом разработки подхода к выявлению и оценке сигнальной информации стал модуль «Сигналы», который дополнил внедренную и успешно функционирующую в экспертном учреждении систему мониторинга безопасности клинических исследований «СНЯ».

Для разработки модуля «Сигналы» в базе данных «СНЯ» специалистами Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было подготовлено техническое задание, переданное в Отдел разработки программного обеспечения этого же учреждения.

Интерфейс модуля «Сигналы» представлен прострочным выводом сообщений о тех случаях СНЯ, которые произошли в Российской Федерации, описаны в виде CIOMS-форм, имеют высокую степень достоверности причинно-следственной связи («Связано», «Вероятно связано», «Возможно связано») и требуют выработки административного решения или перехода к наблюдению.

Интерфейс модуля «Сигналы» содержит следующие поисковые поля:

- 1) описание СНЯ;
- 2) торговое наименование ЛС;
- 3) международное непатентованное наименование ЛС (МНН);
- 4) критерий отнесения СНЯ к СНР, указывающий параметр оценки данных;
- 5) цифровой параметр (от 0 и выше) «Значение рейтинга», указывающий на наличие и значимость сигнальной информации (чем выше значение рейтинга, тем выше вероятность зачисления информации в разряд сигнальной). Максимальное значение рейтинга, достигнутое в этом модуле, составило 2580 для разрабатываемого ЛС, назначение которого испытуемым приводило к возникновению потребности в их госпитализации.

Полученные в модуле «Сигналы» результаты выявления и оценки сигнальной информации могут быть выведены в формате электронной таблицы Microsoft Excel, что облегчает их дальнейшее использование.

Разработанный модуль не требует дополнительной индивидуальной настройки и специальной подготовки сотрудников, интуитивно понятен в использовании. Модуль будет непрерывно модифицироваться в соответствии с развитием методов анализа данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы создан модуль «Сигналы» для выявления и оценки сигнальной информации в базе данных «СНЯ»



экспертного учреждения, содержащей материалы по безопасности клинических исследований. Модуль «Сигналы» был разработан на основе формализованного способа расчета значения рейтинга для сигнальной информации. Работа модуля позволяет эксперту критериально идентифицировать сигналы по безопасности ЛС, облегчает дальнейшее проведение формализованной оценки этой сигнальной информации, а также выработку научно обоснованного экспертного заключения о необходимости административного регуляторного решения по клиническому исследованию ЛС или о дальнейшем наблюдении за его проведением. Использование разработанного подхода возможно в отраслевых, национальных и международных базах данных

фармаконадзора дорегистрационного и пострегистративного уровня.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Логиновская ОА, Романов БК, Колбин АС, Ястребова Н, Доморошенко КВ, Колбатов ВП и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре. *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):38–42. [Loginovskaya OA, Romanov BK, Kolbin AS, Yastrebova N, Domoroshchenkov KV, Kolbatov VP, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(3):38–42 (In Russ.)]
2. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования — итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники*. 2019;(3):8–14. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium. Zhurnal o rynke lekarstv i meditsinskoj tekhniki = Remedium. Journal about the Russian Market of Medicines and Medical Equipment*. 2019;(3):8–14 (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-8-14>
3. Perez C, Olivier P, Lortal B, Duranton S, Montastruc JL, Colin AL, et al. Detection of drug safety signals from clinical trials data: Role of SUSARs. *Pharmacol Res*. 2018;131:218–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.010>
4. Hoffman KB, Dimbil M, Tatonetti NP, Kyle RF. A pharmacovigilance signaling system based on FDA regulatory action and post-marketing adverse event reports. *Drug Saf*. 2016;39(6):561–75. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0409-x>
5. Star K, Sandberg L, Bergvall T, Choonara I, Caduff-Janosa P, Edwards IR. Paediatric safety signals identified in VigiBase: methods and results from Uppsala Monitoring Centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(5):680–9. <https://doi.org/10.1002/pds.4734>
6. Загородникова КА. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире — методологические подходы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):11–5. [Zagorodnikova KA. Organization of pharmacovigilance in the world — methodological approaches. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2015;(1):11–5 (In Russ.)]
7. Кошечкин КА, Олефир ЮВ. Оценка эффективности внедрения информационных систем для экспертизы лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):191–6. [Koshechkin KA, Olefir YuV. Assessment of the effectiveness of implementation of information systems for medicines evaluation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):191–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-191-196>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Романов Борис Константинович**, д-р мед. наук, доцент. *Boris K. Romanov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

**Зыкова Наталия Игоревна**, *Nataliia I. Zyкова*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9182-6307>

**Аляутдин Ренад Николаевич**, д-р мед. наук, профессор. *Renad N. Alyautdin*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

**Олефир Юрий Витальевич**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник. *Yuriy V. Olefir*, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Статья поступила 23.10.2019

После доработки 26.11.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 23 October 2019

Revised 26 November 2019

Accepted for publication 29 November 2019