

# Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика (НФП)

GOOD PHARMACOEPIDEMIOLOGY PRACTICE (GPP)



Кафедра  
клинической  
фармакологии  
и доказательной  
медицины ПСПбГМУ  
им. И.П. Павлова



Международное  
сообщество  
фармакоэпидемиологов  
International Society  
of Pharmacoepidemiology,  
ISPE

Ассоциация специалистов в области оценки  
технологии здравоохранения

МОСКВА 2017



**Надлежащая  
фармакоэпидемиологическая  
практика (НФП)**

**GOOD PHARMACOEPIDEMIOLOGY  
PRACTICE (GPP)**

Москва 2017

Надлежащая фармако-эпидемиологическая практика (НФП). —  
М.: ООО Группа «Ремедиум», 2017. — 36 с.

ИЗДАНО ПРИ СОДЕЙСТВИИ АССОЦИАЦИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ (AIPM)



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers  
Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

**Авторский коллектив:**

Elizabeth B. Andrews, MPH, PhD, FISPE FOLIX M. Arellano, MD, FISPE, Jerry Avorn, MD, FISPE Edward A. Bortnichak, MPH, PhD, Robert Chen, MD, MA, FISPE, Wanju S. Dai, MD, DrPH, FISPE, Francisco J. de Abajo, MD, PhD, Gretchen S. Dieck, MPH, PhD, Corinne de Vries MSc PhD, Stanley Edlavitch, PhD, MA, Joel Freiman, MD, MPH, Jesper Hallas, MD, PhD, FISPE, Judith K. Jones, MD, PhD, FISPE, Linda Koo, MD, David W. Kaufman, Sc.D., Xavier Kurz, MD, MSc, PhD, Stephan Lanes, PhD, Allen A. Mitchell, MD, FISPE, Yola Moride, PhD, FISPE, Robert C. Nelson, PhD, FISPE, Ineke Neutel, PhD, FACE, FISPE, Byung-Joo Park, MD PhD, FISPE, Susana Perez-Gutthann, MD, MPH, PhD, FISPE, Robert Reynolds, ScD, FISPE, Susan Sacks, PhD, FISPE, Nancy Santanello, MD, MS, FISPE, Paul Stang, PhD, FISPE, Andrew Stergachis, PhD, FISPE, Brian L. Strom, MD, MPH, FISPE, Til Stjärmer, MD, MPH, FISPE, Darren Toh, ScD, Anne Trontell, MPH, MD, Alexander M. Walker, MD, DrPH, FISPE, Patrick Waller, BMS, MD, MPH, FRCP, Douglas J. Watson, MSPH, PhD, FISPE, Suzanne West, MPH, PhD, FISPE, Karen Wilcock, PhD, MPH, Robert P. Wise, MD, MPH, FISPE.

**Перевод под редакцией Колбина Алексея Сергеевича –**

д.м.н., заведующий кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова;  
профессор кафедры фармакологии СПбГУ; президент Санкт-Петербургского отделения ISPOR  
(Международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов)

Перевод и адаптация выполнены сотрудниками кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

**Галанкин Тимофей Леонидович** – к.м.н., заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

**Топоров Александр Андреевич** – врач-соисследователь Медицинского центра «БиоЭк».

**Вербицкая Елена Владимировна** – к.б.н., заведующая отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

**Логиновская Ольга Александровна** – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; директор по качеству и корпоративному развитию Flex Databases.

All right reserved. Authorized translation from the English language edition  
published by John Wiley & Sons, Inc.

Not part of this book may be reproduced in any form without the written permission  
of the original copyright holder, John Wiley & Sons, Inc

Все права защищены, принадлежат издательству John Wiley & Sons, Inc. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-906499-37-0



9 785906 499370

John Wiley & Sons, Inc ©, 2015  
Перевод под редакцией Колбина А.С. 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	5
Цели .....	6
Сфера охвата и применение .....	6
<b>Составление протокола исследования</b> .....	8
<b>Ответственность участников исследования, требования к персоналу, помещениям, ресурсам, подрядчикам</b> .....	16
Ответственность участников исследования .....	16
Требования к персоналу .....	16
Требования к помещениям .....	17
Требования к подрядчикам .....	17
<b>Проведение исследования</b> .....	18
Защита субъектов исследования .....	18
Сбор данных, их обработка и верификация. ....	19
Анализ .....	20
Отчеты по исследованию .....	21
<b>Взаимодействие между участниками</b> .....	24
<b>Сообщение о нежелательных явлениях в фармакоэпидемиологических исследованиях</b> .....	26
<b>Архивирование</b> .....	28
<b>Другие руководства</b> .....	30
<b>Список литературы</b> .....	32
<b>Глоссарий</b> .....	33

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>КИО</b>	Контрактная исследовательская организация
<b>ЛЭК</b>	Локальный этический комитет
<b>МКБ-10</b>	Международная классификация болезней 10 пересмотра
<b>НЭК</b>	Независимый этический комитет (в РФ представлены ЛЭКаами)
<b>НФП</b>	Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика
<b>НЯ</b>	Нежелательные явления
<b>ЭСО</b>	Экспертный совет организации
<b>CER</b>	Сравнительный анализ эффективности (Comparative effectiveness research)
<b>CPRD</b>	База данных исследований клинической практики в Великобритании (Clinical Practice Research Datalink)
<b>CRO</b>	КИО (Contract research organization)
<b>EMA</b>	Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency)
<b>ENCePP</b>	Европейская сеть центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance)
<b>GPP</b>	Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика (Good pharmacoepidemiology practice)
<b>ICD-9-CM</b>	МКБ-9 клиническая модификация, при переводе использовано МКБ-10 (The International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification)
<b>ISPE</b>	Международное сообщество фармакоэпидемиологов (International Society of Pharmacoepidemiology)
<b>IRB</b>	ЛЭК/НЭК (Institutional Review Board)

## ВВЕДЕНИЕ

Фармакоэпидемиологические исследования предоставляют ценную информацию о влиянии на здоровье человека изделий медицинского назначения. Рекомендации ISPE о Надлежащей фармакоэпидемиологической практике (НФП) созданы чтобы помочь исследователям в планировании, проведении и трактовке фармакоэпидемиологического исследования. Настоящий документ представляет собой четвертую редакцию НФП и заменяет собой предшествующие. Хотя структура и содержание документа повторяет предыдущие версии, было добавлено несколько новых разделов, а текст НФП откорректирован в соответствии с современным положением дел.

Фармакоэпидемиология все чаще используется в оценке систем здравоохранения, вмешательствах и профилактических мероприятий (здорового образа жизни). Фармакоэпидемиология является научной основой управления рисками в клинической практике – процесса критической оценки преимуществ и рисков воздействий, а также разработки, внедрения и сравнения стратегий, способных благоприятно повлиять на баланс преимуществ и рисков. Фармакоэпидемиология также является научным базисом сравнительного анализа эффективности. Настоящие рекомендации преследуют цель стандартизировать вышеперечисленные и другие фармакоэпидемиологические исследования.

Разделы НФП:

- Составление протокола исследования;
- Ответственность, персонал, помещения и оборудование, управление ресурсами (снабжение), подрядчики (контракторы);
- Проведение исследования;
- Взаимодействие (коммуникации);
- Отчетность по нежелательным явлениям (НЯ);
- Архивирование.

## INTRODUCTION

Pharmacoepidemiologic studies provide valuable information about the health effects of healthcare products. The ISPE Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice (GPP) are intended to assist investigators with issues pertaining to the planning, conduct, and interpretation of pharmacoepidemiologic research. This paper represents the fourth version and supersedes previous versions. While the overall structure and nature of the GPP has been preserved in the current revision, new sections have been added, and the text has been updated to reflect current practice.

Pharmacoepidemiology is being used increasingly to evaluate health care systems, interventions, and health-related behaviors. Pharmacoepidemiology is the scientific backbone of therapeutic risk management – the process of assessing a product's benefits and risks, and developing, implementing, and evaluating strategies to enhance the overall balance of such benefits and risks. Pharmacoepidemiology is also the scientific backbone of comparative effectiveness research (CER). These guidelines are intended to address these activities and other pharmacoepidemiologic studies.

The GPP addresses the following areas:

- protocol development,
- responsibilities, personnel, facilities, resource commitment, and contractors,
- study conduct,
- communication,
- adverse event reporting, and
- archiving

### *Цели*

НФП предоставляет руководства и процедуры для достижения качества и целостности фармакоэпидемиологических исследований и приведения документации по исследованию к единому стандарту. НФП не описывает методики проведения исследования и не является гарантией того, что исследователи получают валидные результаты.

НФП преследует следующие специфические цели:

- (1) Помочь исследователям в соблюдении принципов качественной фармакоэпидемиологической практики, включая управление рисками и исследование сравнительной эффективности;
- (2) Способствовать проведению качественных фармакоэпидемиологических исследований за счет поощрения тщательного сбора данных, анализа и отчетности;
- (3) Предоставить рабочую схему для проведения и оценки фармакоэпидемиологических исследований;
- (4) Научить грамотно использовать технические ресурсы, путем выбора необходимого дизайна и тщательного планирования исследования;
- (5) Повысить прозрачность и контроль этической целостности исследования.

### *Сфера охвата и применение*

НФП охватывает все типы фармакоэпидемиологических исследований, включая оценку возможности проведения исследования, валидационные исследования, описательные исследования, этиологические исследования, и все этапы выполнения таких исследований, от дизайна до публикации.

Управление рисками в клинической практике образует формальную основу для интеграции медицины, фармакоэпидемиологии и здравоохранения при разработке и обслуживании препаратов и изделий медицинского назначения.

Фармакоэпидемиология играет ключевую роль в оценке рисков и измерении эффектив-

### *Goals*

The GPP propose essential practices and procedures that should be considered to help ensure the quality and integrity of pharmacoepidemiologic research and to provide adequate documentation of research methods and results. The GPP do not prescribe specific research methods nor will adherence to guidelines guarantee valid research.

The GPP have the following specific goals:

- (1) to assist researchers in adhering to good pharmacoepidemiologic research principles, including the use of pharmacoepidemiologic studies for risk management activities and CER;
- (2) to promote sound pharmacoepidemiologic research by encouraging rigorous data collection, analysis, and reporting;
- (3) to provide a framework for conducting and evaluating pharmacoepidemiologic studies;
- (4) to facilitate the appropriate utilization of technical resources by promoting careful study design and planning of study conduct; and
- (5) to facilitate transparency and ethical integrity in research conduct.

### *Scope and application*

The GPP are intended to apply broadly to all types of pharmacoepidemiologic research, including feasibility assessments, validation studies, descriptive studies, and etiologic investigations, and all of their related activities from design through publication.

Therapeutic risk management activities provide a formal framework in which medicine, pharmacoepidemiology, and public health are integrated in the development and life-cycle management of healthcare products.

Pharmacoepidemiology is the core science of risk assessment and the evaluation of the effectiveness of risk minimization interventions.



ности мероприятий по минимизации рисков. Следовательно, НФП также может быть использована для управления рисками.

Аналогичным образом, НФП – важная часть исследований сравнительной эффективности, призванных разрешать клинические проблемы с помощью использования точных методов для сравнения альтернативных методов лечения. Исследования сравнительной эффективности определяются постановкой изучаемых вопросов, а методами.

Therefore, the GPP also support risk management activities.

In a similar fashion, pharmacoepidemiology is the core discipline of CER. Such activities are based on problems from clinical medicine, by using rigorous methods to compare the outcomes of two or more therapeutic alternatives. Thereby, comparative effectiveness activities are defined by their research questions rather than by their methods.

## СОСТАВЛЕНИЕ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

В каждом исследовании должен присутствовать написанный протокол исследования. При планировании исследования, составление протокола – один из первых шагов, и по ходу исследования в протокол, по необходимости, следует вносить поправки. Некоторые регуляторы, например, ЕМА и ENCePP, предоставляют стандарт по содержанию и формату протокола пострегистрационного исследования безопасности или эффективности. Если при планировании исследования, такие стандарты не были использованы, нужно проверить протокол на наличие следующих элементов:

- (A) Описательная часть (например, описание дизайна и популяции) и идентификатор версии (например, дата); по возможности – указать регистрационный номер (clintrials.gov или регистр ENCePP).
- (B) Имена, должности, научные звания, адреса и учреждения всех ответственных лиц, включая главного исследователя, со-исследователей; а также список всех участвующих институтов и других релевантных объектов.
- (C) Имя и адрес каждого спонсора.
- (D) Краткое содержание протокола исследования (синопсис).
- (E) Поставленные перед исследованием задачи, этапы и горизонт.
- (F) Цели, задачи исследования и их обоснование.

*Задачи исследования описывают те знания или информацию, которую исследователь хочет получить. Цели перечисляют воздействия и интересующие исходы, а также оцениваемые гипотезы. В протоколе исследования первоначальные гипотезы должны быть отделены от конечных. В обосновании нужно описать, как достижение целей способствует решению задач исследования. Предмет исследования может быть сформулирован по схеме PICOT: популяция (Population), вмешательство*

## PROTOCOL DEVELOPMENT

Each study should have a written protocol. A protocol should be drafted as one of the first steps in any research project, and the protocol should be amended or updated as needed throughout the course of the study. Some jurisdictions, such as the European Union, through EMA and ENCePP, provide guidance on the content and format of the protocol for post-authorisation safety or effectiveness studies. For studies where no such guidance is applicable, the protocol should include the following elements:

- (A) a descriptive title (e.g., indicating study design and population) and version identifier (e.g., date); if applicable, the registration number (clintrials.gov or ENCePP register) should be indicated.
- (B) the names, titles, degrees, addresses, and affiliations of all responsible parties, including the principal investigator, co-investigators, and a list of all collaborating primary institutions and other relevant study sites;
- (C) the name and address of each sponsor;
- (D) a synopsis of the protocol;
- (E) the proposed study tasks, milestones, and timeline;
- (F) a statement of research objectives, specific aims, and rationale;

*Research objectives describe the knowledge or information to be gained from the study. Specific aims list key exposures and outcomes of interest, and any hypotheses to be evaluated. The protocol should distinguish between a limited number of a priori research hypotheses and hypotheses that are generated based on knowledge of the source data. The rationale explains how achievement of the specific aims will further the research objectives. The research question may be phrased by using the PICOT template;*

(Intervention), группа сравнения (Comparator), исход (Outcome), длительность (Timing).

(G) Критический обзор литературы для описания актуальности темы и научной новизны исследования;

*В обзоре литературы необходимо описать существующие пробелы в знаниях, которые планируется заполнить с помощью исследования. Обзор литературы может включать релевантные эксперименты на животных и людях, клинические исследования, эпидемиологическую и/или социологическую статистику, предшествующие фармакоэпидемиологические исследования. Обзор литературы также должен приводить результаты схожих исследований и ожидаемый вклад настоящего исследования.*

(H) Описание методов исследования, в том числе:

(1) Общий дизайн исследования и причины выбора типа дизайна;

*Примеры дизайнов исследования: случай-контроль, когортное исследование, кросс-секционное исследование, вложенное(гнездовое) исследование случай-контроль, исследование с самоконтролем, рандомизированное испытание, гибридные дизайны. Оценка возможности проведения исследования, пилотные исследования, которые могут помочь с выбором дизайна исследования, следует также привести здесь.*

(2) Изучаемая популяция/выборка;

*Популяция описывается субъектами, местом, временем проведения исследования, критериями включения и исключения. По возможности необходимо привести обоснование выбора критериев включения и исключения, а также их влияние на количество доступных для анализа субъектов. Если проводится отбор из какой-то определенной популяции необходимо описать технологию отбора. Следует привести обоснования того, что выборку необходимого размера удастся получить из ланируемого источника данных и при соответствующем дизайне (например, с помо-*

*population, intervention, comparator, outcome, and timing.*

(G) a critical review of the literature to evaluate pertinent information and gaps in knowledge;

*The literature review should describe specific gaps in knowledge that the study is intended to fill. The literature review might encompass relevant animal and human experiments, clinical studies, vital statistics, and previous epidemiologic studies. The literature review should also cite the findings of similar studies, and the expected contribution of the current study.*

(H) a description of the research methods, including the following:

(1) the overall research design and reasons for choosing the proposed study design;

*Research designs include, for example, case-control, cohort, cross-sectional, nested case-control, self-controlled, randomized trials or hybrid designs. Any feasibility or pilot work that informed the choice of design should be described here.*

(2) the population or sample to be studied;

*The population is defined in terms of persons, place, time period, and selection criteria. The rationale for the inclusion and exclusion criteria and their impact on the number of subjects available for analysis should be described, if known. If any sampling from a defined population is undertaken, description of the population and details of sampling methods should be provided. Some justification should be given to support that the necessary study size is actually attainable from the given data source or design. This could be data from informal queries or pilot studies. Considerations of generalizability from the study*

цию неофициальных запросов или пилотных исследований). Здесь могут быть озвучены соображения об обобщаемости исследуемой популяции с субъектами реальной клинической практики.

(3) Стратегии и источники данных для определения воздействий, клинических исходов, конфаундеров, модификаторов эффекта и прочих релевантных переменных;

*К источникам данных можно отнести вопросники, больничные эпикризы, выписки из первичных документов (например, историй болезни), базы данных лечебно-профилактических учреждений, электронные истории болезней, коллекции дополнительных данных, административные записи, такие как регистрационные листы соответствия критериям включения в исследование, журналы выдачи медикаментов, лабораторные анализы, исторический поиск записей о случаях контакта воздействия и работы или регистры ассоциаций воздействий и заболеваний. Если в качестве источников использовали базы данных других проектов, это нужно указать (например, Medicare, CPRD, и MarketScan). По возможности необходимо использовать только валидизированные инструменты с указанием способа их валидации и обобщенной информацией о том, что известно о полноте и валидности этих инструментов и измерений при их использовании. Если инструменты или методы по сбору данных будут опробованы в пилотном исследовании, нужно прописать план его проведения. Следует указать процедуры валидации диагноза, если они будут использованы.*

(4) Стандартизированные рабочие определения заболевания, воздействий, исходов, рисков;

*Рабочее определение должно быть независимо от конкретной клинической ситуации. Например, «эпизод пневмоцистной пневмонии» — это не рабочее определение, лучше написать «госпитализация с кодом диагноза выписки B59 по МКБ-10». Если для определения воздействия или состояния здоровья были ис-*

*population to those actually receiving the drug may be voiced here.*

(3) the strategies and data sources for determining exposures, health outcomes, and all other variables relevant to the study objectives, such as potential confounding variables and effect measure modifiers;

*Data sources might include, for example, questionnaires, hospital discharge files, abstracts of primary clinical records, clinical databases, electronic medical records, ad hoc data collection, administrative records such as eligibility files, prescription drug files, biological measurements, exposure/work history record reviews, or exposure/disease registries. If the study uses secondary data, the name of the data source should be included (e.g., Medicare, CPRD, and MarketScan). Use validated instruments and measures whenever such exist and describe the validation method and summarize what is known about the completeness and validity of those instruments and measures. If data collection methods or instruments will be tested in a pilot study, plans for the pilot study should be described. Any procedures to be used to validate diagnosis should be described.*

(4) clear operational definitions of disease state, exposures, health outcomes, and other measured risk factors for outcome;

*An operational definition is one that can be implemented independently using the data available in the proposed study. For example “pneumocystis carinii pneumonia, episode” is not an operational definition; a better description would be “hospitalization with a principal discharge diag-*

пользованы сложные алгоритмы, нужно их описать или привести ссылку.

(5) Планируемый размер выборки, статистическая точность и способы их определения;

*Описать взаимосвязь между целями исследования и размером выборки в контексте каждого исхода. В большинстве случаев, желательно описывать цели исследования (первичные показатели) в терминах точности оценок результата, а не статистической мощности. Для исследований безопасности целесообразно уточнять размер выборки, который позволит выявить оговоренный заранее минимальный размер риска с оговоренной заранее статистической мощностью (например, «исследование обладает 80% мощностью для выявления увеличения относительного риска в 3 раза и более для лекарственного средства X по сравнению с другими лекарственными средствами, использующимися при данном состоянии»). Для описательных исследований, например, исследований по количеству (частоте) использования лекарственных средств, где результат выражается в виде частоты, а не связи, в протоколе нужно указать ожидаемую точность оценок частот.*

(6) Методы, использованные при сборе и организации данных;

*Необходимо описать или дать ссылку на все процедуры предварительного тестирования используемых инструментов, а также все руководства и тренинги, предоставленные интервьюерам, референтам, кодировщикам, менеджерам баз данных. Здесь же нужно указывать процедуры связи между базами данными и извлечения информации (data mining) из них. Если данные валидированы, нужно описать методы (например, использование кодов МКБ-10).*

(7) Процедуры организации базы данных;

*Необходимо описать программные и аппаратные средства, используемые для управления данными и статистического анализа, которые используются в исследовании. Необходи-*

*мости of ICD-9-CM code 136.3.” If complex algorithms are used to establish exposure or health status, they should be described or referenced.*

(5) projected study size, statistical precision, and the basis for their determination;

*Describe the relation between the specific aims of the study and the projected study size in relation to each outcome. In most circumstances, it is desirable to express study goals in terms of precision sought for study estimates rather than statistical power. For safety studies, it may be useful to specify the sample size that can minimally detect a pre-specified risk with a pre-specified power, for example, “the study has an 80% power to detect a relative risk of 3 or greater for drug x compared with treatment with other drugs commonly used in this condition.” For descriptive studies, for example, studies on drug utilization, where the result is a measure of frequency rather than of association, the protocol might specify the expected precision of these frequency estimates, if possible.*

(6) methods used in assembling the study data;

*This should include a description of, or reference to, any pre-testing procedures for research instruments and any manuals and formal training to be provided to interviewers, abstractors, coders, or data entry personnel. This should also include procedures for linkage and data mining of administrative databases. If data are validated, methods should be mentioned, for example, review of ICD codes.*

(7) procedures for data management;

*Describe data management and statistical software programs and hardware to be used in the study. Describe data preparation as well as the methods for data retrieval and collection. Data*

димо описать подготовку данных, а также методы извлечения и сбора данных. Управление данными (дата менеджмент) также включает в себя методы коррекции несоответствий и ошибок, замены пропущенных значений и модификации исходных данных.

(8) Методы анализа данных;

Анализ данных включает в себя сравнения и методы анализа, представления результатов, категоризации, процедуры контроля источников систематических ошибок и их влияния на результат, например, возможное влияние систематических ошибок отбора, ошибок классификации, пропущенных значений, а также влияние конфаундеров. Например, необходимо описать статистические процедуры, которые будут применяться для получения точечных оценок и доверительных интервалов частот или мер связи. Если используется анализ чувствительности, его следует описать. Детали статистического анализа могут быть представлены позже, однако до начала проведения анализа, как часть Поправок к протоколу, но чаще как отдельный документ, называемый План Статистического Анализа. Смотри пункт Анализ в разделе Проведение исследования.

(9) Описание процедур обеспечения качества и контроля качества на всех этапах исследования;

Должны быть описаны механизмы обеспечения качества и целостности данных или представлены ссылки (если процедуры сбора существующих данных опубликованы или находятся в общественном доступе), включая процедуры конспектирования оригинальных статей, степень верификации исходных данных, обоснование выбора конечных точек, контроль и наблюдение за процессом программирования. По необходимости, приложить данные о сертификации и аттестации участвующих лабораторий и исследовательских групп.

management also includes methods used to correct inconsistencies or errors, impute values, or modify raw data.

(8) methods for data analysis;

Data analysis comprises comparisons and methods for analyzing and presenting results, categorizations, and procedures to control sources of bias and their influence on results, for example, possible impact of biases due to selection bias, misclassification, confounding, and missing data. For instance, the statistical procedures to be applied to the data to obtain point estimates and confidence intervals of measures of occurrence or association should be presented. Any sensitivity analyses should be described. Details of the statistical analysis may be specified later, but before analysis begins, as part of a protocol amendment to the study protocol, or more typically as a separate document, usually referred to as a Statistical Analysis Plan. See Analysis under Study Conduct section.

(9) a description of quality assurance and quality control procedures for all phases of the study;

Mechanisms to ensure data quality and integrity should be described or referenced if the mechanisms are published elsewhere (e.g., when publications describing procedures for existing data collection systems are published or in the public domain), including abstraction of original documents, extent of source data verification, validation of endpoints, and revision and oversight of programming. As appropriate, include certification and/or qualifications of any supporting laboratory or research groups.

(10) Ограничения и сильные стороны дизайна, источников данных и аналитических методик;

*Этот раздел должен содержать, по меньшей мере, сведения о возможных конфаундерах, ошибках в классификации, ошибках выборки, обобщаемости и случайных ошибках. Необходимо обсудить успешность предпринятых мер по уменьшению ошибок.*

(I) Обеспечение безопасности субъектов исследования;

*Эта часть должна включать ожидаемый риск для субъектов, методы сохранения конфиденциальности информации полученной от субъектов исследования, а также обстоятельства и гарантии, при которых возможна передача информации о субъектах третьим лицам. Должны быть описаны условия преждевременного прекращения исследования (правила остановки) по этическим причинам. Должны быть описаны процедуры мониторинга результатов клинического исследования, а также необходимость привлечения для этих целей Комитета (совета) по мониторингу безопасности данных. Процедура согласования протокола в ЭСО/НЭК и требований к информированному согласию должны быть приведены в соответствие с законодательством страны. Наименьший риск для потенциальных субъектов представляют исследования, использующие деперсонализированную информацию вторичных баз данных, открытых или коммерческих источников. Для таких исследований не требуется заключение НЭК, если исследования удовлетворяют остальным требованиям по обеспечению безопасности субъектов исследования. Если исследование освобождено от рассмотрения в НЭК, это должно быть указано и надлежащим образом обосновано в протоколе. Если научно-исследовательская организация, в которой работает исследователь, или владелец источника данных требуют рассмотрения всех исследований в НЭК, даже освобожденных от такой необходимости, это обстоятельство*

(10) limitations or strengths of the study design, data sources, and analytic methods;

*At a minimum, issues relating to confounding, misclassification, selection bias, generalizability, and random error should be considered. The likely success of efforts taken to reduce errors should be discussed.*

(I) a description of plans for protecting human subjects;

*This section should include information about whether study subjects will be placed at risk as a result of the study, provisions for maintaining confidentiality of information on study subjects, and potential circumstances and safeguards under which identifiable personal information may be provided to entities outside the study. Conditions under which a clinical trial would be terminated for ethical reasons (stopping rules) should be described. Procedures for monitoring results should be described, and the use of a Data Safety Monitoring Board for clinical trials should be considered for this purpose. The need for submitting the protocol to an Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee and the requirement of informed consent should be considered in accordance with local law. Research using de-identified data from commercially or publicly available secondary data sources represents the lowest risk to potential subjects because it involves the collection of anonymous or publicly available data. These studies therefore may not require IRB review in all jurisdictions if the study meets other legal and regulatory requirements for the protection of human subjects. If the study is categorized as exempt from IRB review, this should be stated and duly referenced in the protocol. Further, if the investigator's sponsoring institution (e.g., university) or owner of the data source requires the registration and/or ethical review of all research, including "exempt from human subjects research," this should also be stated. See section on Protection of human subjects.*

ство необходимо указать. См. раздел Защита субъектов исследования.

(J) Планы распространения результатов исследования, включая ограничения по объему и времени публикации материалов;

*Существуют этические обязательства исследователей по публикации научно- и социально значимых результатов (например, результаты по безопасности реализуемого лекарственного средства). Правила соблюдения авторства можно найти в руководстве Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (<http://www.icmje.org/>). (см. раздел Взаимодействие между участниками).*

(K) Список литературы;

(L) Датированные поправки к протоколу;

*Значимые отклонения от протокола (такие как изменения популяции или выборки после начала исследования), вместе с обоснованием таких отклонений, должны быть прописаны. Точно также следует прописывать и обосновывать любые изменения, произведенные во время анализа данных.*

(M) Архивирование или регистрация протокола;

*ISPE рекомендует регистрировать и опубликовывать протокол фармакоэпидемиологического исследования на открытых сайтах, таких как реестр ENCePP (он же EU PAS реестр) или ClinicalTrials.gov. Регистрация и/или публикация протокола подразумевает невозможность его отзыва в будущем. При регистрации исследователь может воспользоваться опцией отсроченной публикации протокола, когда общий доступ к протоколу будет открыт через заранее оговоренное время после его подачи на сайт. Смысл такой отсрочки в том, чтобы избежать систематических ошибок воспоминания и других ошибок у участников исследования из-за того, что им станет известна рабочая гипотеза исследования (например, при проведении исследования случай-контроль и сборе анамнестических данных со слов участников). Процедуры*

(J) a description of plans for disseminating and communicating study results, including the presence or absence of any restrictions on the extent and timing of publication;

*There is an ethical obligation to disseminate findings of potential scientific or public health importance (e.g., results pertaining to the safety of a marketed medication). Authorship should follow guidelines established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). See also Communication section.*

(K) bibliographic references;

(L) dated amendments to the protocol;

*Significant deviations from the protocol, such as any changes in the population or sample that were implemented after the beginning of the study, along with the rationale, should be documented in writing. Any changes made after data analysis has begun should be documented as such and the rationale provided.*

(M) archiving or registration of protocol;

*ISPE endorses the opportunity to register and publicly disclose hypothesis-driven pharmacoepidemiology research protocols in a suitable public site, such as the ENCePP registry (also currently functioning as the EU PAS Register) or ClinicalTrials.gov. If it is chosen, registration and disclosure should be permanent, without the option to retract the protocol. If possible, the researcher may choose to register a protocol with a published timetable for its later disclosure, rather than immediately disclose the protocol at the time of registration. This delay may be scientifically appropriate to avoid the potential for recall or other bias resulting from study participants' knowledge of the study hypothesis, such as in a case control study collecting data on past exposures. The procedures for protocol registration should also include a mechanism for amendment of previously posted protocols. In the registration*



регистрации протокола также должны включать механизм внесения последующих поправок. В заявлении о регистрации протокола на сайте исследователи должны указать степень их уверенности в исходе предстоящего исследования и основания такого прогноза.

(N)Исключения из общих требований по оформлению протокола;

*Активный фармаконадзор стремится проактивно выявлять подозреваемые или ожидаемые нежелательные явления. Быстрое выявление потенциальных сигналов – главная цель активного надзора. Несмотря на то, что при проведении фармаконадзора обычно задействованы убедительные дизайны и аналитические подходы, он часто осуществляется без детально оформленного протокола. При надзоре выявленные тревожные сигналы расследуют с помощью методик сопоставления пар «специфический продукт – исход». Если подтверждение или опровержение сигналов опасности будет проводиться согласно протоколу, анализ должен максимально соответствовать рекомендациям НФП.*

*statement, the investigators should declare the extent to which they were aware, through advance exploratory analyses, of the likely ultimate findings of the study at the time that the protocol is submitted.*

(N)exceptions from overall protocol requirement;

*Active surveillance of medical products seeks to proactively identify suspected or unanticipated medical product-associated adverse events. The primary goal of active surveillance is to identify potential safety signals quickly. While these active surveillance activities generally employ sound design and analytic approaches, they are often not fully specified, protocol-driven analyses. As part of surveillance, identified safety alerts undergo further investigations using methods that are tailored to specific product–outcome pairs. If a protocol-driven assessment is deemed necessary to confirm or refute the safety signal, the analysis should follow the GPP to the extent possible.*

## **ОТВЕТСТВЕННОСТЬ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ТРЕБОВАНИЯ К ПЕРСОНАЛУ, ПОМЕЩЕНИЯМ, РЕСУРСАМ, ПОДРЯДЧИКАМ**

### *Ответственность участников исследования*

Организации и частные лица, являющиеся спонсорами и руководителями исследования, несут за исследование полную ответственность. Их взаимоотношения, роли и ответственности должны быть прописаны.

Должны быть четко обозначены лица, ответственные за проведение фармакоэпидемиологического исследования, их области экспертизы и степень самостоятельности. В случае если проект спонсируется одной организацией (например, фармацевтической компанией или государственной структурой), а реализуется другой (например, университетом или контрактной исследовательской организацией, КИО), ответственность за научную добросовестность делится между участниками (то есть, между спонсором, главным исследователем, сотрудниками КИО, и организацией, в которой трудоустроен главный исследователь). Общая ответственность требует указания в контрактах с подрядчиками сроков выполнения работ и действий, которые будут предприняты в случае их срыва. В контракте должны быть описаны роли и ответственности спонсора и каждого из подрядчиков, касающиеся в том числе доступа к данным, авторских прав, хранения архива.

### *Требования к персоналу*

Требования к персоналу, задействованному в проведении эпидемиологического исследования, включают профильное образование, курсы повышения квалификации или опыт работы, необходимый для компетентного выполнения своих обязанностей. Организация должна хранить и обновлять журнал тренинга и опыт работы персонала. Необходимо вести список лиц непосредственно занятых в отдельных процессах и их супервизоров с указанием текущих должностей.

## **RESPONSIBILITIES, PERSONNEL, FACILITIES, RESOURCE COMMITMENT, AND CONTRACTORS**

### *Responsibilities*

The organization(s) and individual(s) conducting and sponsoring the research shall be fully responsible for the research. The relationship, roles, and responsibilities of the organizations and/or individuals conducting and sponsoring the study should be described.

The individuals responsible for pharmacoepidemiologic research, along with the type of expertise and autonomy in conducting the research, should be stated clearly. For projects sponsored by one organization (such as a pharmaceutical company or government agency) but implemented by another (e.g., an academic institution or a contract research organization [CRO]), responsibility for scientific integrity is shared by the collaborating institutions (e.g., sponsor, the principal investigator conducting the study, the senior qualified epidemiology staff within the CRO, and the organization that employs the principal investigator). In such situations of shared responsibility, contractual arrangements should include a timeline for study completion and potential actions to be taken if the timeline cannot be met. In particular, the contract should delineate the roles and responsibilities to be assumed by the study sponsor and the contractor(s) in communicating various aspects of the study as well as data access, ownership, and archiving.

### *Personnel*

Personnel engaged in epidemiologic research and related activities should have the education, training, or experience necessary to perform the assigned functions competently. The organization should maintain a current summary of training and experience of these personnel. A list of individuals engaged in or supervising activities should be maintained and updated periodically with current job titles.

### *Требования к помещениям*

Организация должна обеспечить персонал исследования необходимыми для работы помещениями. Отдельные комнаты должны быть выделены для хранения документации с соблюдением региональных требований к обеспечению конфиденциальности и безопасности записей.

### *Требования к подрядчикам*

С целью гарантии соблюдения подрядчиками принципов НФП, спонсору рекомендуется оговорить за собой право инспектировать помещения подрядчика во время исследования и в течение некоторого необходимого времени после его завершения. Инспекция может касаться оборудования, рабочих документов, компьютерных программ, и других документов, имеющих отношение к исследованию. Процедура проведения аудита, включая принципы соблюдения конфиденциальности пациентов, должны быть оговорены до начала работ по контракту.

### *Facilities*

Adequate physical facilities shall be provided to all those engaged in epidemiologic research and related activities. Suitable storage facilities shall be available to maintain technical records in a secure and confidential environment in compliance with local regulations.

### *Contractors*

For the purposes of ensuring and documenting the contractor's conformance with the GPP, it is recommended that the study sponsor have the right during the course of the study, and for a reasonable period following completion of the study, to inspect the contractor's facilities, including equipment, technical record, programming, and records relating to the work conducted under the sponsor's contract. The nature of the audit, including procedures that ensure patient confidentiality, should be agreed upon at the outset of any contract.

## ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Главный исследователь несёт ответственность за все этапы исследования, включая ежедневную рутинную исследовательскую работу, интерпретацию полученных данных, подготовку и публикацию финального отчета. Его ответственность распространяется на все аспекты исследования, включая периодическое информирование о прогрессе исследования и контроль качества.

Решение о досрочном прекращении исследования является нечастой практикой и должно приниматься с осторожностью, обосновываться серьезными этическими и научными причинами и документироваться в письменном виде. В редких случаях исследование может быть прекращено по административным причинам. Спонсоры и исследователи должны заранее прописать в протоколе обстоятельства досрочного прекращения исследования. Туда же необходимо включить алгоритм решения конфликта.

### *Защита субъектов исследования*

Для всех исследований с участием людей требуется одобрение НЭК. Исследования, в которых используются обезличенные коммерческие или публичные вторичные данные, в некоторых странах не считаются исследованиями с участием людей и не требуют одобрения локального этического комитета. В случае если исследование представляет риск для субъекта или использует данные с персональными идентификаторами (например, данные истории болезни), может потребоваться информированное согласие помимо того согласия, которое субъекты давали для включения в базу данных. Определение термина «персональный идентификатор» отличается в разных странах; если необходимо использовать такие данные, нужно ознакомиться с местным законодательством.

В некоторых странах и при некоторых обстоятельствах, возможно использование пер-

## STUDY CONDUCT

The principal investigator shall be responsible for the overall content of the research project, including the day-to-day conduct of the study, interpretation of the study data, and preparation and publication of the final report. These responsibilities extend to all aspects of the study, including periodic reporting of study progress as well as quality assurance.

The unusual decision to terminate a study prematurely should be taken with great caution and should be based on good scientific and ethical reasons and documented in writing. There may be rare instances in which administrative reasons require study termination. Investigators and sponsors should specify and agree in advance about the circumstances under which the study could be terminated early. Included should be a mechanism for resolution of any disagreement.

### *Protection of human subjects*

Approval by an IRB, Independent Ethics Committee, or other appropriate body, should be obtained for all research involving human subjects. Studies using commercially or publicly available de-identified secondary data sources, or which meet certain other criteria, are not considered research involving human subjects in some countries and may be exempt from IRB review. Informed consent beyond that already obtained for participants in a research database may be needed when the research imposes a risk for patients or data containing personal identifiers is required by the investigator (e.g., medical record). The legal definition of a personal identifier varies across countries; therefore, national and local laws should be consulted when proposing to obtain this type of data.

In some circumstances, and in some countries, disclosure of relevant personal medical informa-

сональных медицинских данных (например, данных истории болезни) без согласия пациентов, в случаях, предусмотренных законодательством. Например, когда государственная организация проводит санитарно-эпидемиологический надзор или фармаконадзор используя вторичные источники данных (см. раздел Протокол исследования, пункт N о фармаконадзоре).

Исследователи должны гарантировать, что в соответствии с применимыми законами и нормативными актами персональные идентификаторы будут удалены из любых исследовательских файлов, к которым будет иметь доступ персонал, не участвующий в исследовании. Везде, где это возможно, материалы исследования должны быть закодированы и лишены персональных идентификаторов. Криптографические ключи должны храниться отдельно от материалов исследования. Персонал, имеющий доступ к данным с персональными идентификаторами, должен подписать обязательство о неразглашении конфиденциальной информации. Дополнительную информацию по этому вопросу можно получить в ISPE руководствах: «Конфиденциальность данных», «Конфиденциальность медицинских карт», «Исследование в интересах здравоохранения» (<http://www.pharmacoepi.org/resources/privacy.cfm>)<sup>1</sup>. Образцы крови и сыворотки, оставшиеся на хранении после завершения исследования, являются ценным ресурсом. Однако защита конфиденциальности таких данных требует отдельного рассмотрения (см. рекомендации Национального института сердца, легких и крови США, NHLBI)<sup>2</sup>.

#### *Сбор данных, их обработка и верификация.*

Все собранные данные должны быть занесены на носители информации аккуратно, безотлагательно и разборчиво. Сотрудник/сотрудники, ответственные за целостность дан-

tion (e.g., medical record) without consent is permissible under public health laws, for example, when government organizations conduct infectious disease surveillance or monitoring and reporting adverse drug reactions through secondary data sources (see section on Protocol Development, N on Active Surveillance).

Investigators shall ensure that personal identifiers will be removed from any study files that are accessible to non-study personnel in accordance with applicable laws and regulations. Whenever feasible, study files should be coded and stripped of personal identifiers, and code keys should be stored separate from study files. All personnel with access to data containing personal identifiers should sign a pledge to maintain the confidentiality of study subjects. For additional information, please consult the ISPE guidelines on Data Privacy, Medical Record Confidentiality, and Research in the Interest of Public Health (<http://www.pharmacoepi.org/resources/privacy.cfm>). Blood and serum sample collections stored after completion of clinical studies are a valuable resource. However, protecting confidentiality in such data requires special consideration, and investigators are encouraged to consult guidelines developed by the NHLBI.

#### *Data collection, management, and verification*

All data collected for the study should be recorded accurately, promptly, and legibly. The individual(s) responsible for the integrity of the data, computerized or hard copy, shall be identified and shall have the education, training, and experience needed to perform the assigned tasks.

<sup>1</sup> Перечисленные три руководства ISPE не переведены на русский язык.

<sup>2</sup> Руководства NHLBI не переведены на русский язык.

ных на электронном или бумажном носителе, должны иметь персональные идентификаторы и иметь соответствующее образование, тренинги и опыт работы.

Все процедуры, используемые для получения, верификации и обеспечения качества и целостности данных, следует подробно описать, чтобы их можно было воспроизвести. Эти процедуры должны сохранять документальный след, с помощью которого можно отследить все правки, включая даты, когда они были сделаны. Любые изменения входных данных следует указывать. Для любой конечной точки, или ковариаты (в когортном исследовании или в рандомизированном контролируемом испытании), или воздействия (в исследовании «случай-контроль»), статус которых определяется субъективно, в протоколе следует указать методы ослепления специалистов, проводящих субъективную оценку исходов (в когортном исследовании) или воздействий («случай-контроль»). Документирование методов ослепления следует продолжать на протяжении периода исследования и периода архивирования.

Безопасность данных должна обеспечиваться в любое время. Доступ к данным должен быть ограничен авторизованными сотрудниками. Чтобы обеспечить аутентичность, целостность и конфиденциальность информации, передаваемой через открытые сети (например, Интернет), следует пользоваться системами с контролем кодированием сигнала. На протяжении всего исследования следует сохранять копии.

#### *Анализ*

- (1) Должен присутствовать четко обозначенный план статистического анализа, включая статистические процедуры и заготовки таблиц. План статистического анализа должен быть финализирован до окончания сбора данных.
- (2) Все программные продукты и дополнительные пакеты к ним для работы с данными и статистического анализа, должны

All procedures used to obtain, verify, and promote the quality and integrity of the data should be recorded in sufficient detail so that others can replicate them. A historical file of these procedures shall be maintained, including all revisions and the dates of such revisions. Any changes in data entries shall be documented. For any endpoint or covariate status ascertainment (in a cohort study or trial) or exposure ascertainment (in a case-control study) that requires adjudication, all measures taken to assure blinding of the adjudicators to the exposure (cohort) or outcome (case-control) status of the subject should be outlined in the protocol. Documentation of these measures needs to be maintained with the data files throughout the course of the study and archiving period.

Security of the data should be maintained at all times. Access should be limited to authorized individuals. Control systems, such as document encryption, should be used to ensure the authenticity, integrity, and confidentiality of electronic records when transmitted over open networks (e.g., the Internet). Adequate back up of the data should be maintained throughout the course of the study.

#### *Analysis*

- (1) A clearly defined statistical analysis plan, including statistical procedures and shell tables should be documented. The statistical analysis plan should be finalized before the end of data collection.
- (2) All data management and statistical analysis programs and packages used in the analyses should be documented and archived.

быть описаны и заархивированы. В разумных пределах необходимо валидировать и описать промежуточные этапы анализа.

- (3) Анализ должен быть нацелен на получение непредвзятых оценок интересующих эпидемиологических параметров (например, разницы рисков или шансов, отношения шансов или рисков). Точность оценки эффекта должна быть охарактеризована доверительным интервалом. Сопоставимость популяций при проведении объединенных оценок не должна вызывать сомнений; случаи отсутствия важных переменных должны быть обсуждены. Следует адекватно интерпретировать статистические оценки, включая доверительные интервалы, учитывая потенциальные источники ошибок и ограничения анализа. Нельзя описывать наличие/отсутствие причинно-следственных связей между воздействием и исходом, используя только эти оценки. Анализ чувствительности должен быть проведен, чтобы оценить эффект варьирования критических допущений, сделанных при анализе.

#### *Отчеты по исследованию*

Следует описать цели и задачи промежуточных отчетов, если таковые запланированы. Если необходимо, практика выдачи отчетов должна быть отражена в протоколе исследования.

Завершенное исследование обобщают в финальном отчете, который точно передает задачи, методы, результаты, сильные стороны и ограничения исследования, интерпретацию полученных находок. Как минимум, финальный отчет должен включать:

- (1) Описательный заголовок;
- (2) Абстракт;
- (3) Цели (задачи) исследования, идентичные протоколу;
- (4) Имена, должности, научные звания, адреса и организации главного исследователя и всех соисследователей;
- (5) Имена и адреса спонсоров;

Reasonable effort should be made to document and validate interim steps in the analysis.

- (3) The analysis should be directed toward the unbiased estimation of the epidemiologic parameters of interest (e.g., risk or rate differences and risk or rate ratios). The precision of effect estimates should be quantified using confidence intervals. Comparability of populations for pooled estimates should be assured, and missing of important variables should be addressed. Interpretation of statistical measures, including confidence intervals, should be tempered with appropriate judgment and acknowledgements of potential sources of error and limitations of the analysis and should never be taken as the sole or rigid basis for concluding that there is or is not a relation between an exposure and outcome. Sensitivity analyses should be conducted to examine the effect of varying potentially critical assumptions of the analysis.

#### *Study reports*

Describe the need and purpose of an interim report or analysis when applicable. If required, the issuance of such reports must be pre-specified in the study protocol.

Completed studies shall be summarized in a final report that accurately presents the study objectives, methods, results, strengths and limitations of the study, and interpretation of the findings. The final report shall include at minimum the following:

- (1) a descriptive title;
- (2) an abstract;
- (3) purpose (objectives) of the research, as stated in the protocol;
- (4) the names, titles, degrees, addresses, and affiliations of the principal investigator and all co-investigators;
- (5) name and address of each sponsor;

- (6) Даты начала и завершения исследования;
- (7) Обоснование, цели и задачи исследования;
- (8) Описание методологии исследования, включая:
- (a) Исходную популяцию и способы отбора субъектов;
  - (b) Методы сбора данных; в случае, если использовались вопросники, необходимо привести их полные копии включая шаблоны навигации по ним;
  - (c) Преобразования, вычисления, операции с данными; и
  - (d) Статистические методы используемые для анализа данных.
- (9) Обстоятельства, которые могли повлиять на качество или целостность данных:  
Необходимо описать ограничения исследования и методы, использованные для их коррекции (например, коэффициент участия субъектов исследования, пропущенные или неполные данные). Привести список всех анализов чувствительности выполненных для оценки влияния критических допущений.
- (10) Анализ данных:  
Следует включить достаточное количество таблиц, графиков и рисунков для описания соответствующих данных и подведения итогов проведенного анализа. Эпидемиологические параметры (например, риски, шансы, отношение шансов или рисков, разница шансов или рисков) являются наиболее распространенными в таком отчете. Должны быть представлены оценки параметров как без поправок на ковариаты, так и с поправками. Оценки эффекта рекомендуется характеризовать не как «значимые» или «незначимые», а приводя доверительные интервалы. Доверительные интервалы описывают и силу связи, и точность оценки, и являются более информативными, нежели чем точечные оценки, сопровождаемые уровнем значимости  $p$ .
- (11) Обсуждение сильных сторон и ограничений исследования, возможных системати-

- (6) dates on which the study was initiated and completed;
- (7) introduction with background, purpose, and specific aims of the study;
- (8) a description of the research methods, including:
- (a) source population and selection of study subjects;
  - (b) data collection methods and, if questionnaires or surveys are involved, complete copies (including skip patterns);
  - (c) transformations, calculations, or operations on the data; and
  - (d) statistical methods used in data analyses.
- (9) a description of circumstances that may have affected the quality or integrity of the data:  
Describe the limitations of study approach and the methods used to address them (e.g., response rates, missing, or incomplete data). All sensitivity analyses conducted to assess the impact of critical assumptions should be listed.
- (10) analysis of the data:  
Include sufficient tables, graphs, and illustrations to present the pertinent data and to reflect the analyses performed. Epidemiologic parameters (e.g., risks, rates, risk or rate differences, and risk or rate ratios) are the most typical epidemiologic measures to report. Both unadjusted and adjusted results should be presented. Effect measures should not be described as “significant” or “not significant.” Precision of estimates should be quantified using confidence intervals. Confidence intervals communicate both the strength of the relationship and the precision of the measure and are therefore more informative than point estimates accompanied by  $p$ -values.
- (11) a discussion of strengths, limitations, and possible bias of the study, including direction



ческих ошибок, включая их направление и выраженность (по возможности).

(12) Изложение выводов по результатам анализа;

(13) Обсуждение внедрения результатов исследования в практику:

Необходимо привести результаты исследований предыдущих авторов и оценить их согласованность с настоящим исследованием. Обсудить ограничения и возможные систематические ошибки настоящего исследования. Выводы о причинно-следственных связях должны базироваться на широком разнообразии факторов, упомянутых в разделе обсуждения. К таким факторам относятся: сила связи, временное соотношение, биологический механизм, достоверность альтернативных теорий, систематические ошибки, ошибки смешивания, точность оценок и др.

(14) Благодарности;

(15) Список использованной литературы.

and magnitude of bias, if known.

(12) a statement of the conclusions drawn from the analyses of the data;

(13) a discussion of the implication of study results:

*Cite prior research in support of and in contrast to present findings. Discuss possible biases and limitations in present research. Inferences about causal effects should be based on a variety of factors that should be explored in the discussion section. These factors include strength of relationship, temporal relationship, biological mechanism, plausibility of alternative theories, biases, confounding, precision, and others.*

(14) acknowledgements; and

(15) references.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ УЧАСТНИКАМИ**

Каждая организация и, при наличии, ее консультационный совет, должны заранее договориться о процедурах обсуждения исследования: его начала, проведения, результатов и интерпретации, включая разграничение функции участников исследования (главный исследователь, директор, спонсор). Эта процедура может быть записана в виде стандартной операционной процедуры в протоколе или договоре.

ISPE призывает обсуждать количественные оценки эпидемиологических параметров, в основном отдавая предпочтение точечным оценками и доверительным интервалам, выраженными числами или графически. Параметры безопасности лучше представлять в виде оценок относительных и абсолютных рисков. Исследователям нельзя судить о причинно-следственных связях только на основании статистической значимости (например, по значению  $p$  или наличию/отсутствию нуля в границах доверительного интервала).

Обнародование результатов исследований, имеющих научную или социальную значимость — этическая обязанность исследователя. Случаи важных находок в области здравоохранения могут подпадать не только под этические, но и законодательные требования незамедлительного их предоставления соответствующим регуляторным органам. Научное сообщество своевременно информируется о результатах исследования посредством публикации в специализированных журналах и презентации данных на конференциях, семинарах, симпозиумах.

Выступления не могут являться заменой публикации в реферируемых журналах. Авторство материала регулируется правилами Международного комитета редакторов медицинских журналов (<http://www.icmje.org/>). Все авторы должны соответствовать критериям авторства, и, наоборот, все лица, соответствую-

## **COMMUNICATION**

Each organization and its advisory board, if there is one, shall predetermine procedures under which communications of the intent, conduct, results, and interpretation of an epidemiologic study will occur, including what function individuals associated with the research must fulfill. These individuals should include the principal investigator, study director, and/or the sponsor. This procedure may be documented in the form of a company standard operating procedure, in the study protocol, or through contractual agreement.

ISPE encourages communicating quantitative estimates of epidemiologic measures, generally by using point estimates and confidence intervals, either directly or graphically. It is useful in reporting results of safety studies to include both the relative and absolute risk estimates. Investigators should not make inferences about causation based solely on the outcome of a test of significance (e.g., a  $p$ -value or a statement about the confidence interval including or not including the null value).

There is an ethical obligation to disseminate findings of potential scientific or public health importance. For findings that could have a significant impact on public health, there may be legal, as well as ethical requirements, to report the results immediately to the appropriate regulatory authorities. Scientific peers shall be informed of study results in a timely fashion by publication in the scientific literature and presentations at scientific conferences, workshops, or symposia.

Presentations at meetings should not be considered as a substitute for publication in the peer-reviewed literature. Authorship of study manuscripts should follow the guidelines established by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). All authors should meet the criteria for authorship, and all people who meet the criteria should be authors.

ющие этим критериям, должны быть упомянуты как авторы. Необходимо указать возможные конфликт интересов, финансовые и нефинансовые. В протоколе следует указать согласие придерживаться принципов данного руководства.

И наконец, спонсоры исследования (государство, частный сектор, и т.п.) должны быть проинформированы о результатах исследования в соответствии с локальными нормативными требованиями. Следует всегда указывать источник финансирования, включая прямое финансирование и снабжение лекарственными препаратами, в независимости от того, представлены результаты устно или письменно.

Potential conflicts of interest, financial and non-financial, should be disclosed. Agreement to adhere to these guidelines should be described in the protocol.

Finally, research sponsors (government agencies, private sector, etc.) shall be informed of study results in a manner that complies with local regulatory requirements. Sources of research funding, including direct funding and provision of drugs, should always be acknowledged, whether results are presented orally or in writing.

## СООБЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ В ФАРМАКОЭПИДЕМИО- ЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Обычно, в фармакоэпидемиологических исследованиях изучают связь между определенными воздействием и заболеванием (событием), основываясь на сравнении частоты событий в группах с воздействием и без, посредством статистического анализа (например, аналитические исследования). Основной целью таких исследований является определение, повышает ли лекарственное воздействие риск нежелательного явления или, наоборот, осуществляет профилактическое действие. Сообщения [в регуляторные органы] об отдельных случаях нежелательных явлений на фоне воздействий, даже сопровождающиеся каузальной оценкой, никак не способствуют достижению этой цели.

Сообщение о нежелательных явлениях [в регуляторные органы] обязательно в большинстве стран при проведении исследований, занимающихся сбором первичных данных. Процедуры, описывающие алгоритм сообщения нежелательного явления должны быть прописаны в протоколе отдельно, т.к. часто нежелательные явления не входят в число основных задач исследования. В случае особых требований нужно использовать другие рекомендации (Таблица 1).

В комплексном анализе электронных медицинских баз данных может быть выявлено непредвиденное повышение риска заболевания при определенном воздействии. Данные таких исследований могут быть включены в отчет по исследованию, но регистрация нежелательных явлений или нежелательных реакций при этом не требуется.

Исследования, использующие вторичные нарративные данные (включая истории болезни, заметки), с которыми работает эксперт, например, для с целью валидации конечных то-

## REPORTING OF ADVERSE DRUG EVENTS FROM PHARMACO- EPIDEMIOLOGY STUDIES

Pharmacoepidemiologic studies are usually designed to assess the relation between certain exposures and health events based on comparisons of the event frequency in groups with and without the exposure of interest via statistical analyses (i.e., analytic studies). The primary goal of these analytic studies is to determine whether a drug exposure increases the risk of an adverse event or provides protection against it. Therefore, causality assessment and reporting of individual exposed cases offers little, if any, scientific value to this goal. For primary data collection studies, reporting of adverse events is required by law in most countries. Because information on suspected adverse events may be identified during the course of a study, but not as a formal part of the protocol-defined study objectives, procedures for follow-up and reporting of safety information in the study should be defined by the sponsor and research team at the time of protocol development. For specific requirements, relevant regulatory guidance documents should be consulted (Table 1).

Aggregate analysis of electronic healthcare databases may also identify an unexpected increase in risk associated with a particular exposure. Such studies may be reportable as study reports, but do not require reporting of adverse events or adverse reactions.

Secondary data source studies that include medical record or narrative text review by a human reviewer, for example, studies in which endpoint validation is performed using medical record review, are an exception. These studies are generally required to report adverse drug reactions documented in the medical record/narrative text only.

If reporting requirements apply, the protocol should specify what data are being collect-

чек, являются исключением и требуют регистрации нежелательных явлений.

Если имеется требование сообщать нежелательные явления, в протоколе должно быть подробно описано какие данные должны быть собраны по нежелательному явлению и в какой форме будет происходить сообщение. Независимо от того, будут сообщаться отдельные случаи нежелательных явлений во время исследования или нет, в отчете исследования необходимо будет привести их анализ.

ed and how they will be reported. Regardless of whether individual reporting requirements apply, sponsors should convey findings of their analytic studies in aggregate form as study reports.

## АРХИВИРОВАНИЕ

Для всех документов, которые используются в клиническом исследовании, должны быть предусмотрены архивы, где материалы расположены упорядоченно и могут быть незамедлительно найдены. Каждому материалу, хранящемуся в таком архиве, должен быть присвоен уникальный индекс, позволяющий определить его содержимое и нахождение, в том числе материалы, которые не обязаны храниться в архиве. Доступ к архивам разрешен только авторизованному персоналу. Возможно, потребуется составить дополнительные процедуры сохранения конфиденциальности (см. раздел Составление протокола исследования). Материалы исследования подлежат хранению в течение 5 лет с момента выхода финального отчета или первой публикации результатов, если отсутствуют специальные национальные или региональные требования к срокам хранения. Как минимум, в архиве должны находиться:

- (A) Протокол исследования и все его предшествовавшие варианты.
- (B) Финальный отчет.
- (C) Первичные данные, по возможности биоматериалы. Распечатанный пример файлов с данными, хранящимися на оригинальном электронном носителе с описанием нахождения самого носителя. Все «первичные данные» должны содержать необработанные материалы, на основе которых выполнен финальный анализ. Заархивированные материалы должны содержать достаточную полноту информации на случай повторного редактирования или анализа.
- (D) Сведения о программных пакетах и статистических процедурах, использованных в исследовании, включая номера версий (см. пункт Анализ в разделе Проведение исследования).
- (E) Электронные копии баз данных, программ, компьютерных выводов, программные коды статистического анализа,

## ARCHIVING

Secure archives must be maintained for the orderly storage and expedient retrieval of all study related material. An index shall be prepared to identify the archived contents, to identify their location, and to identify by name and location any materials that by their general nature are not retained in the study archive. Access to the archives shall be controlled and limited to authorized personnel only. Special procedures may be necessary to ensure that access to confidential information is limited and that the confidentiality of information about study subjects is protected (Protocol Development section). Where there are no specified national or regional requirements for retention of study materials, the archive should be maintained for at least 5 years after final report or first publication of study results, whichever comes later. At minimum, the study archive should contain, or refer to, the following:

- (A) study protocol and all approved modifications;
- (B) a final report of the study;
- (C) all source data and, where feasible, any biologic specimens. A printed sample of the master computer data file(s), if feasible, with reference to the location of the machine-readable master. All “source data” should comprise the raw data that provided the basis for the final analysis of the study. The archival material should be sufficiently detailed to permit re-editing and re-analysis.
- (D) documentation adequate to identify and locate all computer programs and statistical procedures used, including version numbers where appropriate (see Analysis under Study Conduct section);
- (E) copies of electronic versions of analytic data sets and programs, computer printouts, if feasible, including relevant execution code, which

послужившие основой создания таблиц, графиков, обсуждений и интерпретаций в финальном отчете. Ручные расчеты на бумаге.

- (F) корреспонденция, касающаяся исследования, стандартные операционные процедуры, бланки информированного согласия, копии релевантного репрезентативного материала, копии подписанных заключений Независимого этического комитета и других внешних ревьюеров, копии отчетов гарантии качества и аудитов. Обсуждение результатов исследования со спонсором, регуляторами, научным комьюнити. Также следует включать опросники, названия, номера изготовления и номера моделей релевантных измерительных приборов, информацию о их калибровке и процедуры использования.
- (G) Документация, относящаяся к сбору и обработке данных, включая записные книжки лаборантов и исследователей, учебные материалы.

form the basis of any tables, graphs, discussions, or interpretations in the final report. Any manually developed calculations shall be documented on a work sheet and similarly retained.

- (F) correspondence pertaining to the study, standard operating procedures, informed consent releases, copies of all relevant representative material, copies of signed IRB and other external reviewer reports, and copies of all quality assurance reports and audits. Communication of study results to the sponsor, regulators, and scientific community should be documented:  
Include, for example, questionnaires, name, make and model numbers of relevant measurement instruments, calibration information and procedures.
- (G) and documentation relating to the collection and processing of study data, including laboratory/research notebooks, training and reference documents for abstracts, interviews, and coders.

## **ДРУГИЕ РУКОВОДСТВА**

В таблице 1 собрана информация о других руководствах важных для фармакоэпидемиологических исследований. Этот перечень не претендует на полноту, но дает обзор важнейших руководств на момент выхода НФП.

## **OTHER GUIDELINE AND GUIDANCES**

Table 1 summarizes other important guidelines for pharmacoepidemiology research. This list is not meant to be exhaustive but provides an overview of important guidelines available at the time of the GPP revision.



**Таблица 1. Источники других рекомендаций**

Фокус	Регулятор, последняя редакция	Документ	Содержание	Ссылка
Комплексные рекомендации	FDA 2013	Рекомендации для фармацевтической промышленности и FDA: лучшие практики проведения и предоставления результатов фармакоэпидемиологических исследований безопасности с использованием баз данных здравоохранения	Первичные данные, изучаемая популяция, дизайн, анализ данных, контроль качества	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243537.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243537.pdf</a>
	EMA 2013	Рекомендации по надлежащей практике фармаконадзора, модуль VIII «Пострегистрационные исследования безопасности»	Рандомизированное испытание или наблюдательные исследования, протокол, регистрация, отчетность, контроль качества	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf</a>
	EMA 2012	Рекомендации по формату и содержанию пострегистрационных неинтервенционных исследований безопасности	Обзор существующих типов протоколов	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf</a>
	ICH	Многочисленные источники	Рекомендации по фармаконадзору	<a href="http://www.ich.org/products/guidelines.html">http://www.ich.org/products/guidelines.html</a>
Отчетность	EMA 2013	Рекомендации по формату и содержанию финального протокола пострегистрационных неинтервенционных исследований безопасности	Форматы отчетов пострегистрационных неинтервенционных исследований безопасности в EMA	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2013/01/WC500137939.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2013/01/WC500137939.pdf</a>
	CONSORT 2010	Доклад CONSORT, включающий варианты	Списки по предоставлению результатов рандомизированного испытания, кластерных исследований, исследований эффективности, исследований рисков	<a href="http://www.consort-statement.org/">http://www.consort-statement.org/</a>
	STROBE 2007	Доклад STROBE	Список по представлению результатов наблюдательных исследований. Без ориентирования на фармакоэпидемиологическое исследование.	<a href="http://www.strobe-statement.org/">http://www.strobe-statement.org/</a>
	MOOSE 2000	Доклад MOOSE	Список по представлению результатов мета-анализов наблюдательных исследований	<a href="http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192614">http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192614</a>

Фокус	Регулятор, последняя редакция	Документ	Содержание	Ссылка
Методология	ENCEPP 2014	Рекомендации по методологическим стандартам, 3 редакция	Протокол, первичные данные, дизайн, анализ данных, статистический анализ	<a href="http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml">http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml</a>
	AHRQ 2012	Методическое руководство исследований эффективности и сравнительной эффективности	Исследование сравнительной эффективности	<a href="http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-andreports/?">http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-andreports/?</a>
	GRACE 2010	Постулаты GRACE	Протокол исследования сравнительной эффективности, источники систематических ошибок, обсуждение результатов	<a href="http://www.graceprinciples.org/grace-p.html">http://www.graceprinciples.org/grace-p.html</a>
	PCORI 2013	Методологический отчет PCORI	Методологические стандарты исследований на людях	<a href="http://www.pcori.org/assets/2013/11/PCORI-Methodology-Report.pdf">http://www.pcori.org/assets/2013/11/PCORI-Methodology-Report.pdf</a>
Другие	ENCEPP 2014	Свод правил, 3 редакция	Отношения между спонсором и исследователем, конфликт интересов, информационная открытость, ENCePP seal	<a href="http://www.encepp.eu/code_of_conduct/">http://www.encepp.eu/code_of_conduct/</a>

## Список литературы

1. Austin MA, Ordovas JM, Eckfeldt JH, et al. Guidelines of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on blood drawing, processing, and storage for genetic studies. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 437–441.
2. Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP) *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2016; 25: 2–10.
3. Галанкин Т.Л., Вербицкая Е.В. / «Фармакоэпидемиология» - методическое пособие для постдипломных факультетов мед. вузов // Галанкин Т.Л., Вербицкая Е.В., под редакцией Колбина А.С. - Издательство СПбГМУ 2015, 37 с.
4. Ласт Дж.М. Эпидемиологический словарь. // Ласт Дж.М., ответственный редактор русского издания Власов В.В. – ОИЗ: Москва, 2009. – 316 с.
5. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 №61 (ред. от 13.07.2015) // Собрание законодательства РФ.– 2015. – №29. – С. 4367.

## ГЛОССАРИЙ

Приведены авторские определения встречающихся в руководстве терминов, согласованные с Эпидемиологическим словарем Джона М. Ласта (в переводе В.В. Власова), за исключением терминов, определенных в Федеральном законе об обращении лекарственных средств.

**Data mining** — междисциплинарный компьютерный подход к извлечению связей и паттернов между заболеваниями и воздействиями в больших базах данных с помощью методов машинного обучения, статистики и др.

**Воздействие (exposure)** — в эпидемиологии любое воздействие, которое может привести к исследуемому заболеванию. В фармакоэпидемиологии примером воздействия является назначение ЛС.

**Валидация (validation)** — процедура подтверждения валидности методики, то есть уверенности в том, что результат измерения с помощью методики отражает то, что он имеет целью измерить.

**Доверительный интервал** — интервал, с заданной вероятностью (например, 95%) содержащий в своих границах истинное значение.

**Заболевание (disease) или событие (event)** — в эпидемиологии любое событие, отрицательное или положительное, связанное со здоровьем (болезнь или выздоровление, травма или профилактика травмы, инвалидность, смерть, профилактика инвалидности или смерти, и т.д.), вероятность наступления которого может меняться при определенном воздействии. Пример события в фармакоэпидемиологии — нежелательное явление.

**Лекарственный препарат (drug)** — лекарственное средство в виде лекарственной формы, применяемое для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

**Лекарственное средство, ЛС (drug)** — вещество или комбинация веществ, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

**Нежелательное явление, НЯ (adverse event)** — любая нежелательная реакция возникшая на фоне применения лекарственного вещества или средства в независимости от причинно-следственной связи с его применением.

**Нежелательная реакция** — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата

**Обобщаемость (generalizability)** — возможность перенести полученные в исследовании данные на всю популяцию.

**Исследование случай-контроль (case-control study)** — эпидемиологический дизайн исследования, основными признаками которого являются подбор контрольных субъектов (т.н. «контроли») без заболевания для субъектов с заболеванием (т.н. «случаи»), после чего осуществляется расчет шанса заболевания на основании информации о воздействиях, которым подвергались «случаи» и «контроли». Вложенное (гнездовое) исследование случай-контроль (nested case-control study) представляет собой исследование с дизайном случай-контроль, проведенное на основании данных, собранных в когортном исследовании.

**Исследование с самоконтролем (self-controlled study)** — исследование, в котором в качестве контроля вместо контрольной группы используются данные тестовых субъектов до начала воздействия.

**Когортное исследование (cohort study)** — эпидемиологический дизайн исследования, основными признаками которого являются проспективное наблюдение двух и более групп (т.н. «когорт») пациентов, подвергающихся и не подвергающихся исследуемому воздействию, с последующим расчетом рисков заболевания.

**Конфаундинг или ошибка смешивания (confounding)** — вид ошибки при определении связи между воздействием и заболеванием, возникающей из-за наличия опосредованной связи через неучтенную переменную (т.н. конфаундер). Конфаундинг устраняется при рандомизации субъектов; также в некоторых случаях возможно выполнение поправки на конфаундинг с помощью статистических методов.

**Кросс-секционное исследование (cross-sectional study)** — исследование, в котором анализируется распространенность заболевания или воздействия в популяции за определенный период времени (чаще всего за год).

**Рандомизированное испытание (randomized trial)** — проспективное контролируемое интервенционное исследование, обязательным компонентом которого является рандомизация. Рандомизированные испытания относятся к экспериментальным дизайнам, в отличие от наблюдательных исследований (исследование случай-контроль, когортное исследование). Чаще проводится на предрегистрарционном этапе жизненного цикла лекарства (так называемые рандомизированные клинические испытания, РКИ), однако возможно использование дизайна и в рамках фармакоэпидемиологии.

**Риск (risk)** — синоним вероятности. Отношение рисков — отношение вероятности заболевания в тестовой группе к вероятности заболевания в контрольной группе. Разность рисков — разница вероятностей заболевания в тестовой и контрольной группах. Параметр риска рассчитывается в когортных исследованиях и рандомизированных испытаниях.

**Систематические ошибки (bias)** — ошибки, связанные с систематическими различиями в сборе и анализе данных в контрольной и тестовой группах (пример — ошибка в классификации, ошибка выборки и др.). Систематические ошибки не поддаются коррекции статистическими методами.

**Случайные ошибки (random errors)** — ошибки в измерениях, связанные с непредсказуемыми случайными отклонениями от истинного значения. Анализируются с помощью статистических методов.

**Шанс (odds)** — отношение вероятности заболевания к вероятности отсутствия заболевания. Отношение шансов — отношение шанса заболевания в тестовой группе к шансу заболевания в контрольной группе. Разность шансов — разница шансов заболевания в тестовой и контрольной группах. Параметр шанса рассчитывается в исследовании случай-контроль.

**Уровень значимости  $p$**  — вероятность нулевой гипотезы, оцениваемая при выполнении статистического теста. Если вероятность  $p$  оказывается мала (например,  $p < 0,05$ ), то нулевая гипотеза отвергается.

**Факторы и ковариаты** — термины, обозначающие переменные, включаемые в регрессионную модель. Регрессионная модель устанавливает наличие связи между одной зависимой переменной и множеством независимых переменных. Фактор — синоним независимой переменной. Ковариата — это фактор, играющий роль конфаундера.

**Фармакоэпидемиология (pharmacoepidemiology)** — наука о распределении и детерминантах событий, связанных с лекарственными средствами («фармакон» — лекарство), исследуемых на популяционном уровне («эпи» — над, «демос» — народ, «логос» — наука) с использованием больших выборок (тысячи, сотни тысяч и миллионы человек); а также наука о применении этих знаний для эффективного медикаментозного лечения.

**Эффективность (effectiveness)** — показатель того, насколько то или иное медицинское вмешательство выполняет свою задачу будучи примененным в обычных условиях. Как правило, эффективность ЛС оказывается существенно ниже его заявленной действенности.

**Надлежащая  
фармакоэпидемиологическая  
практика (НФП)**

**GOOD PHARMACOEPIDEMIOLOGY  
PRACTICE (GPP)**

Подписано в печать: 2.08.17.  
Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»  
Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10  
Тел./факс: (495) 780-34-25  
[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)



