

Пострегистрационная оценка безопасности лекарственных средств

Чеберда Алексей Евгеньевич, кмн



Центр
Фармакоэкономических
Исследований

Исследования в отношении фармацевтических препаратов не могут считаться оконченными даже после завершения всех требуемых доклинических и клинических исследований:

- 1) Численность популяции, с которой сталкивается препарат после выхода на рынок всегда превышает численность выборки любого исследования
- 2) После выхода на рынок возможно обнаружение новых обстоятельств, связанных с НЯ, их профилактикой, частотой (типично увеличение частоты НЯ относительно показанной в РКИ)
- 3) Обнаружение новых взаимодействий и противопоказаний
- 4) Обнаружение новых значимых особенностей фармакодинамики и фармакокинетики (в т.ч. популяционных)
- 5) Получение новых сведений об эффективности (типично снижение эффективности)
- 6) Получение сведений, которые в дальнейшем могут стать основаниями для возникновения новых показаний, уточнения существующих показаний

Разница между действенностью и эффективностью

Действенность:

Эффект в контексте РКИ, отражает ряд «идеализированных» допущений относительно свойств выборки, комплаентности, и.т.д.

Эффективность:

Отражает эффект медицинской технологии в «обычных» условиях на основании клинических исследований IV фазы, основу которых (как правило) составляют наблюдательные фармакоэпидемиологические дизайны

Фармакоэпидемиологические исследования

Фармакоэпидемиология:

наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей

Неинтервенционные/наблюдательные дизайны:

Описательные	Аналитические
Описание случая	Случай-контроль
Описание серии случаев	Когортные
Кросс-секционные	

Интервенционные:

Описательные	Аналитические
	До-после
	РКИ IV фазы (ПКИ), Большие упрощённые рандомизированные испытания

Надлежащая практика фармакоэпидемиологических исследований

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

Содержательные элементы Протокола фармакоэпидемиологического исследования

- Описательное название исследования и номер версии.
- Исследователи и исследовательские центры.
- Спонсоры.
- Резюме Протокола исследования.
- Задачи исследования
- Контрольные точки.
- Временные рамки.
- Цели исследования и их обоснования.
- Критический обзор литературы.

Содержательные элементы Протокола фармакоэпидемиологического исследования

- Методы исследования:
 - дизайн исследования;
 - исследуемая популяция;
 - источники данных;
 - определения состояния болезни, воздействия, результатов в отношении здоровья и других измеряемых факторов риска для результата;
 - прогнозируемый размер исследования
 - методы сбора данных;
 - процедуры управления данными;
 - методы анализа данных;
- описание процедур обеспечения качества на всех этапах исследования;
- ограничения дизайна исследования и др.
- Описание механизмов защиты субъектов исследования:
- Описание планов распространения и передачи результатов исследования,
- Библиографические ссылки.
- Внесённые Поправки в Протокол.
- Архивирование

Отчётность о нежелательных явлениях в ходе исследований

Для проведения исследований (в т.ч. описательных) в большинстве стран законом требуется регистрация НЯ.

Процедуры отслеживания и представления информации о безопасности в исследовании должны определяться спонсором и исследовательской группой во время разработки Протокола.

уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ) должно быть задействовано в рассмотрении и утверждении Протоколов исследований, затрагивающих вопросы пострегистрационной оценки безопасности*

Клинические исследования IV фазы

Интервенционный дизайн

Рандомизация

(Важно! вопрос о рандомизации следует серьёзно рассмотреть во всех случаях, когда она этически оправдана. Правильно рандомизированные исследования достаточного масштаба, даже очень простые (например, БУРИ), почти всегда оказываются способными дать надёжный и определённый ответ на поставленный вопрос)

Цели

- Оценка эффективности
- Расширенный сбор данных о безопасности
- Расширение показаний
- Анализ применения на нетипичных для других фаз когорт (пожилые люди)
- Оптимизация применения

Клинические исследования IV фазы

Обычные РКИ

Прагматические РКИ (оценка *эффективности*)

БУРИ (Large Simple Trials, LST, характерны сверхбольшие выборки, упрощенный протокол и расширенные критерии включения*)

**Large Simple Trials in a Learning Health System (National Academies press, US, 2013)*



Пострегистрационная оценка безопасности

Пострегистрационная оценка безопасности

Оценка безопасности является одной из приоритетных задач фармакоэпидемиологии, так как только эпидемиологические дизайны позволяют выявлять редкие и очень редкие нежелательные реакции. Большинство используемых дизайнов относятся к наблюдательным исследованиям

Пострегистрационная оценка безопасности

Пострегистрационный надзор

исследование, при котором лекарственный препарат назначается в рамках рутинной практики в полном соответствии с утверждённой Инструкцией по медицинскому применению, назначение пациенту того или иного вида лечения никак не связано с требованиями Протокола исследования и чётко отделено от решения включить данного пациента в исследование.

Никаких дополнительных, не предусмотренных обычной практикой ведения пациентов с данной патологией диагностических и иных процедур не назначается. Для обработки полученных данных используются эпидемиологические методы анализа.

Пострегистрационная оценка безопасности

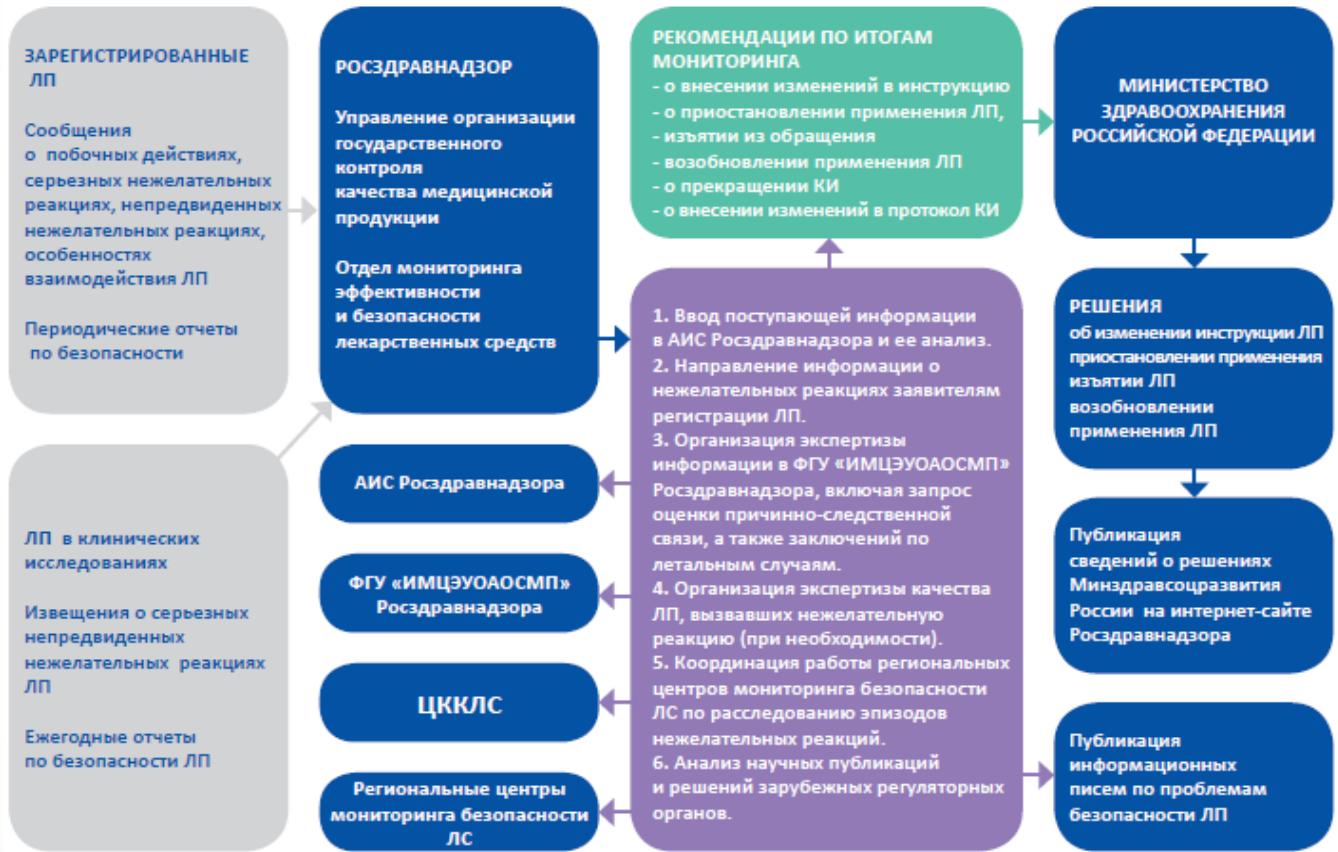
Пострегистрационный надзор

В России с 2010 года лекарственные средства подлежат мониторингу безопасности согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 64), приказу Росздравнадзора №1071 от 15.02.2017 «Об утверждении порядка осуществления фармаكونадзора» и приказу Минздравсоцразвития от 26.08.2010 №757н.

«Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов».

Пострегистрационная оценка безопасности

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Пострегистрационная оценка безопасности

Пострегистрационное исследование безопасности

исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведённое с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками

Может быть как наблюдательным, так и интервенционным (GCP!)

ПРИБ может быть обязательным если уполномоченный орган считает, что есть основания считать, что имеющиеся данные о безопасности недостаточно полные

уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ) должно быть задействовано в рассмотрении и утверждении Протоколов исследований, затрагивающих вопросы пострегистрационной оценки безопасности*

**Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 г. № 87*

Пострегистрационная оценка безопасности

Пострегистрационное исследование безопасности

После получения решения уполномоченных органов о назначении проведения ПРИБ держатель РУ разрабатывает Протокол исследования и представляет его в уполномоченный орган на рассмотрение. В течение 60 календарных дней от даты представления проекта Протокола уполномоченный орган составляет ответ в виде

- утверждения проекта Протокола исследования;
- рекомендаций по внесению изменений в Протокол исследования;
- отказа в согласовании Протокола исследования;
- уведомления держателя РУ, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под требования Правил Надлежащей клинической практики и соответствующих локальных законодательных требований.

Пострегистрационная оценка безопасности

Регистр

совокупность данных по пациентам, характеризующимся каким-либо одинаковым признаком (признаками).

Данный признак может представлять собой заболевание (регистр по заболеванию) или специфическое воздействие (лекарственный регистр).

Один из лучших инструментов для оценки отдаленных последствий применения медицинских технологий в реальной практике.

Также незаменимый инструмент для выявления ранее неизвестных обстоятельств, связанных с нежелательными явлениями (особенно редкими) и взаимодействиями.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



Центр
Фармакоэкономических
Исследований