

# Практические аспекты фармаконадзора

Этой теме был посвящен семинар-практикум, проходивший 27–28 мая в Киеве. Мероприятие организовано компанией «УКРМЕДСЕРТ» совместно с юридической компанией Vox Legum

Процесс управления сигналами в фармаконадзоре осветила в своем докладе Елена Матвеева, директор Департамента послерегистрационного надзора ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (далее — Департамент Центра)



Согласно дефиниции Совета международных научно-медицинских организаций (CIOMS), сигнал — это информация из одного или нескольких источников (включая наблюдения и эксперименты), которая предполагает наличие новой причинно-следственной связи или нового аспекта известной связи между вмешательством и событием или чередой взаимосвязанных событий, как негативных, так и позитивных, являющейся достаточно достоверной, чтобы служить основанием для проведения проверки.

Источниками для формирования сигналов служат базы данных спонтанных сообщений о побочных реакциях (ПР) на лекарственные средства (ЛС), базы данных активного мониторинга ПР

на ЛС, сведения о неинтервенционных и клинических исследованиях, документы, подаваемые заявителем во время регуляторных процедур, а также научная литература.

Процесс управления сигналом состоит из следующих этапов: обнаружение/выявление, проверка, анализ и приоритизация, оценка, рекомендация мероприятий, обмен информацией. На практике для обнаружения сигналов используются два подхода:

- **клинический**, основанный на просмотре сообщений об индивидуальных случаях ПР в системах сбора спонтанных сообщений о ПР на ЛС, в пострегистрационных исследованиях, а также в мониторируемой научной литературе;
- **статистический**, применяющийся для обнаружения сигналов в больших базах данных (например, основанный на расчете коэффициента пропорциональности репортирования (Proportional Reporting Ratio), использующийся в базе данных ЕС EudraVigilance).

При анализе ПР на ЛС особое внимание следует обращать на такие аспекты, как количество случаев (исключая дублированные), демографические данные пациента (возраст и пол), подозреваемое ЛС (дозы, форма выпуска), подозреваемую ПР (включая признаки и симптомы), существование временной связи между применением ЛС и возникновением ПР, клинический исход ПР в связи с продолжением применения или отменой ЛС, а также на наличие причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием ПР. Количество случаев ПР, необходимое для формирования сигнала, зависит от серьезности реакции и качества информации.

После обнаружения сигнала проводится его проверка с целью подтверждения существования потенциальной новой причинно-следственной связи или нового

аспекта известной связи. При проведении проверки сигнала необходимо учитывать:

- **клиническую значимость** — силу связи (число случаев, временная связь, правдоподобный механизм, результат отмены/повторного назначения ЛС, альтернативное объяснение причины ПР), серьезность и тяжесть реакции, новизну реакции (новая и серьезная), взаимодействие ЛС, возникновение в особенных популяциях (дети, беременные, люди пожилого возраста, пациенты с почечной недостаточностью и пр.);
- **предыдущий опыт** — отображение данной информации в SmPC (Summary of Product Characteristics); оценивалась ли новая связь в PSUR (Periodic Safety Update Report) или RMP (Risk Management Plan), обсуждалась ли на уровне научных комитетов или была предметом регуляторной процедуры;
- **наличие других источников информации** — подобные случаи описаны в литературе, получены экспериментальным путем и по данным скринингов (EudraVigilance или Vigibase).

При оценке сигналов учитываются:

- влияние ПР на пациентов в зависимости от тяжести, обратимости, возможности профилактики и клинического исхода;
- последствия влияния приостановки лечения на течение болезни и наличие альтернативной терапии;
- сила и логичность подтверждающих данных (биологическая правдоподобность, частота случаев за короткий период времени, место выявления (общая практика, стационар), источники данных или страны);
- клиническая ситуация (например, ассоциация предполагает клинический синдром, который может включать другие реакции);
- влияние на здоровье населения, включая степень применения ЛС в общей популяции и отдельных группах, тенденции применения

(использование не по показаниям или неправильный прием);

- повышенная частота или тяжесть известной ПР;
- новая ПР подозреваемого ЛС, возникающая вскоре после выхода на рынок;
- заявка на торговую лицензию на новое действующее вещество, которая находится на этапе рассмотрения.

Процедура оценки сигнала включает изучение фармакологических, неклинических и клинических данных, а также информации из других источников: материалов досье, литературных статей, спонтанных сообщений, консультаций с экспертами, информации, располагаемой заявителем и регуляторными органами.

Результатом оценки сигнала являются рекомендации относительно необходимости (или отсутствия таковой) в проведении дальнейших мероприятий. В случае выявления новых сигналов о серьезных и тяжелых ПР предупредительные меры могут быть предприняты на любом этапе управления сигналом, включая обнаружение, если доступна на этом этапе информация указывает на то, что потенциальный риск необходимо вовремя устранить или минимизировать.

Рекомендованные мероприятия включают срочные меры (в том числе приостановка действия регистрационного свидетельства), требование предоставления дополнительной информации заявителем, периодическую переоценку сигнала, проведение дополнительных исследований или мероприятий по минимизации риска, обновление информации о ЛС посредством регуляторной процедуры, проведение пострегистрационных исследований по безопасности.

Владельцы регистрационных свидетельств и регуляторные органы должны обмениваться информацией об экстренных вопросах по безопасности, проверенных сигналах и результатах оценки сигналов. Кроме того, владельцы регистрационных свидетельств должны незамедлительно уведомлять регуляторные органы о сигналах, которые могут иметь последствия для здоровья населения и профиля безопасности ЛС. О результатах оценки сигналов, связанных с новыми или измененными рисками, имеющими влияние на соотношение польза/риск активной субстанции/ЛС, необходимо информировать медицинских специалистов, пациентов, а также заинтересованных владельцев регистрационных свидетельств.

*Вопросу проведения анализа данных и обновления информации о безопасности ЛС было посвящено выступление Ирины Логвиной, заместителя директора Департамента послерегистрационного надзора ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»*

Осуществление надзора за безопасностью лекарств при их медицинском применении — задача не только регуляторных органов, но и заявителя. Ведь именно последний, согласно действующему законодательству, несет ответственность за эффективность, качество и безопасность ЛС, которые он представляет на фармрынке. Более того, он имеет ресурсы для осуществления фармаконадзора — деятельности, связанной со сбором, оценкой, выявлением и предотвращением ПР или других проблем, связанных с применением ЛС.

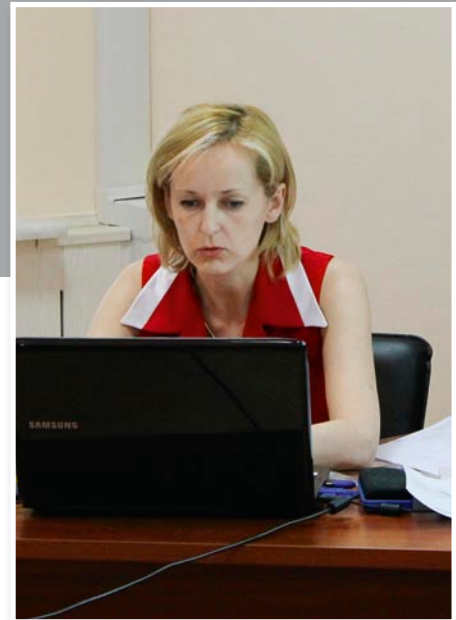
Согласно современным подходам к осуществлению фармаконадзора, следует учитывать все нежелательные реакции на прием ЛС:

- возникающие в соответствии с указанными в инструкции для медицинского применения;
- несоответствующие указанным в инструкции для медицинского применения, в том числе при передозировке, применении не по показаниям, неправильном применении, злоупотреблении и медицинской ошибке;
- связанные с профессиональной деятельностью пациента.

Основными источниками получения такой информации являются:

- спонтанные сообщения — добровольная передача информации об одной или более ПР при медицинском применении ЛС (специалисты здравоохранения, потребители, регуляторные органы, данные литературы, интернет и др.);
- клинические испытания, пострегистрационные исследования;
- регистры;
- программы поддержки пациентов;
- программы управления рисками;
- взаимовыгодные соглашения о сотрудничестве по сбору информации о ПР ЛС;
- регуляторные органы.

Вся информация о применении ЛС, полученная заявителем, должна быть проанализирована, в случае необходимости — предприняты соответствующие меры.



### ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ АНАЛИЗА

Анализ данных о безопасности ЛС проводится в несколько этапов.

#### **Идентификация случая**

Информация о ПР должна сопровождаться данными о пациенте, у которого она наблюдалась, описанием проявлений, указанием подозреваемого ЛС, а также содержать сведения о репортере, сообщившем об этом случае ПР. Эта информация позволяет идентифицировать случай ПР и является основанием для заполнения карты-сообщения о ПР на ЛС и направления такого сообщения в Департамент Центра. Случаи, которые не могут быть идентифицированы, должны быть учтены в системе фармаконадзора для использования при проведении оценки данных о безопасности.

#### **Оценка качества информации**

Прежде всего, проверяются полнота и достоверность данных, представленных в сообщении, и установление причинно-следственной связи. Предполагается наличие данных о:

- торговом или МНН названии ЛС, серии препарата, показаниях к назначению, дозировании, схеме и длительности приема;
- лабораторных и других исследованиях;
- анамнезе и факторах риска (заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки);
- сопутствующей терапии (название препаратов, показания к их применению, дозы, сроки назначения);
- средствах коррекции проявлений ПР (отмена ЛС, снижение дозы препарата без коррекции, медикаментозная терапия ПР, отмена сопутствующих ЛС, назначение другого ЛС);
- последствиях ПР (выздоровление без последствий, выздоровление

с последствиями, без изменения, смерть в результате приема ЛС, смерть, возможно, связана с ЛС, причина смерти неизвестна, исход неизвестен).

Проводится перекрестный анализ данных, указанных в сообщении. Изучается наличие медицинского подтверждения данного случая. Однако следует отметить, что анализируется вся информация вне зависимости от того, подтвержден ли случай ПР врачом или нет. Если потребитель предоставил медицинскую документацию, которая подтверждает факт развития ПР или специалист в сфере здравоохранения идентифицирует наличие причинно-следственной связи между приемом/введением подозреваемого ЛС и ПР, это является достаточным основанием для рассмотрения данного спонтанного сообщения как подтвержденного медицинским работником. Если потребитель сообщает о более чем одной ПР, и, как минимум, одна из них подтверждена медицинским работником, то сообщение квалифицируется как спонтанное, подтвержденное медицинским работником. Такой подход должен применяться и в случаях сообщения о ПР на ЛС, предоставленное пациентом, его опекуном, другом или родственником, имеющим медицинское/фармацевтическое образование.

### **Обоснованность информации**

Для того чтобы выявить, целесообразно ли репортировать данные о ПР в Департамент Центра, необходимо проанализировать, является ли препарат «новым», фиксировались ли ранее такие ПР, была ли подобная реакция ожидаемой, какова степень тяжести проявления ПР, насколько она серьезна.

### **Выявление дублирующих сообщений**

Это можно сделать по данным, позволяющим идентифицировать пациента, репортера, подозреваемое ЛС или по каким-либо

другим критериям, которые дают возможность идентифицировать случай ПР по мере поступления дополнительной информации.

### **Оценка причинно-следственной связи**

Как правило, при проведении анализа безопасности ЛС заявитель может использовать качественный метод, рекомендуемый ВОЗ (определенная, вероятная, условная, не подлежит классификации) или количественный — шкала С.Naranjo (определенная, вероятная, возможная, сомнительная).

### **Кодировка информации**

Полученная информация о случаях ПР при внесении в базу данных для последующего анализа накопленных сведений о безопасности ЛС должна быть закодирована: название ЛС по МНН, группа ЛС по АТС, диагноз по МКБ-10, ПР по MedDRA. Кодировка по MedDRA позволит группировать данные о ПР по:

- классам органов и систем (System Organ Class, SOC);
- групповым терминам высшего уровня (High-Level Group Terms, HLGT);
- терминам высшего уровня (High-Level Terms, HLT);
- предпочтительным терминам (Preferred Terms, PT);
- терминам низкого уровня (Lower-Level Terms, LLT).

Описание случая ПР должно содержать подробную информацию от первоисточника или ее точный перевод. Оригинальный текст должен быть закодирован с использованием терминологии MedDRA.

### **Документальное оформление**

Документальное оформление данных/внесение в базу данных включает: заполнение карты-сообщения; отображение информации

в отчете о безопасности ЛС, который регулярно обновляется; обращение к медицинским и фармацевтическим работникам.

### **Обмен информацией**

В случае выявления серьезных и непрогнозируемых ПР, жизненно опасных и неотложных состояний представление информации в Департамент Центра должно осуществляться в течение 15 дней с момента получения сигнала, идентифицирующего данный случай. Информация о других идентифицированных случаях ПР ЛС предоставляется по запросу Центра; в регулярно обновляемом отчете о безопасности ЛС.

### **Выявление рисков**

Данные о подтвержденной причинно-следственной связи между развитием ПР и применением подозреваемого ЛС, в частности проявление определенных свойств препарата в популяции пациентов, его применявших.

### **Формирование сигнала**

Направление информации о наличии причинно-следственной связи между ПР и ЛС, которая не была выявлена ранее или сведения были недостаточно информативными. Как правило, для формирования сигнала необходимо, чтобы таких случаев было более одного. При этом учитывается серьезность случая и качество имеющейся информации.

### **Обновление информации о ЛС**

Своевременное выявление ПР ЛС, проведение комплексного анализа данных о безопасности препарата, осуществление мер, направленных на выявление и минимизацию рисков, связанных с применением ЛС, являются залогом поступления на фармацевтический рынок эффективных, безопасных и качественных препаратов.

