

Неинтервенционные клинические исследования

Белоусов Д.Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. В данной статье описываются неинтервенционные клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путём простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.

Ключевые слова: пострегистрационные исследования, неинтервенционные исследования, неинвазивные исследования, обсервационные исследования, постмаркетинговые наблюдательные исследования, пострегистрационные исследования безопасности, когортные исследования, исследования случай—контроль, регистры пациентов, исследование до—после, маркетинговые исследования, надлежащая практика фармаконадзора, уполномоченное лицо по фармаконадзору, нежелательные лекарственные реакции, нежелательные лекарственные явления, надлежащая практика эпидемиологических исследований

Non-interventional studies

Belousov D.U.

LLC «Center for pharmacoconomics research», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article describes non-interventional clinical studies in which the researcher collects data by simply observing events in their natural course without actively interfering with them.

Keywords: post-marketing studies, non-interventional studies, observational studies, post-marketing surveillance studies, post-authorization safety studies, cohort study, case control study, patients register, before—after study, marketing studies, good pharmacovigilance practice, qualified person responsible for pharmacovigilance, adverse drugs reactions, adverse drugs events, good epidemiological practice

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

Неинтервенционные исследования (Non-Interventional Studies / NIS / НИИ) или «исследования без вмешательства» — это клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путём простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.

Тогда как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эффективность изучаемого препарата исследуется в популяции пациентов, которая была выбрана согласно строгим критериям включения/исключения, в НИИ пациенты лечатся в реальных условиях для исследования эффективности и безопасности лекарственного препарата.

Главное преимущество НИИ — это относительная простота проведения. Основной недостаток обусловлен тем, что в исследуемых группах, помимо различий в самом лечении, могут существовать и другие систематические различия, которые приводят к ошибочным выводам.

Виды неинтервенционных исследований

Большинство видов НИИ, проводимых фармацевтическими фирмами, относятся к *наблюдательным исследованиям* и *пострегистрационным исследованиям безопасности* лекарственных препаратов. Другие НИИ, такие как когортные исследования, исследования «случай—контроль», исследования до—после, изучение регистров, проводятся фармацевтическими компаниями значительно реже.

Объектами НИИ могут быть не только лекарственные препараты, но и заболевания как таковые, также этот вид исследований может основываться на изучении субъектов — групп населения, пациентов.

Пострегистрационные наблюдательные исследования, также называемые *постмаркетинговыми наблюдательными исследованиями (Post-Marketing Surveillance Studies / PMS / ПНИ)* — это когда пациенту назначается лекарственный препарат, имеющий Регистрационное удостоверение (РУ), по разрешённым показаниям к применению, в рамках существующей лечебной практики, а не в рамках Про-

токола клинического исследования. Такое назначение не связано с решением включить пациента в исследование. Применяются рутинные диагностические или мониторинговые процедуры в рамках выбранной терапевтической стратегии.

Так же ПНИ называются **обсервационными исследованиями** (*observational studies*) безопасности лечения, где в качестве изучаемого прогностического фактора выступает терапевтическое вмешательство (лекарственный препарат).

В ПНИ собираются реальные данные популяции, часто исключённые из РКИ. Эти исследования подходят для получения дальнейшей информации о прогнозе, ожидаемой продолжительности жизни, пользе и нежелательных явлениях (НЯ) в реальных клинических условиях.

При проведении ПНИ выполняется:

- 1) сбор информации о:
 - a. безопасности;
 - b. эффективности лекарственного препарата;
- 2) изучение:
 - a. лекарственного взаимодействия с другими препаратами;
 - b. влияния препарата на лабораторные показатели;
 - c. применения препарата в:
 - i. разных возрастных группах;
 - ii. группах с разными сопутствующими заболеваниями.

Пострегистрационные исследования безопасности (**Post-Authorization Safety Studies / PASS / ПРИБ**) — это подгруппа фармаконадзорных исследований, изучающих частоту уже известных НЯ и так называемых «невьявленных» редких НЯ после получения РУ.

В ПРИБ также анализируются возможные риски особых, специфичных популяций пациентов.

ПРИБ, как правило, иницируются уполномоченным органом здравоохранения и могут иметь дизайн как неинтервенционного, так и клинического исследования IV фазы.

Когортное исследование (cohort study) — исследование, в котором определённая когорта пациентов прослеживается в течение некоторого периода времени.

Когортные исследования называют также **продольными**, или **лонгитудинальными** (*longitudinal study*) — подчёркивается, что пациенты прослеживаются во времени, **проспективными** (*prospective study*) — имеется в виду, что группа сформирована в настоящее время и прослежена в будущем.

При проведении когортного исследования формируется группа (когорты), в которую включаются лица, у которых отсутствует изучаемое заболевание, но у которых оно может появиться в дальнейшем. Лица, включённые в когорту, классифицируются по

характеристикам (потенциальным факторам риска), которые могут влиять на исход. Затем эту когорту наблюдают в течение определённого периода, чтобы установить, у кого из её участников возникнет изучаемый исход. При этом есть возможность выявить, какие из изучаемых факторов риска связаны с последующими исходами.

Когортные исследования также могут называться **исследованиями заболеваемости** (*incidence*) — *регистрация новых случаев заболевания в течение определённого времени*.

Существует два вида когортных исследований:

- 1) **проспективное когортное исследование** (*concurrent cohort study*) — это когда когорта сформирована в настоящее время и прослежена в будущем;
- 2) **ретроспективное когортное исследование** (*historical cohort study*) — это когда когорта выделена по архивным документам (по историям болезни) и прослежена до настоящего времени.

Исследование «случай—контроль» (case control study) — ретроспективное исследование, в котором по архивным данным, воспоминаниям или суждениям пациентов производится сравнение двух групп, в одну из которых отобраны пациенты с определённой патологией, а в другую — лица без неё.

В исследованиях «случай—контроль» сначала производится отбор группы пациентов с изучаемым заболеванием и сходной по остальным признакам группы лиц без этого заболевания; затем исследователи ретроспективно определяют частоту воздействия изучаемого фактора в обеих группах. Полученные данные позволяют рассчитать относительный риск развития заболевания в связи с изучаемым фактором.

После того, как основная и контрольная группы были отобраны, приступают к следующему этапу, который состоит в оценке воздействия изучаемого фактора. Необходимо собрать данные о каждом участнике основной и контрольной групп в отношении применявшихся лекарственных средств. В отличие от когортных исследований, где использование препаратов можно проследить во времени, факт приёма препаратов в исследовании «случай—контроль» восстанавливается из прошлого.

Преимущества исследования «случай—контроль» заключаются в том, что можно выявлять случаи и делать сравнения независимо от распространённости заболевания. Реальное преимущество исследований «случай—контроль» при установлении роли причинных или прогностических факторов состоит в отсутствии необходимости ожидать ответа длительное время. Многие заболевания имеют продолжительный **латентный период** — *промежуток времени от воздействия фактора риска до проявления патологического эффекта*.

В исследованиях «случай—контроль» используется информация о событиях, имевших место в прошлом, и здесь заложена возможность систематической ошибки. Всегда существует тенденция толковать прошлое в свете изучаемого события, особенно когда в настоящем имеется серьёзная патология. Для того чтобы избежать систематической ошибки, необходимо использовать объективные методы: слепой метод отбора пациентов, слепой метод анализа случаев, определение критериев достоверности факта приёма лекарственных средств в прошлом.

Исследование до—после (before—after study) — это неконтролируемое клиническое исследование, описывает течение заболевания в одной группе пациентов, подвергающейся изучаемому вмешательству.

Подход основан на предположении, что любое улучшение, наблюдаемое после лечения, обусловлено именно лечением. Это предположение может оказаться ложным, что делает указанный метод весьма уязвимым, поэтому данный вид исследования используется крайне редко.

Регистр (register) — это совокупность данных по пациентам, характеризующихся каким-либо одиноким признаком(-ами). Данный признак может представлять собой заболевание (регистр по заболеванию) или специфическое воздействие (лекарственный регистр).

Лекарственные регистры направлены на сбор данных на протяжении определённого времени по популяции, подвергающейся воздействию изучаемого лекарственного средства и/или по определённой популяции. Пациенты могут быть включены в когортное исследование для сбора данных о нежелательных реакциях (НР) с применением стандартизированных опросников. Регистры могут быть полезными для усиления сигнала о НР, особенно для редких НР.

Целью лекарственных регистров обычно является изучение эффективности и безопасности применения препарата в реальной клинической практике.

Определение клинической эффективности. Имеются большие различия между действенностью в клинических исследованиях и эффективностью терапии в реальной клинической практике. Регистры могут служить таким источником данных по клинической эффективности лекарственного препарата.

Пострегистрационная оценка безопасности. Лекарственные регистры представляют собой активную систему наблюдения за частотой развития НР у большой популяции больных. Оценка безопасности терапии в ходе продолжительных обсервационных исследований, фиксирующихся в регистре пациентов, является более показательной, чем оценка в ходе РКИ.

Рекомендуется предусмотреть в регистре включение группы сравнения, в связи с этим **регистр заболеваний** будет являться, как правило, более предпочтительным, чем регистр, ограниченный

определённым лекарственным препаратом. Протокол регистра должен предусматривать внесение в регистр данных по пациентам, которым выписаны соответствующие лекарственные препараты или которые имеют одно и то же заболевание.

Полученные в ходе анализа данные регистров могут значительно расширить сведения о частоте НР, эффективности доз и показаниях к применению, позволяют усилить контроль над безопасностью терапии.

Регулирование неинтервенционных исследований

Рост количества НИИ с вовлечением большого количества пациентов и числа врачей-наблюдателей стимулировали разработку регулирующих норм, в том числе, этических принципов организации и проведения НИИ. Также привлечению внимания к регулированию НИИ способствует их кажущееся сходство с маркетинговыми исследованиями, так как их проведение способствует известности препарата у врачей, накоплению ими опыта применения, лояльности врачей к компании-спонсору исследования за счёт партнёрских, договорных отношений, использование положительных результатов таких исследований в публикациях для дальнейшего продвижения препарата. Именно поэтому некоторые специалисты высказывают сомнения в их добросовестности. Для разграничения научных неинтервенционных и маркетинговых исследований, нацеленных на стимулирование продаж лекарственных препаратов, предусмотрена регламентация НИИ по чётким критериям качества и этичности.

Специальные нормы по организации и проведению НИИ лекарственных препаратов сформулированы в ряде законов, стандартах, правил и кодексов.

Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», вступивший в силу 01.09.2010 г. (с редакцией, действующей с 1 января 2017 г.) даёт определение **пострегистрационного клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения** — это клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие.

Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) не содержит специальных требований к НИИ лекарственных препаратов.

Правила Надлежащей клинической практики государств-членов ЕАЭС (Good Clinical Practice / GCP) содержат определение **неинтервенционного**

исследования — исследование/испытание, которое соответствует следующим требованиям:

- лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно Протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используют эпидемиологические методы.

Правила Надлежащей практики фармаконадзора государств-членов ЕАЭС (Good Pharmacovigilance Practice / GVP) также содержат определение **неинтервенционного исследования** — исследование, которое соответствует следующим условиям:

- лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;
- решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно Протоколу исследования, но соответствует рутинной клинической практике, и назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

В правилах GVP ЕАЭС также дано понятие **пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ)** — это 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.

ПРИБ не должны проводиться, если их проведение способствует продвижению лекарственного препарата на рынке

Также в правилах GVP ЕАЭС целый раздел 10 посвящён ПРИБ.

Инициация ПРИБ. В частности, ПРИБ лекарственного препарата может иницироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения (РУ) **добровольно** или **по требованию уполномоченного органа** как

условие выдачи РУ или после выдачи РУ, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, требующих дополнительного изучения путём проведения исследования.

Виды ПРИБ. ПРИБ может представлять собой **клиническое исследование** (тогда при его проведении должны выполняться требования, предусмотренные правилами Надлежащей клинической практики (GCP)) или **неинтервенционное исследование**.

Главной целью неинтервенционного ПРИБ должно быть *получение научных данных, имеющих потенциальную клиническую значимость или важность для здоровья населения.*

Задачи ПРИБ описаны в табл. 1.

Таблица 1

Задачи ПРИБ могут включать в себя оценку:
• потенциальных или идентифицированных рисков
• рисков лекарственного препарата, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дозарегистрационном этапе
• риска, связанного с длительным применением лекарственного препарата
• подтверждение отсутствия рисков лекарственных препаратов
• стандартной клинической практики назначения лекарственных препаратов с получением дополнительных сведений по безопасности медицинской продукции
• эффективности мер по минимизации риска

Компетенция исследователей. Для проведения ПРИБ держатель РУ должен гарантировать, что исследователи обладают необходимой квалификацией в области образования, подготовки и опыта для выполнения своих обязанностей.

Протокол исследования. Все ПРИБ должны выполняться согласно научно обоснованному **Протоколу**, который **необходимо передать в уполномоченный орган** государства-члена, на территории которого планируется проведение ПРИБ. В случае проведения ПРИБ на территории других государств-членов необходимо представить уполномоченным органам этих государств краткое описание Протокола.

В целях выполнения держателем РУ своих обязательств по осуществлению деятельности по фармаконадзору **уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ) должно быть задействовано в рассмотрении и утверждении Протоколов исследований.**

Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на национальном уровне должно быть проинформировано о любом ПРИБ, проводимом на территории соответствующего государства-члена, а также должно получать копию Протокола исследования.

Содержательные элементы Протокола описаны в табл. 2.

Разделы и содержание Протокола пострегистрационного исследования безопасности

Раздел	Содержание
Наименование исследования	Информативное наименование, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемый лекарственный препарат или группу исследуемого лекарственного препарата, а также подзаголовок с указанием редакции и даты последней редакции.
Держатель РУ	Наименование и адрес держателя РУ.
Ответственные стороны	Имена, должности, квалификации, адреса и сведения по всем ответственным сторонам, включая первого автора Протокола, главных исследователей, исследователей — координаторов каждой страны и исследовательских центров, в которых проводится исследование.
Перечень учреждений	Перечень всех вовлечённых в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу уполномоченных органов.
Краткое описание	Отдельное резюме Протокола исследования, включающее следующие подразделы: <ul style="list-style-type: none"> • наименование исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату Протокола, а также имя и сведения об основном месте работы первого автора Протокола; • обоснование и предпосылки проведения; • цель и задачи исследования; • дизайн исследования; • исследуемая популяция; • мониторируемые показатели; • источники данных; • размер исследования (объём выборки); • анализ данных; • основные этапы.
Изменения и обновления	Внесение любого существенного изменения и обновления в Протокол после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления, даты каждого изменения и ссылку на раздел Протокола, в который внесено изменение.
Основные этапы	Данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования: <ul style="list-style-type: none"> • начало сбора данных; • окончание сбора данных; • отчёты о ходе выполнения исследования; • промежуточные отчёты о результатах исследования, если это применимо; • итоговый отчёт о результатах исследования; • любые другие важные данные по исследованию.
Обоснование и предпосылки проведения	Описание: <ul style="list-style-type: none"> • проблемы по безопасности, • профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые привели к инициации исследования, • критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых направлено исследование.
Цели исследования	Любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые должны быть получены в результате проведения исследования.
Задача исследования	Каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привёл к его инициации.
Методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Дизайн исследования • Условия • Переменные • Источники данных • Объём выборки • Управление данными • Анализ данных • Контроль качества • Ограничения методов исследования • Защита субъектов исследования • Управление данными и представление информации о НЯ и НР • Планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчётов, итоговых отчётов и публикаций • Ссылки

Контроль исследования. Внесение изменений и обновлений в Протокол исследования должно осуществляться по мере необходимости в ходе исследования. Внесение любых существенных изменений в Протокол после начала исследования должно быть зафиксировано в Протоколе таким образом, чтобы его можно было отследить и проверить, включая даты внесения изменений.

Если внесение изменений в Протокол привело к тому, что ПРИБ было признано интервенционным клиническим исследованием, в дальнейшем исследование проводится в соответствии с правилами GCP

Для добровольно инициированных ПРИБ держателю РУ *рекомендуется* передать Протокол исследования с изменениями или обновлениями в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого проводится ПРИБ.

Для ПРИБ, инициированных держателем РУ в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государства-члена, держатель РУ должен обеспечить представление информации о внесении любых существенных изменений в Протокол исследования в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению ПРИБ, до момента их введения.

Данные, значимые для оценки соотношения «польза—риск» лекарственного препарата. Держатель РУ выполняет контроль данных, получаемых при проведении исследования, и оценивает их влияние на соотношение «польза—риск» соответствующего лекарственного препарата. Любая новая информация, которая может повлиять на оценку соотношения «польза—риск» лекарственного препарата, незамедлительно сообщается уполномоченным органам государств-членов, на территории которых проводится ПРИБ и зарегистрирован исследуемый лекарственный препарат. Данные, которые могут оказать влияние на оценку соотношения «польза—риск» лекарственного препарата, могут включать в себя данные, получаемые в результате анализа информации о подозреваемых нежелательных реакциях, или результаты промежуточного анализа обобщённых данных по безопасности. Данное информирование не должно влиять на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках **Периодического обновляемого отчёта по безопасности (ПООБ)** и в обновлениях **Плана управления рисками (ПУР)** (если применимо).

Подозреваемые нежелательные реакции и иная информация по безопасности, подлежащая срочному представлению. Информация по **серьёзным не-**

предвиденным нежелательным реакциям (СННР) и иная информация по безопасности должна представляться в срочном порядке в уполномоченные органы в соответствии с требованиями правил GCP ЕАЭС. Процедуры сбора информации по нежелательным реакциям (НР), управления данными (включая обзор и оценку, выполняемую держателем РУ, если это применимо) и представления сообщений о подозреваемых НР должны выполняться в центрах проведения клинических исследований и в краткой форме должны быть изложены в Протоколе исследования.

Промежуточная отчётность. Уполномоченный орган государства-члена может запросить представление Промежуточного отчёта по выполняемому ПРИБ на лекарственные препараты, зарегистрированные на территориях государств-членов. Запросы на представление Промежуточных отчётов могут быть сделаны до начала исследования или в любое время в ходе проведения исследования. Причиной запроса может быть информация в отношении профиля эффективности и (или) безопасности, возникающая в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования в контексте регуляторных процедур, а также важная информация по безопасности лекарственного препарата. Время представления Промежуточных отчётов должно быть согласовано с уполномоченными органами государств-членов и указано в Протоколе исследований. Ход выполнения ПРИБ должен соответствующим образом отражаться в ПООБ и в обновлениях ПУР (если применимо).

Содержание Промежуточного отчёта должно следовать логической последовательности и должно включать в себя все доступные данные, признанные имеющими отношение к ходу выполнения исследования. После рассмотрения отчёта уполномоченным органом государства-члена может быть запрошена дополнительная информация.

Итоговый отчёт исследования должен быть подан в уполномоченные органы государств-членов **как можно скорее после его завершения и в течение 12 месяцев с даты окончания сбора данных.** Держатель РУ подаёт Итоговый отчёт о ПРИБ в уполномоченные органы государств-членов, в которых проводится исследование.

Для ПРИБ, *добровольно инициированных* держателем РУ, также *рекомендуется передать* Итоговый отчёт об исследовании уполномоченным органам государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат.

Для ПРИБ, *инициированных* держателем РУ, в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны уполномоченного органа государства-члена, если не было предоставлено разрешение на отступление от требований, держатель РУ **должен в течение 12 месяцев с даты окончания сбора данных**

представить Итоговый отчёт об исследовании, включая резюме исследования для публикации.

В случае остановки исследования подаётся Итоговый отчёт с объяснением причины остановки исследования.

Итоговый отчёт ПРИБ должен включать в себя следующие разделы и информацию, перечисленную в табл. 3.

Таблица 3

Разделы	Содержание Итогового отчёта ПРИБ
Наименование	Наименование, включающее в себя общепотребительную терминологию и указывающее дизайн исследования, подзаголовки с датой итогового отчёта, именем и сведениями об основном авторе отчёта
Краткое содержание	<ul style="list-style-type: none"> • Держатель РУ • Исследователи • Контрольные точки • Обоснование и предпосылки проведения исследования • Цель и задачи исследования • Изменения и обновления • Методы исследования • Результаты • Ссылки • Другая информация
Резюме	Обобщённая информация о методах и результатах исследования

Представление опубликованных результатов исследования в уполномоченные органы. Держателю РУ *рекомендуется передать итоговую рукопись статьи* в уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, **в течение 2 недель с даты приёма публикации в издательстве.**

Защита данных. Держатели РУ и исследователи должны соблюдать законодательство государств-членов, на территории которых проводится исследование по защите личных данных пациентов. Держатель РУ должен обеспечить обращение и хранение всей информации по исследованию таким образом, чтобы её можно было точно сообщать, интерпретировать и верифицировать. В то же время конфиденциальность данных медицинских карт пациентов не должна быть нарушена.

Системы качества, аудиты и проверки. Держатель РУ должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность аудита, проверки и верификации данной деятельности. Любое изменение в данных должно фиксироваться, чтобы обеспечить прослеживаемость. Держатель РУ должен обеспечить поддержание в электронном формате аналитических наборов данных и статистических программ, используемых для генерации данных, включённых в Итоговый от-

чёт по исследованию, а также их доступность для аудита и проверки.

Влияние на систему управления рисками. Неинтервенционные ПРИБ (и, в целом, любое интервенционное или неинтервенционное ПРИБ), проводимые для изучения проблем по безопасности, как описано в ПУР, должны включаться в ПУР. Протокол исследования должен прилагаться к ПУР. В случае если ПУР отсутствует, должен быть разработан новый ПУР, включающий в себя данные ПРИБ. Во все соответствующие разделы и модули ПУР вносятся соответствующие изменения с учётом проведения исследования, включая спецификацию безопасности, План фармаконадзора и План минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

Процедура обязательных пострегистрационных исследований безопасности. Проведение ПРИБ может являться обязательным при оценке первоначальной заявки на государственную регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть обеспокоенность (обоснованное экспертное мнение относительно отсутствия важных данных, характеризующих профиль безопасности лекарственного препарата, получение которых требует выполнения активных методов изучения безопасности по причине невозможности надлежащего изучения или оценки риска (рисков) при помощи рутинных методов фармаконадзора) в отношении профиля безопасности зарегистрированного лекарственного препарата.

Данное требование уполномоченного органа должно быть:

- надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности;
- зафиксировано в письменном виде;
- включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования.

Требование может также включать в себя рекомендации по ключевым характеристикам исследования (например, дизайн исследования, условия, воздействие, исход, целевая популяция).

В число рекомендуемых методов могут входить:

- методы активного мониторинга (например, мониторинг на определённых клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры);
- сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование «случай—контроль», исследование серии случаев и иные);
- рандомизированные клинические исследования;
- фармакоэпидемиологические исследования;
- исследования потребления лекарственных средств.

В течение 30 календарных дней после получения письменного уведомления от уполномоченных органов о назначении проведения ПРИБ на пострегистрационном этапе держатель РУ вправе запросить возможность представления в качестве ПРИБ письменных наблюдений относительно безопасности лекарственного средства.

Уполномоченные органы определяют временные рамки периода, за который представляются такие наблюдения.

На основании анализа данных письменных наблюдений, представленных держателем РУ, уполномоченный орган должен отозвать или подтвердить обязательство.

Контроль за неинтервенционными пострегистрационными исследованиями безопасности. Держатель РУ несёт ответственность за обеспечение соответствия критериям НИИ. Держатель РУ в отношении ПРИБ должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность проведения его аудита, проверки и верификации.

После получения решения уполномоченных органов о назначении проведения неинтервенционного 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:

- рекомендации по внесению изменений в Протокол исследования;
- отказа в согласовании Протокола исследования;
- уведомления держателя РУ, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под требования GCP.

Отказ должен включать подробное обоснование причин несоответствия в любом из следующих случаев, если:

- есть основания полагать, что проведение исследования способствует маркетинговому продвижению лекарственного препарата;
- план исследования не позволяет выполнить задачи исследования.

Исследование может быть начато только после письменного утверждения Протокола уполномоченным органом

После начала исследования любые существенные изменения в Протокол подаются в уполномоченный орган до их введения. Уполномоченный орган **в течение 30 календарных дней** после подачи изменений к Протоколу исследования должен выполнить оценку этих изменений и сообщить держателю РУ об их утверждении или отклонении.

По завершении исследования держатель РУ представляет Итоговый отчёт об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в уполномоченный орган как можно скорее, но **не позднее 365 календарных дней (12 месяцев) после окончания сбора данных**, если уполномоченным органом не было предоставлено *письменное разрешение на увеличение периода времени* для представления отчёта. Уполномоченным органом выполняется рассмотрение Итогового отчёта с последующим представлением держателю РУ результатов оценки отчёта, которые могут включать в том числе дополнительные вопросы к держателю РУ. По результату рассмотрения отчёта и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение «польза—риск» лекарственного препарата уполномоченный орган должен определить необходимость рекомендаций по внесению изменений в статус регистрации лекарственного препарата, его применение либо определить необходимость применения иных надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском.

Правила Надлежащей практики эпидемиологических исследований. Международным стандартом по Надлежащей практике эпидемиологических исследований (Good Epidemiological Practice / GEP) является руководство Международной эпидемиологической ассоциации International Epidemiology Association (IEA) (актуальная версия от 24 апреля 2010 г.; <http://ieaweb.org/good-epidemiological-practice-gep/>).

В документе излагаются основные этические принципы исследований с участием людей в качестве субъектов, особое внимание уделяется добровольному Информированному согласию, роли Этических комитетов, процедурам включения в него субъектов исследования. Следует отметить, что первым этическим принципом, в отличие от действующих в области клинических исследований, является **принцип анонимности персональных медицинских данных субъектов исследования**.

Вторая часть документа формулирует нормы добросовестного исследования, требования к Протоколу, который должен отражать все детали эпидемиологического научного исследования, к документированию данных, статистической обработке данных, способам защиты информации, публикации полученных результатов.

Правила GEP IEA относятся к любым эпидемиологическим исследованиям, в том числе и к неинтервенционным, в которых по определению для анализа данных используются эпидемиологические методы.

Правила GEP IEA призваны обеспечить научную состоятельность результатов исследований и их этичность.

Кодекс маркетинговой практики. В 2000 годах ряд ассоциаций фарминдустрии ввели в свои этические Кодексы маркетинговой практики дополнения по неинтервенционным исследованиям.

Так, Кодекс продвижения лекарственных препаратов рецептурного отпуска и взаимодействия со специалистами здравоохранения (последняя версия от 6 июня 2014 года) Европейской федерации фармацевтических производителей и их ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations / EFPIA) содержит статью 15, специально посвящённую требованиям к организации и проведению неинтервенционных исследований (<http://transparency.efpia.eu/documents/9/20/EFPIA-HCP-Code-2014>), который гласит:

- a) исследование проводится с научной целью;
- b) оно должно иметь программу (Протокол, план) исследования, в котором, в частности, должны быть прописаны взаимодействие со специалистами здравоохранения и/или организациями, в которых проводится исследование и спонсором, и вид работ, являющихся основанием для оплаты;
- c) вознаграждение за работы должно быть разумным и соответствовать рыночной конъюнктуре;
- d) в странах, где Этические Комитеты подготовлены для рассмотрения таких исследований, Протокол исследования должен быть представлен в Этический Комитет на экспертизу;
- e) следует уважать национальные законы, нормативные акты и правила обращения с персональными данными, включая их сбор и обработку;
- f) исследование не должно стимулировать рекомендации, назначение, продажу лекарственного продукта;
- g) Протокол исследования должен быть одобрен научным отделом компании, который должен контролировать проведение исследования;
- h) результаты исследования должны быть проанализированы, резюме должно быть опубликовано в пределах разумного промежутка времени, Итоговый отчёт должны получить все врачи-наблюдатели, участвовавшие в программе. Если результаты исследования важны для оценки показателей «польза—риск», то Итоговый отчёт должен быть немедленно направлен в соответствующий уполномоченный орган;
- i) медицинские представители могут быть вовлечены в процесс проведения неинтервенционного исследования только при условии наблюдения со стороны научного медицинского отдела. Их участие не должно быть связано с продвижением лекарственного продукта.

Данные критерии должны применяться ко всем НИИ, включая эпидемиологические, составление регистров, ретроспективные исследования.

Следует отметить, что в статье 15 Кодекса EFPIA сформулированы все основные положения, которыми фарминдустрия регламентирует проведение НИИ. В целом нормы Кодекса направлены на:

- соблюдение основных этических принципов;
- идентификацию неинтервенционных исследований в качестве научных проектов;
- чёткую дифференциацию с маркетинговыми программами;
- недопущение конфликта интересов у врачей-наблюдателей.

Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (Association of International Pharmaceutical Manufacturers / AIPM) (<http://www.aipm.org>) в редакции от 30 ноября 2015 г. устанавливает минимальные требования, которым должны следовать 55 международных фармацевтических компаний — членов AIPM при осуществлении научно-исследовательской, образовательной, информационной, благотворительной и маркетинговой деятельности на территории РФ.

В Кодексе надлежащей практики AIPM даётся определение **пострегистрационного наблюдательного (неинтервенционного) исследования** — это *пострегистрационное исследование фармацевтического продукта, проводимое в Российской Федерации его разработчиком или производителем, в том числе с привлечением контрактной исследовательской организации, в котором фармацевтический продукт и/или специфическая терапия назначается пациенту в рамках обычной клинической практики в соответствии с условиями регистрации соответствующего фармацевтического продукта в стране, решение о назначении фармацевтического продукта отделено от решения о включении пациента в исследование, пациентам не должны проводиться дополнительные диагностические или мониторинговые процедуры, выходящие за пределы обычной клинической практики лечения соответствующего заболевания.*

Пострегистрационные исследования:

- должны иметь обоснование и **научную цель(-и)**, которые отражены в **Протоколе** исследования;
- организация и контроль их проведения осуществляется и находится в ответственности **Медицинского отдела** или соответствующего медицинского функционального подразделения/работников фармацевтической компании;
- **выбор исследователей** должен основываться исключительно на их профессиональной квалификации и клиническом опыте и не должен быть каким-либо образом связан с прошлыми, текущими или возможными будущими назначениями или рекомендациями фармацевтических продуктов компании;

- полученные данные должны быть **статистически обработаны** и проанализированы;
- при их проведении должны быть соблюдены законы, правила и требования в отношении **конфиденциальности персональных данных** (включая сбор и использование персональных данных);
- **Протокол исследования должен быть одобрен в Медицинском отделе** либо ответственными медицинскими функциональными подразделениями/работниками, и Медицинский отдел (соответствующие медицинские функциональные подразделения/работники) должен координировать и контролировать ход данных исследований;
- **документация** (Протокол исследования, Индивидуальная регистрационная карта, Информационный листок пациента и др.) **должна пройти обязательную этическую экспертизу**;
- в тех случаях, когда это допустимо, работники других отделов компании могут участвовать в решении только административных задач (в частности, в передаче документации от Медицинского отдела в исследовательский центр/исследователям и обратно). Это участие должно осуществляться под контролем Медицинского отдела, который должен обеспечить надлежащую подготовку сотрудников других отделов фармацевтической компании;
- **участие специалиста здравоохранения** в Пострегистрационном исследовании **не должно быть побуждающим фактором к рекомендации/назначению**, приобретению, продаже и использованию какого-либо конкретного фармацевтического продукта;
- предоставляемое **вознаграждение** за исследование медицинским организациям **должно быть разумным** и отражать справедливую рыночную стоимость выполненной работы;
- **запрещено проводить Пострегистрационные исследования под видом Маркетинговых исследований**. Если различия между Маркетинговыми исследованиями и Пострегистрационными исследованиями нечёткие, цели Маркетинговых исследований подлежат проверке медицинскими специалистами фармацевтической компании.

Литература

1. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств».
2. Национальный стандарт РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), утвержденным приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.
3. Федеральный закон от 27.07.2006 г. № 12-ФЗ «О персональных данных».
4. Приказ Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».
5. Решение №79 Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016.
6. Решение №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза от 03 ноября 2016 г.
7. Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM) от 30.11.2015 г. <http://www.aipm.org/etics/>.
8. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice (E6R2). November 2016.
9. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
10. EFPIA Code on the Promotion of prescription-only Medicines to, and Interactions with healthcare Professionals. // <http://www.efpia.org/Content/Default.asp?PageID=366>.
11. Good epidemiological Practice: IEA Guidelines for Proper Conduct of Epidemiological Research. Nov. 2007. // <http://www.ieaweb.org/>.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998; 352.
13. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. Качественная клиническая практика, 2011; 1: 19—24. <http://m.clinvest.ru/articles/item/osnovy-nadlezhashej-praktiki-neintervencionnyh-issledovanij-lekarstvennyh-preparatov>.
14. Язудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика. 2011; 4: 3—7.
15. Основные понятия в оценке медицинских технологий. / Под общей ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013.