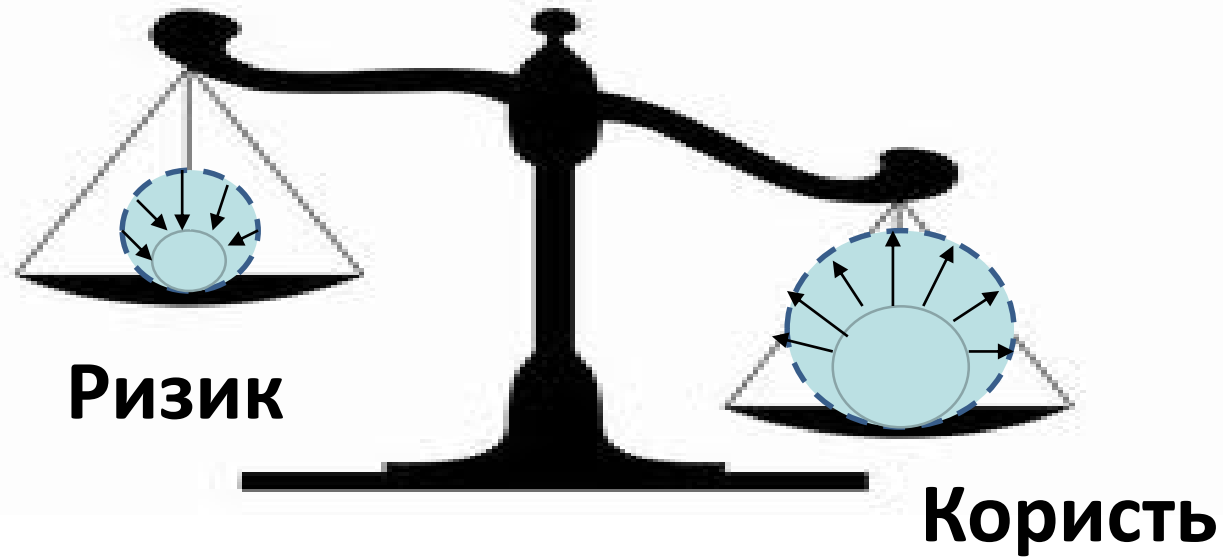


# **Фармаконагляд. Підходи до оцінки співвідношення користь/ризик лікарських засобів.**

**Кандибей Н.В.**

Директор з якості ПрАТ ФФ «Віола»,  
асистент кафедри УЕФ ФПО ЗДМУ, к.ф.н.

**Основна задача фармаконагляду – постійна та комплексна оцінка балансу користь/ризик протягом усього життєвого циклу лікарських засобів (ЛЗ)**



Разработка

Экспертиза

Пострегистрация

**Методи оцінки співвідношення  
користь/ризик рекомендовані 4-ю  
робочою групою CIOMS (Женева, 1998)**  
(Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs:  
Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS  
Working Group IV)

# Основні принципи та підходи до оцінки співвідношення користь/ризик

- Порівняння усіх існуючих даних щодо користі та ризиках для основних ЛЗ, які застосовуються для лікування захворювань
- Необхідно використовувати одні й ті ж самі або, принаймі, зіставні параметри та критерії оцінки для усіх методів лікування.
- Чітко зазначити всі умови та правила, які застосовуються для включення або виключення даних їх використання, а також включити обговорення будь-якого значимого судження при оцінці користі з різних джерел та типів даних.
- Будь-які кількісні або якісні моделі оцінки користь/ризик потрібно розглядати в якості критеріїв «внутрішніх» властивостей ЛЗ, що відображають для даного ЛЗ взаємозв'язок користь/ризик на рівні популяції

# Характеристики пацієнтів, які можуть вплинути на терапевтичну цінність ЛЗ

- Пацієнти зі значним терапевтичним відгуком перебувають під більшим або меншим ризиком, ніж пацієнти з малим терапевтичним відгуком?
- Чи є пацієнти, резистентні до альтернативної терапії і, відповідно, чи мають вони лікуватися саме цим ЛЗ?
- Чи є фактори, що сприяють більш високому або більш низькому ризику розвитку побічних реакцій у окремо взятого пацієнта, і це не обов'язково зазначено в інструкції по застосуванню ЛЗ?
- Наскільки залежить ступінь ризику від тривалості терапії?

# Користь та ризики ЛЗ можна характеризувати в залежності від

- Інтенсивності захворювання
  - серйозності і тяжкості або
- Побічної реакції (ПР)
  - її серйозності,
  - тривалості або хронічності,
  - частоти.

# «Принцип трьох»

- Вибрати 3 найбільш серйозні та 3 найбільш часті ПР для кожного з порівнюваних ЛЗ
- Для характеристики захворювання (серйозність, тривалість) або ПР (серйозність, тривалість, частота) можна використовувати такі критерії:

	Висока	Середня	Низька
Серйозність	Летальна	Інвалідність	Незручності
Тривалість	Постійна	Тривала	Тимчасова
Частота	Часта	Рідка	Рідкісна

# Гипотетичний приклад: хронічний бронхіт лікують за допомогою антибіотика, який викликає несерйозну, но часту ПР

## *Хронічний бронхіт*

	Висока	Середня	Низька
Серйозність		X	
Тривалість	X		
Частота		X	

## *Ефект ЛЗ на захворювання*

	Висока	Середня	Низька
Серйозність		X	
Тривалість			X
Частота			X

## *ПР*

	Висока	Середня	Низька
Серйозність			X
Тривалість			X
Частота		X	



# «Принцип трьох»

- Бальна шкала для оцінки серйозності, тривалості та частоти ПР:
  - низький = 1;
  - середній = 2;
  - високий = 3;
  - не впливає = 0.

## Аспірин – ризик шлунково-кишкової кровотечі

	Захворювання	Ефективність ЛЗ	Превалююча ПР
Серйозність	1	3	3
Тривалість	1	3	2
Частота	3	0	2
Всього:	5	6	7

# Кількісний підхід

ЛЗ:	Антибіотик
Ефективність:	40% лікування загострення хронічного бронхіта
ПР:	шкірні висипання (20% лікованих пацієнтів, продовжується протягом приблизно 3-х днів після припинення прийому ЛЗ), подразнення шлунку (10%, тривалість ~ 1 день після припинення прийому ЛЗ ), діарея (5%, може тривати до 3-х тижнів та є результатом виснаження в 0,05% випадків), агранулоцитоз (0,005% випадків – 10% летальність)

# Кількісний підхід

- Для ранжирування користі та ризиків використовуємо градацію: низький = 10, середній = 20, високий = 30

- Розраховуємо

**Користь = коефіцієнт лікування x серйозність захворювання x тривалість захворювання =**

= 0,4 x 30 (непрацездатність) x 20 (загострення хронічного захворювання) = 240

**Ризик = коефіцієнт зустрічальності ПР x серйозність ПР x тривалість ПР**

– Часті ПР (середній балл = 13,3)

- висипання = 0,2 x 10 (несерйозна) x 10 (низька тривалість) = 20
- подразнення шлунку = 0,1 x 10 x 10 = 10
- діарея = 0,05 x 10 x 20 = 10

– Рідкісні ПР (середній балл = 0,078)

- виснажлива діарея = 0,0005 x 20 x 20 = 0,2
- агранулоцитоз = 0,00005 x 30 x 20 = 0,03
- летальний агранулоцитоз = 0,000005 x 30 x 30 = 0,0045

- Загальна оцінка співвідношення користь/ризик (B/R) розраховується як середня оцінка всіх ПР

–  $(13,3 + 0,078) / 2 = 6,69$

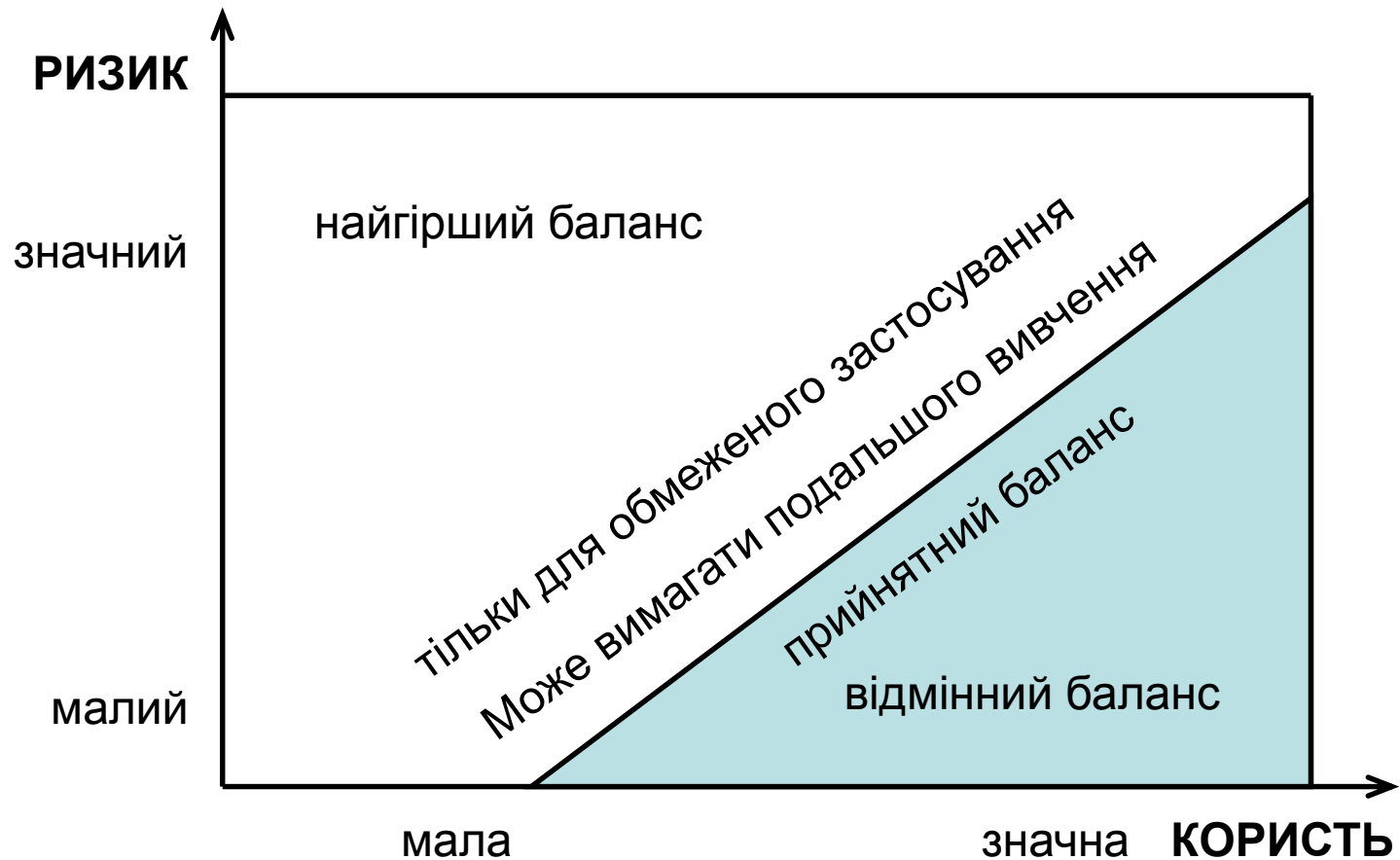
–  **$B/R = 240/6,69 = 35,9$**

# TURBO (Transparent Uniform Risk/Benefit Overview) модель

- Кількісний та графічний підхід
- Присвоюються бали для ризику (R-Score) та користі (B-Score), які потім об'єднуються в загальні TURBO або «терапевтичні» бали
- Цю оцінку (TURBO оцінку) можна розглядати як міру «внутрішніх» властивостей ЛЗ, які відображають співвідношення користь/ризик на рівні цільової популяції цього ЛЗ;
- Різні показання можуть бути пов'язані з різними співвідношеннями користь/ризик, як правило, через відмінності в користі, пов'язаних з конкретним показанням.
- Кінцева мета цього метода полягає в розміщенні кожного ЛЗ в спектр користь/ризик.

# Спектр користь-ризик

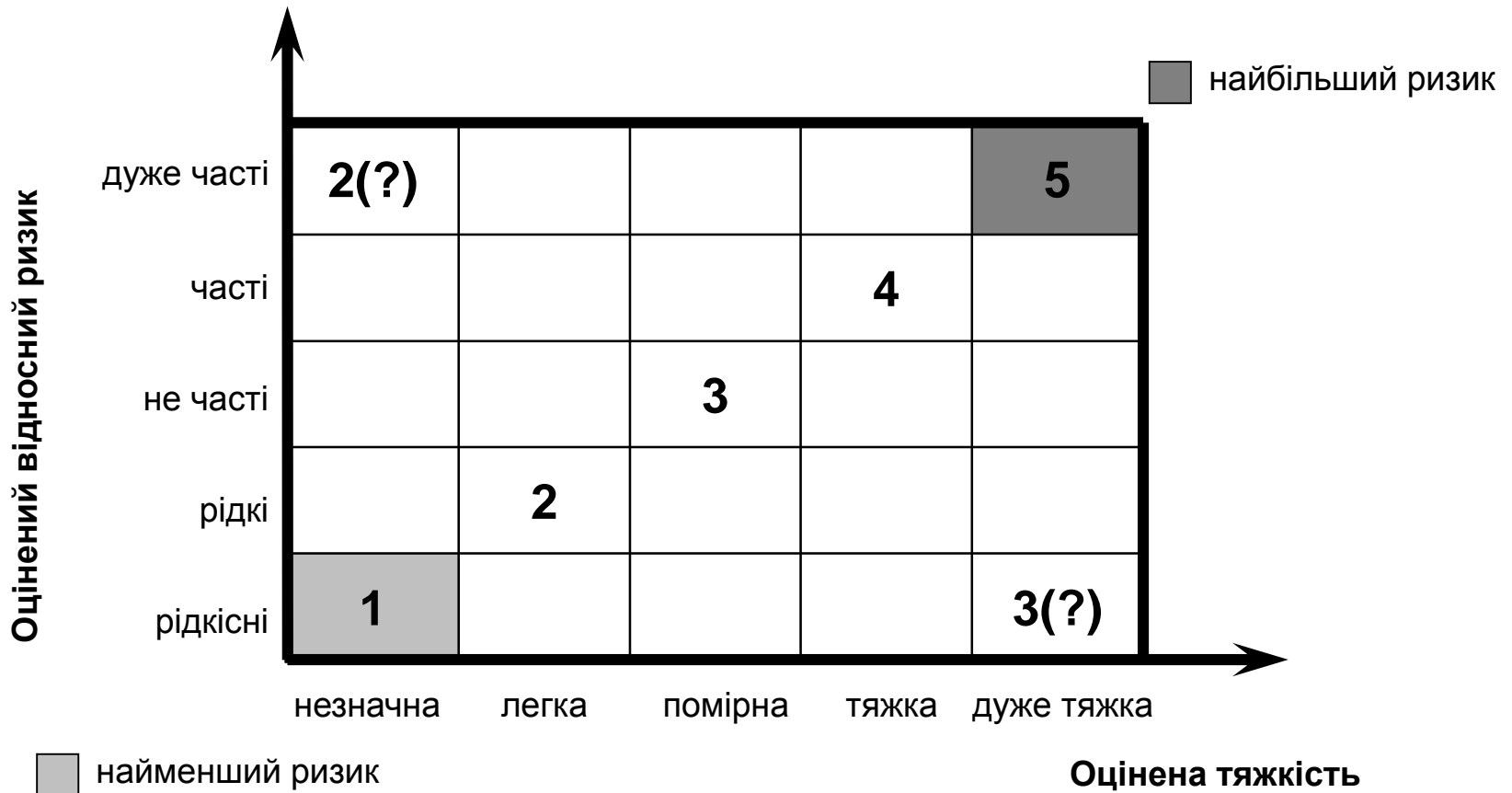
(Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals.  
Report of CIOMS Working Group IV)



# TURBO модель

- R-фактор =  $R_o + R_c$
- V-фактор =  $V_o + V_c$ 
  - $R_o$  – ризик, асоційований з найбільш серйозною ПР,
  - $R_c$  – додатковий ризик
    - наприклад, наступна найбільш серйозна ПР або найбільш часта
  - $V_o$  – головна перевага (користь),
  - $V_c$  – додаткова перевага.
- $R_o$  та  $V_o$  присвоюються бали від 1 до 5
- $R_c$  та  $V_c$  – від 0 до 2

# Можливі значення ризику (R-score), асоційованого з найбільш важкою ПР



Необхідно відобразити найбільш тяжкі прояви ризику (трепетання передсердя, а не збільшення QT; гепатит, а не підвищення рівня трансаміназ).

# Розрахунок серйозності ризику, асоційованого з найбільш тяжкою ПР

- Серйозність = вплив на здоров'я та соціопрофесіональні можливості
- ~
  - 1 = деякі незручності, але працездатність зберігається
  - 2 = тимчасова непрацездатність
  - 3 = непрацездатність, але не життєзагрожуюча
  - 4 = зменшення тривалості життя, але не життєзагрожуюче
  - 5 = життєзагрожуюче
- Присвоюючи бали, необхідно також враховувати управління ризиком, наприклад,
  - запобігання через моніторинг (кровотеча внаслідок прийому антикоагулянтів)
  - (повне) відновлення, якщо правильно управляти (гепатотоксичність)
  - можливість своєчасно діагностувати (наявність наочної симптоматики).



# Скоректоване значення ризика

## **R-score = R-фактор**

- Беремо наступну найбільш серйозну ПР, якщо такої немає, то найбільш часту, та підраховуємо значення ризика R-score для цієї ПР = R'
- **R-фактор = R<sub>0</sub> + коректуючий фактор R<sub>c</sub>**
- R<sub>c</sub> =
  - = +2, якщо R' = 5
  - = +1, якщо R' = 4
  - = +0, якщо R' ≤ 3

# Можливі значення користі (B-score) від застосування ЛЗ по конкретному показанню



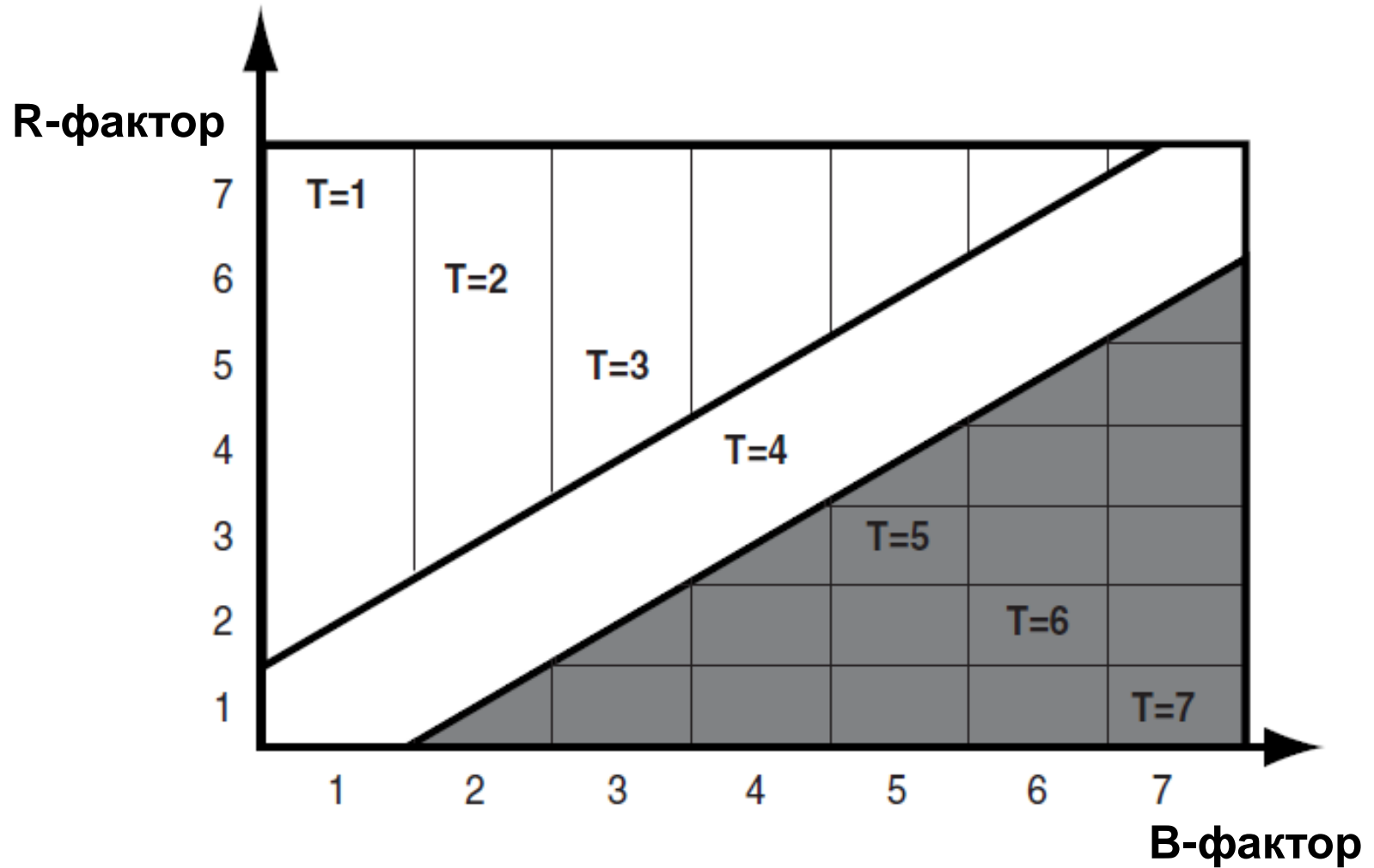
# Розрахунок ступеню користі

- Користь = вплив на показання у зв'язку зі зміною здоров'я та соціопрофесіональними можливостями
- Захворювання стає ~
  - 1 = менш турбуючим, але непрацездатність залишається
  - 2 = менш часта тимчасова непрацездатність
  - 3 = непрацездатність менше, але немає змін в тривалості життя
  - 4 = менш скорочується тривалість життя
  - 5 = менш негайно життєзагрожуючим

# Скоректоване значення V-score = V-фактор

- Якщо є додаткова перевага ЛЗ, то
- **V-фактор =  $V_0$  + коректуючий фактор  $V_c$**
- $V_c =$ 
  - = +2, якщо додаткова перевага ЛЗ пов'язана з показаннями (напр., зниження холестерину для противодіабетичного або антигіпертензивного ЛЗ)
  - = +1, якщо додаткова перевага ЛЗ (напр., дозовий режим 1 р/д або швидкий терапевтичний ефект тощо)

# TURBO диаграмма



# **Методи оцінки співвідношення користь/ризик, рекомендовані ЕМА**

# Історія питання

- До 2012 р. у ЕМА не існувало стандартної методології для оцінки балансу користь/ризик.
- На початку 2009 р. Агентство почало проведення 3-річного проекту з метою оцінки існуючих методологій та виявлення моделей, які можуть бути використані в роботі Агентства, для того, щоб зробити проведення оцінки співвідношення користь/ризик більш послідовним, прозорим та легким в плані аудиту.
- Проект був розпочатий за рекомендації робочої групи Комітету по лікарським препаратам для людини (СНМР) по методам оцінки співвідношення користь/ризик, яка працювала з 2006 по 2008 р.

# Проект ЕМА складається з п'яти «робочих пакетів»:

1. «Поточна практика»
  - Описати поточну практику оцінки користь/ризик для ЛЗ, ліцензованих по централізованій процедурі в країнах ЄС.
  - Завершено 26/07/2011.
2. «Застосовність існуючих інструментів та процесів»
  - Оцінка застосовності існуючих інструментів та процесів для оцінки користь/ризик регуляторними органами.
  - Завершено 13/10/2010.
3. «Пробне тестування»
  - Для одного або більше доменів розробити та провести пробне тестування інструментів та процесів з метою вивчення їх практичної застосовності.
  - Завершено 15/09/2011.
4. «Розробка інструменту та процесу оцінки співвідношення користь/ризик»
  - Систематизувати інформацію з пробного тестування та розробити інструмент та процес оцінки співвідношення користь/ризик.
  - Завершено 12/03/2012.
5. «Учбові матеріали»
  - Розробка учбових матеріалів для експертів, які проводять оцінку співвідношення користь/ризик.
  - Розпочато в березні 2012 р.



# Підходи/методи оцінки користь/ризик з високим ступенем застосовності, що рекомендовані в робочому пакеті 2

Підход/метод	Значимість/важливість для регуляторів
Якісний підхід	Структурований набір кроків для будь-якого регуляторного рішення та розробки кількісної моделі
Байесовська статистика	Дає можливість інтегрувати докази та невизначеності, як в пред-, так й постреєстраційний період, за многими критеріями моделей прийняття рішень.
Дерево рішень та діаграми впливу	Може інтегруватися з многокритеріальним аналізом
Многокритеріальний аналіз	Дозволяє погоджувати многчисльні конфліктуючі задачі. Дає можливість вимірювати як користь, так й ризик в однакових одиницях вимірювання.

***Дякую за увагу!***

