

药品上市后安全性评价真实世界研究

提要

- 注册登记研究定义、目标、分类和策划与实施
- 药品安全性研究与药品注册登记研究
- 药师主导药品上市后安全性评价真实世界研究以及相关行业标准制订

注册登记研究

- 注册登记研究（Registry study）是一个有组织系统，为到达一个或更多预定科学、临床或政策目标，利用观察性研究方法搜集统一数据（临床或其它）来评定某一特定疾病、情况或暴露人群特定结局。

注册登记研究目标

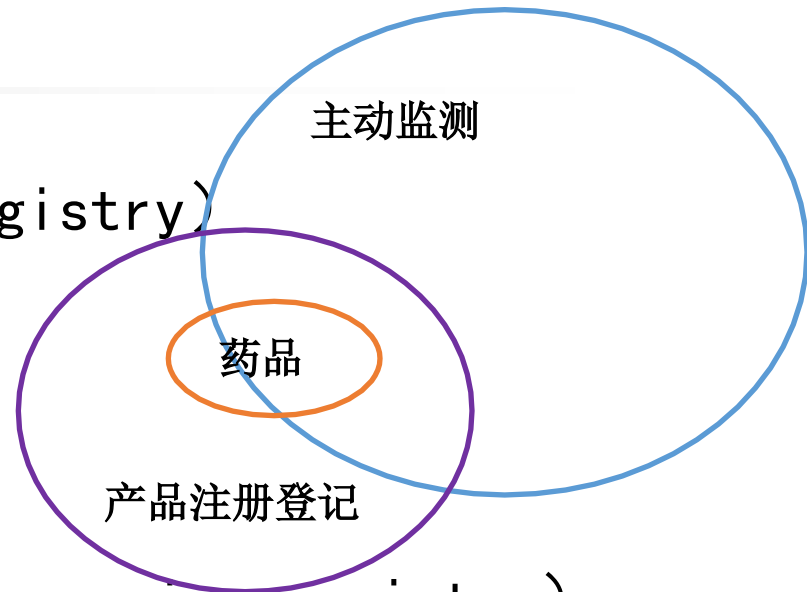
- 描述疾病自然史
- 确定临床实践效果
- 测量或监测安全性
- 评定医疗服务质量

注册登记研究分类

- 产品注册登记 (product registry)

药品

医疗器械



- 医疗服务注册登记 (health service registry)

- 疾病或健康情况注册登记 (disease registry)

- 各种注册登记结合

注册登记研究策划与实施

研究策划

- ①明确注册登记的目的；
- ②确认注册登记是否为达到目的合适方法；
- ③确定主要利益相关者；
- ④评估注册登记的可行性；
- ⑤筹建研究团队；
- ⑥拟定管理和监管方案；
- ⑦商讨数据范围和精确度；
- ⑧定义核心数据集、患者结局和目标人群；
- ⑨制定研究计划和项目计划；
- ⑩预期注册登记终止后结果。

研究实施

伦理问题

数据收集（病例报告表和数据库的设计、预实验、研究者手册、数据管理）

质量保证

结局评估

研究目的
患者群体
数据质量
数据完整性
数据分析

提要

- 注册登记研究定义、目标、分类和实施步骤
- **药品安全性研究与药品注册登记研究**
- 药师主导药品上市后安全性评价真实世界研究以及相关行业标准制订



沙利度胺

1953

- 瑞士诺华制药的前身ciba药厂首先合成了沙利度胺，即反应停

1956

- 联邦德国药厂Chemie Grünenthal将其开发成抑制妊娠反应的药物，投放欧洲市场

1960

- 医生们开始发现，欧洲新生 **Spontaneous Reporting System**

1961

- Chemie Grünenthal撤回联邦德国市场上的所有沙利度胺。不久，其他国家也禁止了该药的销售。万余名畸形胎儿出生

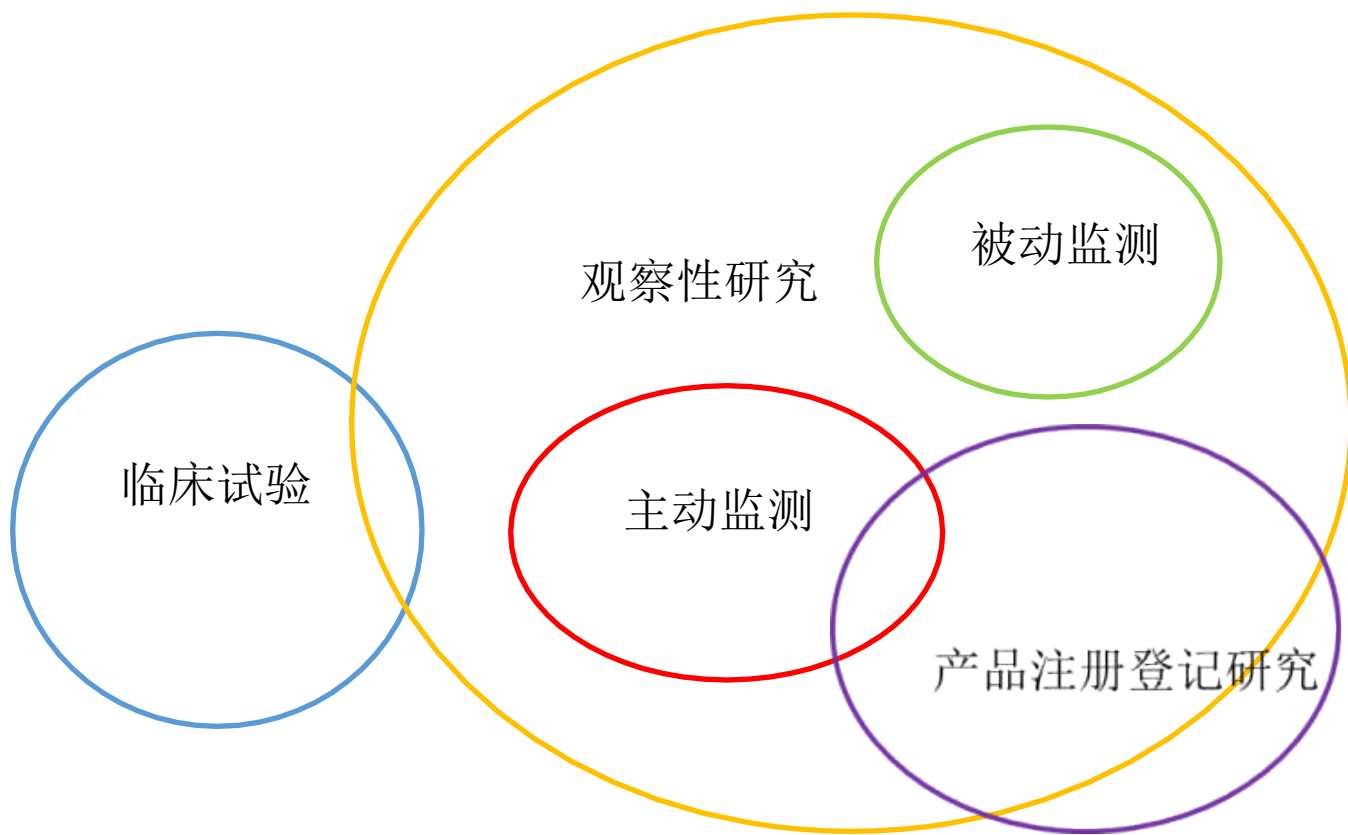
1998

- FDA批准沙利度胺作为治疗 **风险怎样控制?** 药物上市销售

2006

- FDA再次批准沙利度胺用于多发性骨髓瘤的治疗药物

药品安全性研究



被动监测 vs 主动监测

	被动监测	主动监测
举例	WHO 不良反应监测体系 FDA FEARS 我国不良反应监测体系	处方-事件监测 哨点计划 注册登记研究
发生率	缺乏分母（即暴露或受治疗人群），无法确定发生率	得到分母数据，能够提供不良反应及其发生率系统数据
数据特点	可捕捉罕见不良事件	普通不良事件
汇报偏倚	依赖于临床医师对不良反应非系统化识别 受限于临床医师向药企和政府相关部门汇报主动性	系统、严格设计实施 汇报主动性较高
数据质量	数据质量和标化程度之间存在较大差异	数据质量一致，数据标准化程度很好
花费&搜集 难易程度	花费低 覆盖面较广	花费较高

药品注册登记研究特点

- **研究对象**：已经接收或暴露于某一个药品患者。

短期暴露，如接收单次剂量；长久暴露，如长久使用某种药品

- **企业或政府牵头开展**，有时政府部门会强制要求开展这类注册登记研究以确保药品或产品安全使用，如针对沙利度胺、氯氮平和异维甲酸等进行注册登记

- 特殊情况1：**妊娠注册登记**，其为前瞻性观察性研究，主动搜集孕期医疗产品暴露和相关怀孕结局，美国FDA已制订了专门指南

- 特殊情况2：**孤儿药**，注册登记研究可能是唯一取得其长久安全性资料方法

药品注册登记研究设计关键点思索-1

- **研究问题**要明确
安全性评定？处方行为？有效性评价？
- **药品暴露**要清楚
药品药代动力学——吸收、分布、代谢、排泄？半衰期？
峰浓度？AUC？代谢物？
- **研究资源**可及性
考虑可取得资源（经费、场地、医护人员、药师、患者等）
- **研究设计**可回归
回归传统流行病学设计（队列、病例-对照、病例-队列等）

药品注册登记研究设计关键点思索-2

■ 研究人群

①入组人群：特殊人群？

患者疾病：潜在说明书外使用方法？

②是否需要对照组

■ 研究规模与期限

①样本量计算（药品不良反应/事件发生率？多组比较？）

②随访期限受所需样本量大小、药品特征影响

■ 内部效度与外部效度

①潜在偏倚评定（选择偏倚、通道偏倚、混杂偏倚）

②结果外推需考虑问题（患者起源、失访等）



ORIGINAL ARTICLE

The bosentan arterial hypertension registryA. Keogh,¹ G. Strange,
J. Włodarczyk² and B.¹St Vincent's Hospital, Sydney, Medicine, ²The Alfred Hospital,
³Royal Perth Hospital, Perth, WA
and medScript, Canberra, ACT,

Background/Aims: The Bosentan Patient Registry (BPR) was a prospective, multicentre, Australian registry funded by Actelion Pharmaceuticals. The primary aim of the registry was to collect survival data in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated with bosentan.

Methods: The BPR was initiated in 15 specialized PAH centres. All patients on or starting bosentan were invited to enrol. Treating physicians notified the registry if patients discontinued bosentan, because of either a change in therapy, transplantation, intervention or death. Survival data were validated against the Australian Institute of Health and Welfare National Death Index.

Results: Between 2004 and 2007, a total of 528 patients (mean age 59 ± 17 years) were enrolled representing 69% of patients either previously taking or initiated on bosentan during that time. The BPR population was generally older with more advanced functional deficit than patients enrolled in randomized, placebo-controlled trials. Aetiology was idiopathic (iPAH) in 58% and connective tissue disease related (scleroderma (SSc)-PAH) in 42%. For iPAH patients, World Health Organisation functional classes II, III and IV at enrolment was 8.2%, 66.4% and 20.5%, and for the SSc-PAH cohort, 3.2%, 75.8% and 17.9% respectively. The observed annual mortality was 11.8% in patients with iPAH and 16.6% in patients SSc-PAH.

Conclusion: This large Australian registry provides 'real life' information on the characteristics and management of PAH in clinical practice. Treatment with bosentan improved survival outcomes in both iPAH and SSc-PAH compared with historical controls. Age, disease severity and aetiology were critical factors in determining clinical outcomes.

Final results from 18 years of the

International Lamotrigine Registry

ABSTRACT

Objective: To monitor for a signal for major teratogenicity following in utero lamotrigine exposure.

Methods: Health care providers reported lamotrigine exposure during pregnancy, and subsequent outcomes, on a voluntary basis. Prospective reporting early in pregnancy was encouraged. Major congenital malformations (MCMs) were classified according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria and were reviewed by a pediatrician on the Registry's Scientific Advisory Committee. The proportion of infants with MCMs was calculated by trimester and therapy type and descriptively compared to population-based reference estimates.

Results: Over an 18-year period, 35 infants with MCMs were observed among 1,558 first-trimester monotherapy exposures: 2.2% (95% confidence interval [CI] 1.6%-3.1%). This was similar to estimates from general population-based cohorts. The observed proportion of infants with MCMs among 150 lamotrigine/valproate polytherapy exposures was 10.7% (95% CI 6.4%-17.0%) and was 2.8% (95% CI 1.5%-5.0%) among 430 infants exposed to lamotrigine polytherapy without valproate. No consistent pattern of malformation type, or malformation frequency by dose, was observed.

Discussion: The Registry did not detect an appreciable increase in MCM frequency following first-trimester lamotrigine monotherapy exposure. With over 1,500 first-trimester monotherapy exposures, the Registry was powered to detect major teratogenicity. The proportion of infants with MCMs following lamotrigine/valproate polytherapy exposure was high, but similar to that previously reported with valproate monotherapy. The Registry failed to observe an increased MCM frequency with increasing lamotrigine dose. Monitoring of specific malformations among lamotrigine-exposed pregnancies will continue through case-control surveillance in the European Congenital Anomalies and Twins Registers network. *Neurology*® 2011;76:1817-1823

19

• 女

记入是

提要

- 注册登记研究定义、目标、分类和策划与实施
- 药品安全性研究与药品注册登记研究
- 药师主导药品上市后安全性评价真实世界研究以及相关行业标准制订

真实世界研究（Real World Study, RWS）

- 真实世界研究最早在1993年由美国学者Kaplan首次在论文中使用
- 利用观察流行病学研究方法，在日常医疗实践中真实无偏倚或偏倚较少人群中，研究某种或一些干预办法（如预防、诊疗、治疗、预后等）实际应用情况，包含但不局限于可及性、有效性、安全性、公平性、经济性等。

解释性随机对照试验

实用性随机对照试验

真实世界研究

(ERCT)

(PRCT)

(RWS)

	解释性随机对照试验 (ERCT)	实用性随机对照试验 (PRCT)	真实世界研究 (RWS)
研究目标	理想效力	实际效果	实际效果
适用范围	上市前后临床研究	上市前后临床研究	上市后临床研究
纳入排除标准	严格，排除特殊人群、复杂病例，造成代表性局限	较宽泛，通常不作严格限制	宽泛，覆盖较全方面人群，外部真实性很好
可选设计	RCT等各种试验流行病学方法	RCT等各种试验流行病学方法	横断面研究、队列研究等各种观察流行病学方法
样本量	通常较小	相对较大	通常较大
干预方法	随机分配确定干预方法，要求干预流程标准化	随机分配确定干预方法，但允许干预流程个体化	医生依据患者意愿选取干预方法，允许干预流程个体化
对照组	常选择抚慰剂	常选择公认有效干预方法	常选择公认有效干预方法
随访时间	通常较短	相对较长	通常较长
评价指标	常局限于中间终点，如特定病症或体征增减	更重视健康相关结局	常选择更具临床意义临床终点指标，如治愈、病死、生活质量等
数据采集管理	一手数据为主	一手数据为主	多整合一手数据和二手数据
统计分析	混杂原因较少，相对简单	混杂原因相对较少，较为简单	混杂原因较多，相对复杂，惯用到多原因分析、倾向评分等
伦理问题	有可能包括多方面	有可能包括多方面	无，易满足伦理要求

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/188057065131006104>