

Роль доклинических исследований для подготовки документов по фармаконадзору



Национальный научный центр
Фармаконадзора
National Pharmacovigilance
Research Center

МАТВЕЕВ Александр Васильевич – исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Информация о потенциальном конфликте интересов

>> Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в докладе «Роль доклинических исследований для подготовки документов по фармаконадзору»

Информация о потенциальном конфликте интересов:

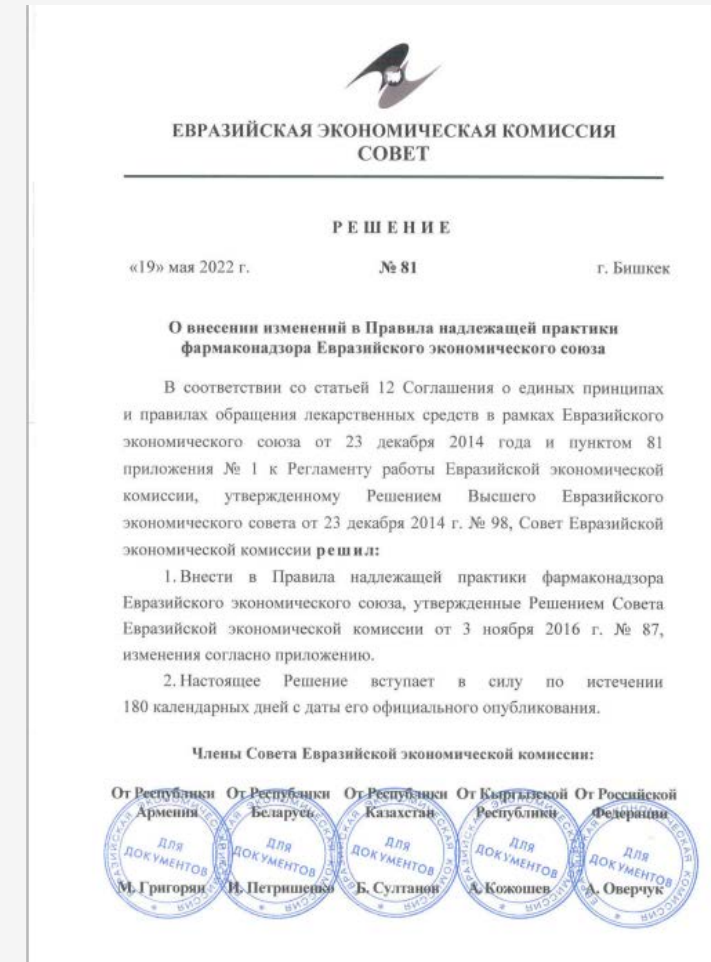
Научные гранты/клинические исследования:	Нет
Спикер – бюро (лекции и круглые столы):	Нет
Консультант:	Нет
Сотрудник (в т.ч. – частичная занятость):	ФГБОУ ДПО РМАНПО; АНО Национальный научный центр фармаконадзора
Финансовые интересы в фарм-бизнесе:	АНО Национальный научный центр фармаконадзора

Автор заявляет, что вышеуказанная информация никоим образом не повлияла на содержание доклада, результаты исследования и собственное мнение при изложении



Система фармаконадзора

- «Система фармаконадзора» (pharmacovigilance system) – система, организуемая держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов и уполномоченными органами в сфере фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по фармаконадзору, предназначенная для:
 - контроля безопасности лекарственных препаратов,
 - своевременного выявления всех изменений в оценке соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов,
 - для разработки и внедрения мер по обеспечению применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском



Нормативно-правовая база мониторинга безопасности ЛС в РФ

- Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 г. № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития»
- Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза, утвержденные Советом Евразийской Экономической Комиссии 03.11.2016 2016 № 87
- Правила надлежащей клинической практики (GCP) ЕАЭС, утверждённые Советом ЕЭК 03.11.2016 2016 г. № 79
- Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»
- Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 г. № 758н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения»(зарегистрирован Минюстом России 31.08.2010 № 18325)
- Письмо Росздравнадзора от 31.01.2020 г. № 02И-208/20 «Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях»

Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года

СОГЛАШЕНИЕ о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза

Государства – члены Евразийского экономического союза, именуемые далее государствами-членами, основываясь на Договоре о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, подтверждая намерение развивать экономическое сотрудничество и расширять торгово-экономические связи, признавая, что лекарственные средства относятся к социально значимой продукции,

Статья 12. Фармаконадзор

1. Государства-члены обеспечивают **эффективное функционирование** национальной системы ФН в соответствии с надлежащей практикой ФН, утверждаемой Комиссией, и законодательством государств-членов.
2. Государства-члены устанавливают в своем законодательстве положения об **ответственности ДРУ ЛС** и иных субъектов обращения ЛС, нарушающих обязательные требования в сфере ФН.
3. Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают **контроль выполнения** ДРУ ЛС, находящихся в обращении на территориях государств-членов, обязанностей по ФН в соответствии с надлежащей практикой ФН и законодательством государств-членов.
4. **Обмен** между уполномоченными органами государств-членов **информацией** о выявленных НР (действиях) на ЛС, изменениях в оценке соотношения пользы и риска ЛС, находящихся в обращении на территориях государств-членов, и принятых мерах при превышении риска над пользой осуществляется в порядке, утверждаемом Комиссией.
5. Экспертный комитет рассматривает случаи расхождения в позициях государств-членов **по вопросу оценки соотношения пользы и риска** ЛС, находящихся в обращении на территориях государств-членов.
6. Государства-члены осуществляют обмен информацией по результатам проведения **инспекций** системы ФН ДРУ ЛС с целью определения их соответствия законодательству государств-членов.



Правила надлежащей практики фармаконадзора



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ СОВЕТ

РЕШЕНИЕ

«03» ноября 2016 г.

№ 87

г. Астана

**Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора
Евразийского экономического союза**



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ СОВЕТ

РЕШЕНИЕ

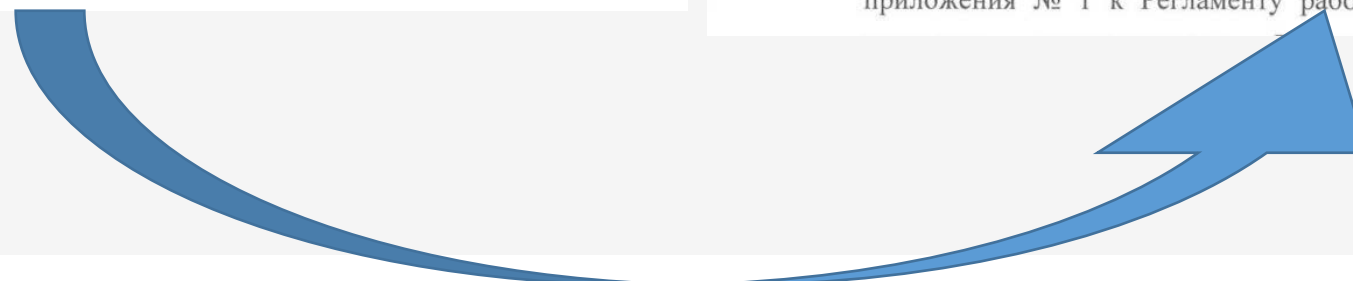
«19» мая 2022 г.

№ 81

г. Бишкек

**О внесении изменений в Правила надлежащей практики
фармаконадзора Евразийского экономического союза**

В соответствии со статьей 12 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и пунктом 81 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической



Критические процессы фармаконадзора

1. непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения «польза – риск» зарегистрированных ЛП;
2. внедрение, реализация и оценка системы управления рисками (в том числе оценку эффективности мер минимизации риска);
3. работа с ИСНР (сбор, обработка, управление, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификация, выявление повторных сообщений, оценка и своевременное представление);
4. управление сигналами;
5. разработка, подготовка (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценка ПОБ;
6. выполнение обязательств и представление ответов на запросы УО, содержащих достоверную и полную информацию;
7. обеспечение взаимодействия между ФН и системой контроля качества ЛП;
8. информирование УО о всех проблемах, связанных с безопасностью (включая изменения в оценке соотношения «польза – риск» зарегистрированных ЛП);
9. информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов об изменениях в оценке соотношения «польза – риск» в целях обеспечения безопасного и эффективного применения ЛП;
10. обеспечение соответствия информации о ЛП (включая ОХЛП для медицинского применения) современному уровню научных медицинских знаний, в том числе заключениям об оценке и рекомендациям УО;
11. реализация изменений регистрационного досье по причинам, связанным с безопасностью, в соответствии со сроками выполнения необходимых действий.



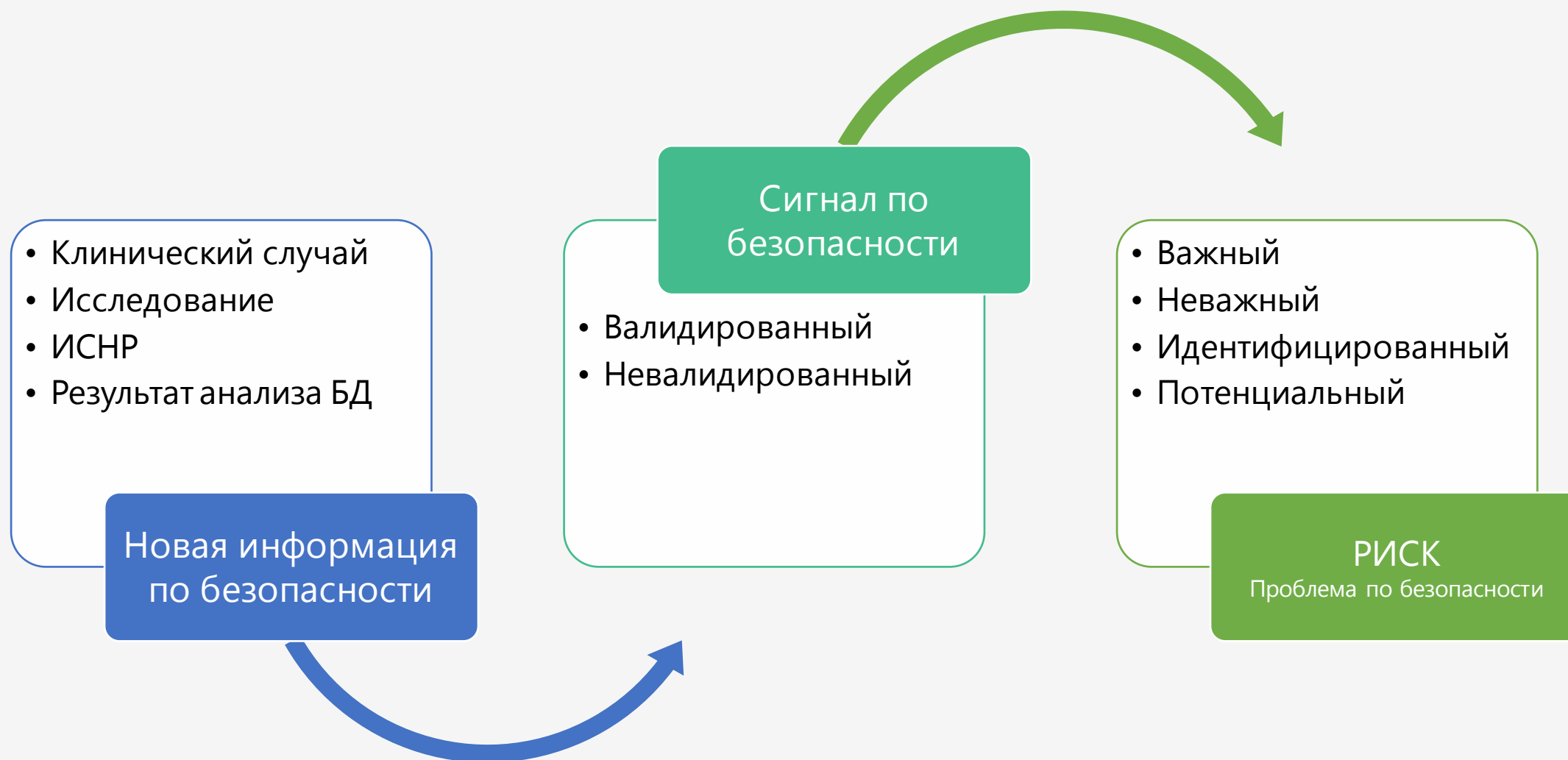
СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

Комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности этих действий и мероприятий;

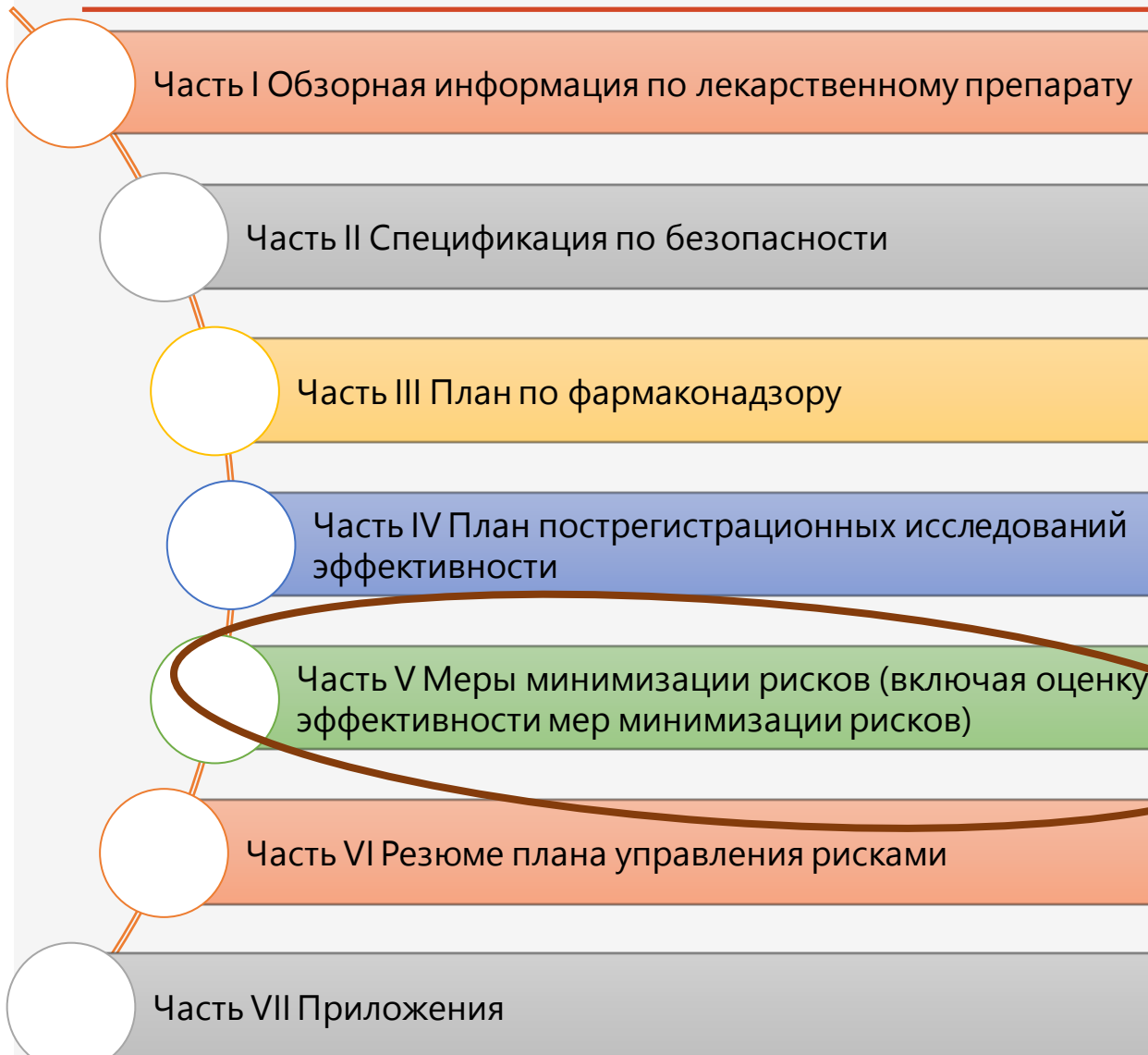




Эволюция риска в фармаконадзоре

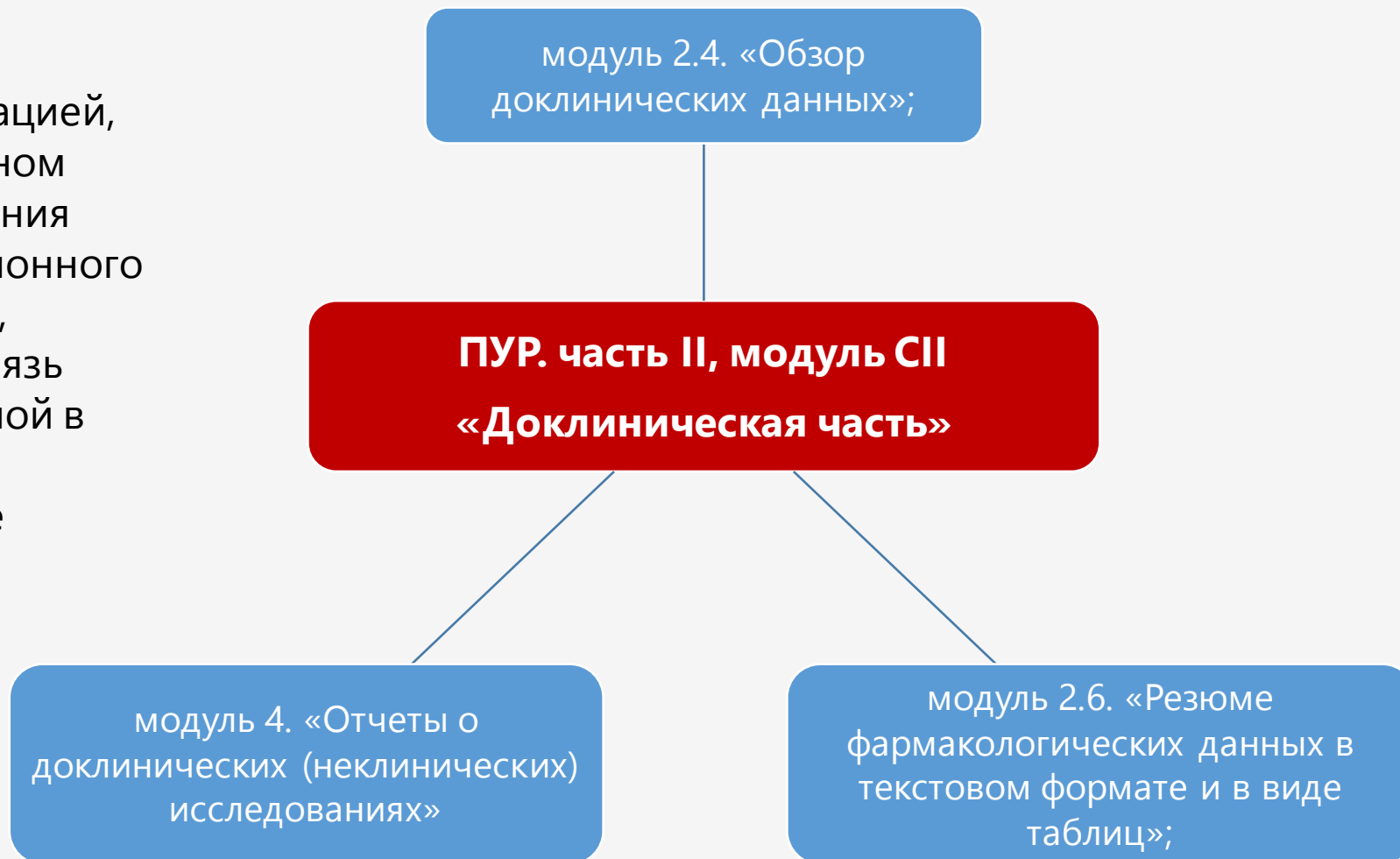


СТРУКТУРА ПУР



Соответствие модулей ПУР модулям регистрационного досье

NB! С целью обеспечения согласованности между информацией, представленной в регистрационном досье и ПУР в случае представления этого плана в составе регистрационного досье лекарственного препарата, необходимо учитывать взаимосвязь между информацией, приведенной в разделах ПУР и в модулях регистрационного досье лекарственного препарата





Модуль СII. Доклиническая часть

Данный модуль должен содержать **резюме** важных данных, полученных в результате проведения ДКИ безопасности, например:

- a) результаты исследования **токсичности** (ключевые данные о токсичности, полученные в ходе исследований, например, токсичности при однократном и при повторном (многократном) применении, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефротоксичности, гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);
- b) данные об исследованиях **фармакологической безопасности** (например, влияние на сердечно-сосудистую систему, включая удлинение QT-интервала, нервную систему и т. д.);
- c) данные о **реакциях взаимодействия** ЛП;
- d) иные данные о **токсичности**.

Part II: Module SII - Non-clinical part of the safety specification

This module should present a high-level summary of the significant non-clinical safety findings. The topics should normally include, but do not need to be limited to:

Key safety findings from non-clinical studies and relevance to human usage: *(for each safety finding)*

Toxicity

- key issues identified from acute or repeat-dose toxicity studies
- reproductive/developmental toxicity
- genotoxicity
- carcinogenicity

Safety pharmacology *as applicable*

- cardiovascular system, including potential effect on the QT interval
- nervous system
- etc.

Other toxicity-related information or data *as applicable*

What constitutes an important non-clinical safety finding will depend upon the medicinal product, the target population and experience with other similar compounds or therapies in the same class. Normally, significant areas of toxicity (by target organ system) and the relevance of the findings to the use in humans should be discussed. Also, quality aspects, if relevant to safety (e.g. genotoxic impurities), should be discussed. If a medicinal product is intended for use in women of childbearing age, data on the reproductive/developmental toxicity should be explicitly mentioned and the implications for use in this population should be discussed. Based on these discussions, the applicant should comment if there are any findings in the non-clinical testing warrant inclusion among the summary of safety concerns; i.e. being an important identified risk, important potential risk, or if a non-clinical study is missing information.

Where studies do not raise concerns in relation to human safety, these should be mentioned, if relevant, to the target population (e.g. no signs of reproductive or developmental toxicity if the medicinal product is intended for use in women of childbearing age).

For full initial marketing authorisation applications where the Applicant generated no non-clinical data, relevant data available from bibliographical sources should be presented.

Where the non-clinical safety finding is not considered relevant for human beings, the provision of a brief explanation is required, and the safety finding is not expected to be carried forward to SVII and SVIII as a risk.

If, based on the assessment of the non-clinical or clinical data, additional non-clinical studies are considered warranted, this should be briefly discussed here.

In the Post-authorisation phase, this section would only be expected to be updated when new non-clinical data impact the list of safety concerns. Safety concerns identified on the basis of non-clinical data which are no longer relevant and/or have not been confirmed when sufficient relevant post-



Модуль СII. Доклиническая часть. Продолжение

Part II: Module SII - Non-clinical part of the safety specification

This module should present a high-level summary of the significant non-clinical safety findings. The topics should normally include, but do not need to be limited to:

Key safety findings from non-clinical studies and relevance to human usage: *(for each safety finding)*

Toxicity

- key issues identified from acute or repeat-dose toxicity studies
- reproductive/developmental toxicity
- genotoxicity
- carcinogenicity

Safety pharmacology as applicable

- cardiovascular system, including potential effect on the QT interval
- nervous system
- etc.

Other toxicity-related information or data as applicable

What constitutes an important non-clinical safety finding will depend upon the medicinal product, the target population and experience with other similar compounds or therapies in the same class. Normally, significant areas of toxicity (by target organ system) and the relevance of the findings to the use in humans should be discussed. Also, quality aspects, if relevant to safety (e.g. genotoxic impurities), should be discussed. If a medicinal product is intended for use in women of childbearing age, data on the reproductive/developmental toxicity should be explicitly mentioned and the implications for use in this population should be discussed. Based on these discussions, the applicant should comment if there are any findings in the non-clinical testing warrant inclusion among the summary of safety concerns; i.e. being an important identified risk, important potential risk, or if a non-clinical study is missing information.

Where studies do not raise concerns in relation to human safety, these should be mentioned, if relevant, to the target population (e.g. no signs of reproductive or developmental toxicity if the medicinal product is intended for use in women of childbearing age).

For full initial marketing authorisation applications where the Applicant generated no non-clinical data, relevant data available from bibliographical sources should be presented.

Where the non-clinical safety finding is not considered relevant for human beings, the provision of a brief explanation is required, and the safety finding is not expected to be carried forward to SVII and SVIII as a risk.

If, based on the assessment of the non-clinical or clinical data, additional non-clinical studies are considered warranted, this should be briefly discussed here.

In the Post-authorisation phase, this section would only be expected to be updated when new non-clinical data impact the list of safety concerns. Safety concerns identified on the basis of non-clinical data which are no longer relevant and/or have not been confirmed when sufficient relevant post-

В модуле должна содержаться информация **о значимых токсических свойствах и актуальности выводов при использовании на людях.**

Необходимо отразить установленные **значимые направления токсического воздействия** (по целевым системам и органам) и обоснованную оценку полученных данных по токсичности для человека.

Помимо этого должны обсуждаться **аспекты качества**, в случае если они могут значительно отразиться на профиле безопасности ЛП (в частности, важная информация об активном веществе или его примесях, например, генотоксических примесях).

Если ЛП предназначен для применения женщинами детородного возраста, в документе должны быть приведены данные о **репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода**, а также о последствиях использования ЛП у данной группы пациентов.

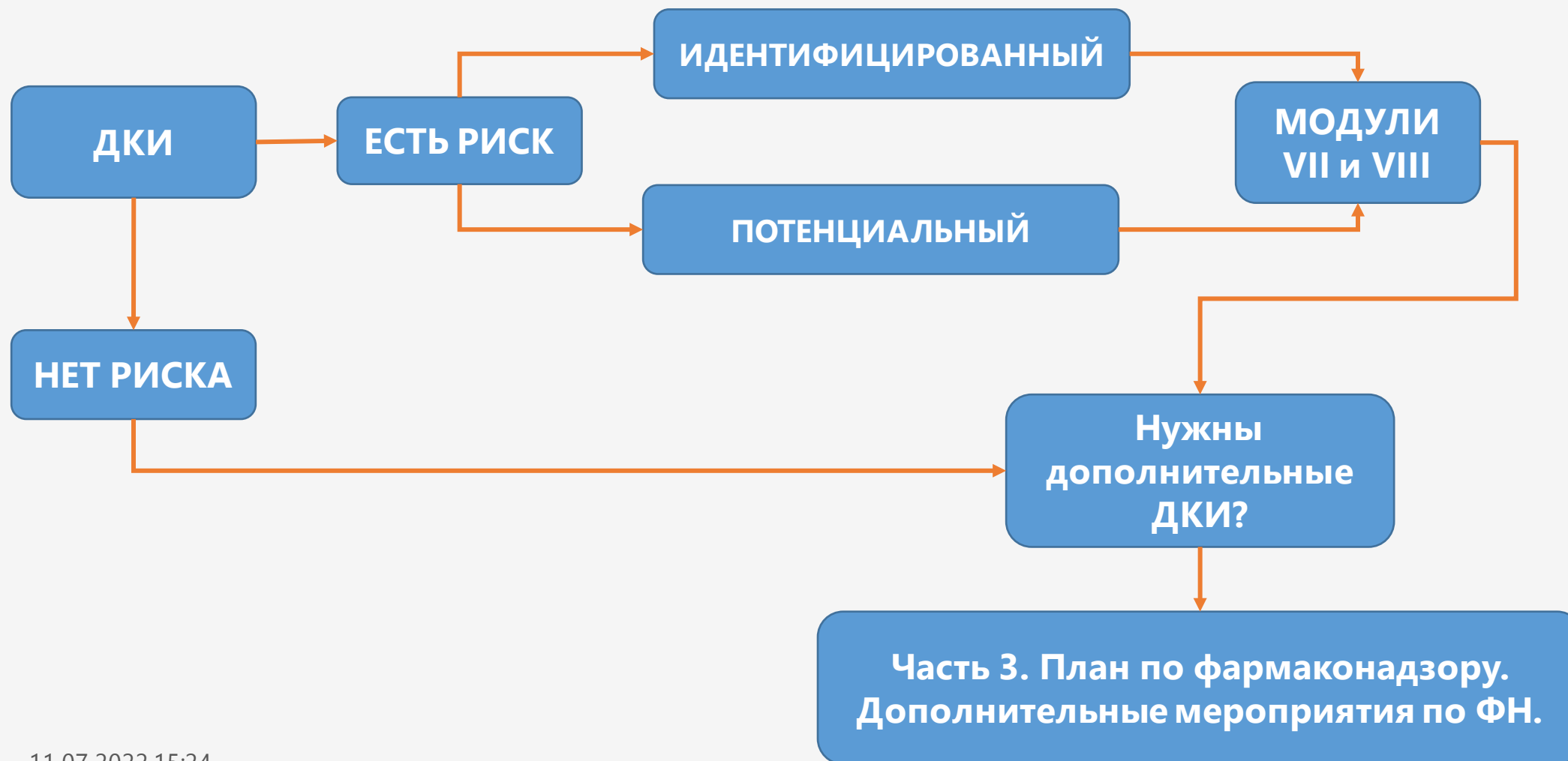


Модуль СII. Доклиническая часть. Важные нюансы.

- В случае если данные ДКИ по безопасности свидетельствуют о **наличии важных рисков** для целевой популяции, соответствующий риск должен быть включен как проблема по безопасности в модуль CVIII спецификации по безопасности плана по управлению риском.
- В отношении выявленных в ходе ДКИ аспектов токсического воздействия, которые оценены как не имеющие значимости при применении у человека, должно быть приведено **соответствующее обоснование результатов** выполненной оценки и не требуется включение их в качестве проблем по безопасности в модули CVII и CVIII.
- В случае если по результатам ДКИ или КИ определяется необходимость выполнения дополнительных ДКИ с включением данных исследований в план по фармаконадзору, в модуль включается краткая информация с обоснованием такой необходимости и указанием запланированных мероприятий.
- Содержание модуля должно оцениваться с точки зрения соответствия обновляемому уровню знаний в отношении ЛП на протяжении его жизненного цикла. На пострегистрационном этапе данный раздел подлежит обновлению в случае, когда на основании полученных новых данных ДКИ требуется внесение изменений в перечень проблем безопасности. Проблемы по безопасности, выявленные на основе данных ДКИ, которые по прошествии времени не оцениваются как актуальные либо не были подтверждены по результатам получения достаточного и соответствующего опыта применения на пострегистрационном этапе или на основании сформированной доказательной базы, **могут быть исключены** из перечня проблем по безопасности.



Схематично



**Перечень частей плана управления рисками при подаче заявления
на регистрацию лекарственного препарата для разных видов лекарственных препаратов**

Вид лекарственного препарата	План управления рисками													
	Часть I	Часть II								Часть III	Часть IV	Часть V	Часть VI	Часть VII
		Модуль CI	Модуль CII	Модуль CIII	Модуль CIV	Модуль CV	Модуль CVI	Модуль CVII	Модуль CVIII					
Подача полного содержания модулей 1-5 регистрационного досье	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Воспроизведенный лекарственный препарат	+							‡	+	+	*	#	+	+
Гибридный лекарственный препарат	+	†		†				†	+	+	+	#	+	+
Лекарственный препарат с фиксированной комбинацией – с новым действующим веществом в составе	+	§	§	§	§	§	§	+	+	+	+	+	+	+
Лекарственный препарат с фиксированной комбинацией – новое действующее вещество в составе отсутствует	+		†	†				‡	+	+	*	#	+	+
Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением	+								+	+	+	+	+	+
Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- Символ «+» означает, что информация по данному разделу представляется в полном объеме требований.
- Символ «‡» означает, что информация по данному разделу представляется в случае, если референтный ЛП не имеет одобренного ПУР и резюме ПУР не опубликовано на сайте уполномоченного органа в сети Интернет.
- Символ «*» означает, что информация по данному разделу представляется в случае, если пострегистрационные исследования по оценке эффективности назначены референтному ЛП.
- Символ «#» означает, что в данном разделе может быть приведено указание о соответствии информации о безопасности в общей ОХЛП и ИМП.
- Символ «†» означает, что требования к информации по данному разделу основываются на принципе пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных о безопасности, а также возможных отличий с референтным препаратом.
- Символ «§» означает, что информация в данном разделе должна быть представлена более подробным описанием и оценкой в отношении нового действующего вещества на новое действующее вещество.

Роль ДКИ в подготовке периодических отчетов по безопасности

Основной целью ПОБ является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения "польза - риск" лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и кумулятивного влияния этих данных на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата.

ПУР

ПОБ 1

ПОБ 2

ПОБ ...

ПОБ N

Допускается использование повторяющихся частей в обоих документах

Структура ПОБ и Раздел 10 «Данные доклинических исследований»

Часть I. Титульный лист, включая подпись лица, ответственного за подготовку периодического обновляемого отчета по безопасности

Часть II. Краткое изложение (резюме)

Часть III. Содержание периодического обновляемого отчета по безопасности

Раздел 1. Введение

Раздел 2. Регистрационный статус лекарственного препарата в мире

Раздел 3. Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными о безопасности лекарственного препарата

Раздел 4. Изменения, внесенные в справочную информацию о безопасности лекарственного препарата

Раздел 5. Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, и особенностей применения в медицинской практике

Раздел 6. Обобщенные табличные данные

Раздел 7. Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период

Раздел 8. Данные неинтервенционных исследований

Раздел 9. Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников

Раздел 10. Данные доклинических (неклинических) исследований

Раздел 11. Данные научной медицинской литературы

Раздел 12. Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности;

Раздел 13. Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях

Раздел 14. Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности

Раздел 15. Обзор сигналов (новых, рассматриваемых и закрытых)

Раздел 16. Сигналы и оценка риска

Раздел 17. Оценка пользы

Раздел 18. Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям

Раздел 19. Заключение периодического обновляемого отчета по безопасности и предлагаемые последующие действия

Раздел 20. Приложения к периодическому обновляемому отчету по безопасности.

В разделе представляется обобщенная информация о значимых в отношении профиля безопасности данных, полученным в результате ДКИ *in vivo* и *in vitro* (например, исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или иммунотоксичности), выполняемых или завершенных в отчетный период.

Результаты исследований, которые были выполнены с целью изучения определенных проблем безопасности, должны быть представлены в разделе вне зависимости от полученных данных. Оценка влияния полученных данных на профиль безопасности должна быть представлена в разделе «Сигналы и оценка риска» и разделе «Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям» ПОБ.



Структура РОБ

- 4.1. Титульная страница.
- 4.2. Краткое изложение основного РОБ.
- 4.3. Оглавление.
- 4.4. Введение.
- 4.5. Регистрационный статус в мире
- 4.6. Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности
- 4.7. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности ИП
- 4.8. Перечень продолжающихся и завершенных в отчетном периоде КИ
- 4.9. Оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого препарата.
 - 4.9.1. Обобщенная оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию ИП в ходе выполнения программы клинической разработки.
 - 4.9.2. Оценка воздействия при пострегистрационном применении лекарственного препарата.
- 4.10. Данные в виде структурированных списков и обобщенных (кумулятивных) таблиц
 - 4.10.1. Справочная информация
 - 4.10.2. Структурированный список СНР за отчетный период
 - 4.10.3. Обобщенные (кумулятивные) табличные данные о выявленных СНЯ.
- 4.11. Важные данные, полученные в ходе клинических исследований за отчетный период.
 - 4.11.1. Завершенные КИ
 - 4.11.2. Продолжающиеся клинические исследования.
 - 4.11.3. Длительное последующее наблюдение.
 - 4.11.4. Иное терапевтическое применение ИП
 - 4.11.5. Новые данные по безопасности комбинированной терапии
- 4.12. Данные по безопасности, полученные в ходе неинтервенционных исследований
- 4.13. Данные по безопасности, полученные в ходе других КИ
- 4.14. Данные по безопасности, полученные в ходе пострегистрационного применения.
- 4.15. Данные ДКИ**
- 4.16. Литературные данные.
- 4.17. Другие РОБ.
- 4.18. Данные по недостаточной терапевтической эффективности.
- 4.19. Иные данные по безопасности, выявленные в ходе КИ.
 - 4.19.1. Обобщенные (кумулятивные) табличные данные по СНР
 - 4.19.2. Список субъектов КИ, которые умерли в течение отчетного периода.
 - 4.19.3. Список субъектов КИ, которые были исключены из КИ в связи с развитием НЯ в течение отчетного периода.
 - 4.19.4. Существенные поправки в протоколы КИ фазы I.
 - 4.19.5. Существенные изменения процесса производства.
 - 4.19.6. Описание общего исследовательского плана на предстоящий год (если применимо)
- 4.20. Данные, полученные после даты окончания сбора данных РОБ.
- 4.21. Обобщенная оценка профиля безопасности ИП
 - 4.21.1. Оценка рисков.
 - 4.21.2. Оценка соотношения польза-риск.
- 4.22. Обобщенная информация о важных рисках.
- 4.23. Заключение/выводы.
- 4.24. Приложения к отчету

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Alexander.Matveev@drugsafety.ru

avmcsmu@gmail.com



Национальный научный центр
Фармаконадзора

National Pharmacovigilance
Research Center