



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ОТЧЕТ

**по этапу № 1 «Анализ современного состояния проблемы
идентификации и оценки сигнала о
безопасности лекарственных препаратов
для медицинского применения и создания
интегрированных систем поддержки принятия решений в
области рациональной фармакотерапии»
(промежуточный, 2018 год)**

**НИР «Разработка и совершенствование подходов к
управлению рисками фармакотерапии»**

Москва 2018



ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ за 2018 год

Цель исследования: анализ современного состояния проблемы идентификации и оценки сигнала о безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения и создания интегрированных систем поддержки принятия решений в области рациональной фармакотерапии

.....

Основные этапы исследования:

1

Проведение **научного анализа** современного состояния проблемы создания **риск-ориентированной системы** обеспечения фармакотерапевтической безопасности

.....

2

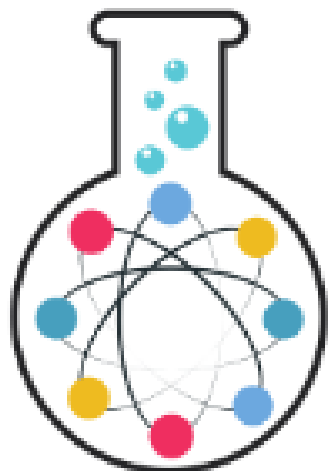
Проведение **научного анализа** современного состояния проблемы создания **систем поддержки принятия решений** в области рациональной фармакотерапии



Проведение **научного анализа** современного состояния проблемы создания **риск-ориентированной системы** обеспечения фармакотерапевтической безопасности

Аналитическая оценка современных риск-ориентированных систем обеспечения фармакотерапевтической безопасности методом экспертного опроса

.....



Анализ современных методологических подходов к оценке безопасности лекарственных средств на этапе доклинических исследований с целью выявления их возможного побочного или токсического действия

.....

Разработка проекта технического задания на разработку компьютерной системы поиска и анализа сигналов по безопасности





Проведение **научного анализа** современного состояния проблемы создания **систем поддержки принятия решений** в области рациональной фармакотерапии

Анализ существующих систем управления рисками фармакотерапии



Оценка эффективности системы информирования о нежелательных явлениях, возникающих при проведении клинических испытаний

Оценка эффективности и безопасности применения отдельных групп лекарственных средств для медицинского применения



Клинико-фармакологическая оценка фармакотерапии препаратами ботулотоксина А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности

Оценка принципов управления рисками в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов





Аналитическая оценка современных риск-ориентированных систем обеспечения фармакотерапевтической безопасности методом **экспертного опроса**

Цель исследования: изучение вопросов применения современных риск-ориентированных систем для обеспечения фармакотерапевтической безопасности

Задачи исследования:

- разработка анкеты;
- проведение анкетирования;
- установление валидности анкеты.

Актуальность темы обусловлена:



Высоким уровнем значимости проблемы повышения квалификации специалистов фармаконадзора



Необходимостью оценки потребности в дополнительном обучении специалистов для проведения оценки безопасности ЛС



Необходимостью оценки потребности формирования информационно-методических материалов по вопросам подготовки документов о системе фармаконадзора





Аналитическая оценка современных риск-ориентированных систем обеспечения фармакотерапевтической безопасности методом **экспертного опроса**

Результаты:

- Специалисты испытывали **затруднения при подготовке документов** по фармаконадзору

- Существующие нормативные документы **не позволяли** ДРУ и разработчикам ЛС **правильно подготовить документы** по системе фармаконадзора

- При подготовке документации по фармаконадзору существовала **необходимость в дополнительных источниках информации**

- Уровень **скрытой образовательной потребности** составил от **23%** до **65%**

- Большая часть опрошенных (**более 80%**) выразили информационную потребность в обучении по фармаконадзору, поэтому с учетом мнения представителей фармацевтической отрасли была **усовершенствована программа проведения тематического семинара «Основы надлежащей практики фармаконадзора. Организация работы уполномоченного лица»**

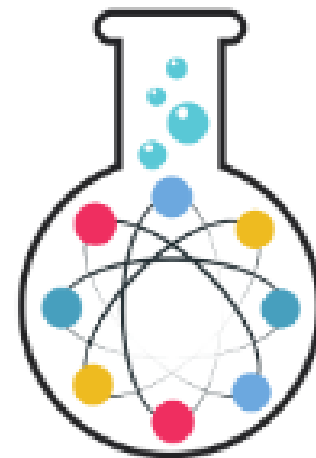


Анализ современных методологических подходов к оценке безопасности лекарственных средств на этапе **доклинических исследований** с целью выявления их возможного побочного или токсического действия

Обязательное условие применения новых лекарственных препаратов у человека - проведение **токсикологических исследований на животных** *

* Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., пересмотр в 2013 г.)
Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 11)

Рекомендации по изучению токсичности потенциального лекарственного препарата на стадии доклинического изучения приводятся в различных инструкциях, разработанных Европейским Комитетом по готовым лекарственным средствам (CPMP) и Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации ЛП (ICH)



В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»

Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»





Анализ современных методологических подходов к оценке безопасности лекарственных средств на этапе **доклинических исследований с целью выявления их возможного побочного или токсического действия**

Проведен анализ методической базы доклинических исследований:



Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, 2012 год

.....



Руководство по экспертизе лекарственных средств, 2014 год (том I глава 1 «Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации ЛП»)

.....



Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств, ГОСТ Р 56701–2015

.....



Проект Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов. На сайте ЕАЭС проект размещен для общественного обсуждения



Анализ современных методологических подходов к оценке безопасности лекарственных средств на этапе **доклинических исследований** с целью выявления их возможного побочного или токсического действия

Выводы:



Преимуществом и неоспоримой ценностью представленного ЕАЭС руководства является **систематизация в форме таблицы рекомендуемых доклинических исследований** для обоснования проведения поисковых клинических исследований и наличие четких указаний по доклинической документации для смешанных регистрационных досье

.....

Современные документы, определяющие методологические подходы к оценке безопасности ЛС, способствуют **введению международных стандартов для осуществления и ускорения гармонизации требований** к доклиническим исследованиям безопасности



Анализ современных подходов к **оценке рисков** в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности

Актуальность проведения анализа обусловлена возникновением в начале 2018 года проблемы с оценками рисков в периодических отчетах по безопасности лекарственных средств (далее – ПОБ), подготовленных держателями РУ. С января 2018 года было отклонено 26,6% от всех представленных ПОБ



В рамках исследования был **проведен анализ литературных данных** для оценки современных подходов к оценке рисков в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности. Поиск данных для анализа производился в международной и российских базах данных

Выявленная **диспропорция** между количеством зарубежных и российских **публикаций в пользу зарубежных** по проблеме оценки рисков в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности может быть **одной из причин возникновения сложностей у российских компаний при подготовке ПОБ**





Анализ современных подходов к **оценке рисков** в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности



В результате проведенного исследования на основании требований нормативных документов были **составлены рекомендации для российских фармацевтических компаний** по подготовке ПОБ с учетом оценки рисков в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности

.....

Данные рекомендации были опубликованы в открытом доступе в журнале «Безопасность и риск фармакотерапии»:

1. Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Дармостукова М.А., Глаголев С.В., Поливанов В.А. Типовая форма периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. Безопасность и риск фармакотерапии. 2017;5(4):148-160.
2. Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Глаголев С.В., Поливанов В.А., Крашенинников А.Е. Подготовка периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018;6(1):6-10.



Анализ современных подходов к **оценке рисков** в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности

В рамках изучения опыта выявления сигнала в июне 2018 года начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств Р.Н. Аляутдин посетил Сотрудничающий с ВОЗ Международный центр мониторинга лекарственных средств (г. Уппсала, Швеция)

.....



Проведена встреча с разработчиками системы детекции и валидации сигнала о нежелательном действии ЛП и обсуждены основные проблемы, препятствующие повышению качественных и количественных показателей репортирования, а также достигнута договоренность о совместной работе в этой области. Научное подразделение **Uppsala Monitoring Centre** будет информировать ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России о новых проектах в различных странах, направленных на оптимизацию работы с сигналом





Анализ существующих систем управления рисками фармакотерапии

Система управления рисками состоит из **трех** взаимосвязанных и повторяющихся стадий:



Характеристика профиля безопасности

1

лекарственного препарата, включая известные и неизвестные аспекты

.....

Планирование деятельности по фармаконадзору по **характеристике рисков и выявлению новых рисков**, а также повышения общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата

2



Планирование и осуществление деятельности по **минимизации последствий рисков**, а также оценки эффективности данной деятельности

3



Анализ существующих систем управления рисками фармакотерапии

Результаты научного анализа:

Существующие системы управления рисками

- ✓ Направлены на формирование отчетов
- ✓ Обеспечивают оценку профиля безопасности ЛП
- ✓ Обеспечивают выявление новых рисков (сигналы)



.....

Системы управления рисками не обеспечивают:

- ⚠ Общение на профессиональном языке предметной области
- ⚠ Учет особенности каждой проблемы по безопасности
- ⚠ Обоснования и разработки мер минимизации рисков
- ⚠ Оценки эффективности данной деятельности





Оценка эффективности системы информирования о нежелательных явлениях, возникающих при проведении **клинических исследований**

Система информирования о нежелательных явлениях, возникающих при проведении клинических испытаний - совокупность последовательного взаимодействия сотрудников аккредитованных испытательных центров; юридических лиц, на имя которых выдано разрешение на проведение клинического исследования, включая их доверенных лиц (контрактные организации); регуляторов отрасли и средств массовой информации


.....



Система необходима для своевременного **прекращения или приостановки исследования в случае установления непредвиденной опасности для здоровья и жизни** испытуемых и достижения негативного отношения пользы и риска для разрабатываемого лекарственного средства

.....

В России функции по рассмотрению клинических данных и проведению инспекций исполняют два ФОИВ:



Минздрав России – в части рассмотрения клинических данных

Росздравнадзор – в части рассмотрения клинических данных и проведения инспекций





Оценка эффективности системы информирования о нежелательных явлениях, возникающих при проведении **клинических исследований**

МКИЛС - система информирования о НЯ, возникающих при проведении КИ. Назначение МКИЛС – сбор и анализ поступившей от заявителей информации о НЯ, являющихся серьезными и непредвиденными, а так же об особенностях межлекарственного взаимодействия и случаях недостаточного действия (неэффективности) разрабатываемых ЛС, которые были выявлены при проведении КИ с целью оценки ЛП



www.roszdravnadzor.ru/services/mkils_ais

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

О СЛУЖБЕ ДОКУМЕНТЫ СЕРВИСЫ ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБСУЖДЕНИЕ ВАКАНСИИ

Перейти на сайт Территориального органа

Медицинская деятельность Медицинские изделия Лекарственные средства Биомедицинские клеточные продукты Контроль и надзор

Электронные сервисы

СЧЕТЧИК ОБРАЩЕНИЙ ГРАЖДАН

ПОСТУПИЛО 68079 НА РАССМОТРЕНИИ 3604 РЕШЕНО 64475

ВРАЧУ ПАЦИЕНТУ ЗАЯВИТЕЛЮ

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ВНЕСЕНИЯ СВЕДЕНИЙ "МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ"

Автоматизированная система «Мониторинг клинических исследований лекарственных средств».



Оценка эффективности системы информирования о нежелательных явлениях, возникающих при проведении **клинических исследований**

Рекомендации по корректирующим действиям

Наиболее эффективной точкой приложения возможных корректирующих действий могут быть организационно-структурные решения

.....

Также необходимо обеспечить:

- Обучение заявителей и экспертов (с примерами)
 - Создание алгоритмов снижения субъективизма оценки
 - Оптимизацию баз данных по безопасности КИ (на платформе ГРЛС)
 - Размещение обобщенной информации в открытом доступе
-

Обобщенные результаты анализа были **опубликованы** в открытом доступе в журнале **«Безопасность и риск фармакотерапии»**. Для проведения программы повышения квалификации по теме «Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств – GCP» подготовлена лекция «Нежелательные явления, прерывание и окончание исследования, выход из исследования»



Клинико-фармакологическая оценка фармакотерапии препаратами ботулотоксина А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности

Препараты ботулинического токсина типа А входят в базисную терапию локальной спастичности при ДЦП в мировой практике уже более 26 лет. В России препараты ботулинического токсина типа А в педиатрии разрешены к применению с 1999 года



Цель работы: на основании ретроспективного экспертного анализа статистически значимого количества медицинских карт дать **независимую оценку эффективности и безопасности применения препаратов БТА Ботокс® и Ксеомин®** в терапии спастичности у детей с ДЦП, провести клинико-экономический анализ «затраты – эффективность»

✓ Преимущества терапии препаратами БТА:

1. высокая эффективность в коррекции спастичности и дистонии;
2. значительная длительность, скорость, а также обратимость эффекта;
3. возможность сочетания с другими методами восстановительного лечения, а также возможность многократного применения;
4. минимальная инвазивность процедуры





Клинико-фармакологическая оценка фармакотерапии препаратами ботулотоксина А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности

1

Составлена сводная таблица методик оценки величины эффекта при применении **препаратов БТА** у детей с ДЦП по результатам клинических исследований (1995-2017 гг.), проведен критический анализ применяемых методик

.....

2

Систематизированы сведения базы данных АИС «Росздравнадзор» (Фармаконадзор)

.....

3

Проведен анализ нежелательных явлений, зарегистрированных при применении **препаратов БТА**, их стратификация по возрасту у детей, анализ частоты и структуры побочных реакций по базе данных ВОЗ (Vigi Base)

.....

4

Разработана методология и предложены клинические критерии включения/невключения, проведен клинический анализ 129 медицинских карт амбулаторных и стационарных больных для **оценки эффективности и безопасности применения препаратов БТА** для лечения синдрома спастичности у детей с ДЦП



Клинико-фармакологическая оценка фармакотерапии препаратами ботулотоксина А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности

Результаты



Установлена статистически значимая разница в показателе затраты/эффективность препаратов. При этом, при сопоставимой эффективности сравниваемых препаратов, **затраты на терапию препаратом Ботокс® оказались значимо выше**

При проведении фармакоэкономической оценки с использованием анализа «затраты-эффективность» установлено, что **применение препарата Ксеомин®** в сочетании со стандартной терапией синдрома спастичности у детей с ДЦП **является экономически целесообразной медицинской технологией**, при этом высокая клиническая эффективность его сочетается с меньшими затратами по сравнению с применением препарата Ботокс®



Окончательные результаты исследования представлены в методических рекомендациях «Варианты проведения клинико-фармакологической оценки фармакотерапии препаратами БТА у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности»

(утверждены приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 23.11.2018 № 257)



Оценка принципов управления рисками в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов

Проведена оценка разработанного Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) руководства (GVP EMA) по вакцинам в отношении основных процессов фармаконадзора. В руководстве по вакцинам в отношении основных процессов фармаконадзора вносятся дополнения с учетом особенностей применения данной группы препаратов



Подготовлены методические рекомендации «Принципы управления рисками в рамках обеспечения фармакотерапевтической безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов с учетом международного опыта обеспечения фармакотерапевтической безопасности»

(утверждены приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 23.11.2018 № 258)



Коммуникация между специалистами в области здравоохранения, держателями РУ и регуляторными органами является важнейшим принципом минимизации рисков, направленным на предотвращение ошибок в применении вакцин



Разработка проекта технического задания на разработку компьютерной **системы поиска и анализа сигналов** по безопасности



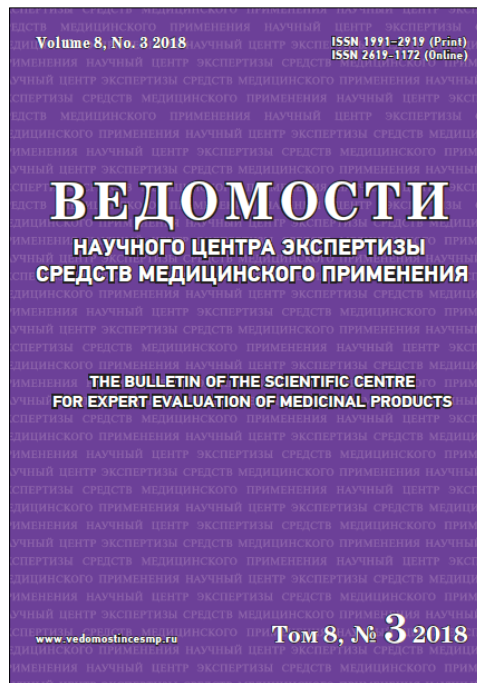
Проведены работы по созданию аналитического модуля информационной системы **«Безопасность лекарственных средств в клинических исследованиях»**

При создании информационной системы **«Безопасность лекарственных средств в клинических исследованиях»** учитывалась **потребность регулярного обновления** программного продукта и развития его возможностей





Публикационная активность в 2018 году

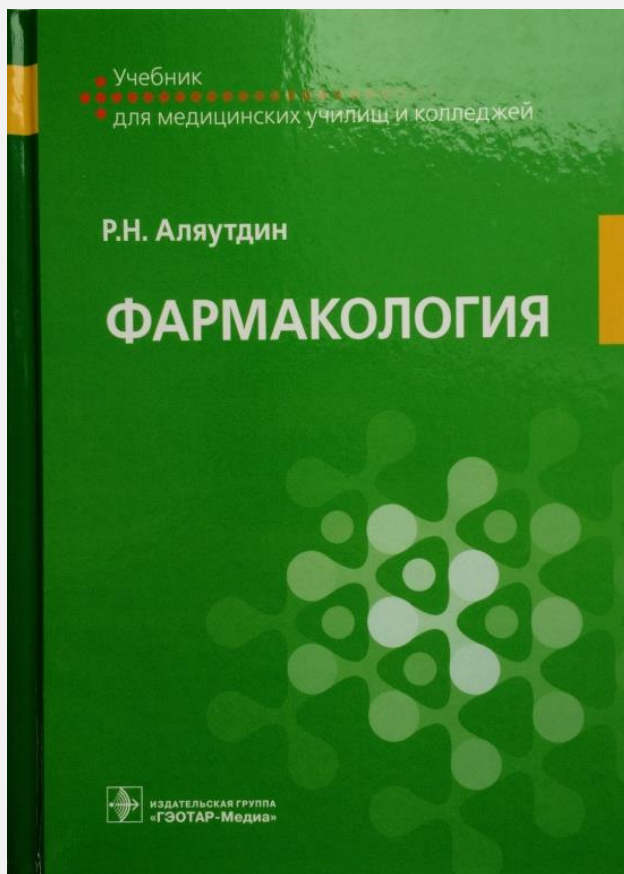


Основные результаты исследований опубликованы в **16** научных работах, изданных в научных журналах с индексом цитирования более **0,3**





Публикационная активность в 2018 году



Аляутдин, Р.Н. Фармакология: учебник для специальностей «Сестринское дело», «Лечебное дело», «Акушерское дело» // Р.Н. Аляутдин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320 с



Клаудия Деллас, перевод с немецкого под редакцией Р.Н. Аляутдина. Фармакология: Экспресс-курс – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с



Научно-практические конференции

Результаты НИР были представлены на двух научно-практических конференциях:



**ФармМедОбращение-2018.
Секция Современные требования
к организации и проведению
клинических исследований)
/09.10.2018/**

**Международная научно-практическая
конференция «Фармаконадзор –
современные вызовы и возможности»
/10.10.2018/**

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**
РУКОВОДИТЕЛЬ
Славянск пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 608 45 38; (495) 608 15 74
18.07.2018 № 014-1768/18
На № _____ от _____

Субъектам обращения
лекарственных средств
Органам управления
здравоохранением субъектов
Российской Федерации

О проведении международной
Конференции
«Фармаконадзор. Современные
вызовы и возможности»

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения информирует о проведении в г. Москве **10 октября 2018 года** международной конференции «Фармаконадзор. Современные вызовы и возможности» (далее – конференция). Конференция организована совместно с Ассоциацией международных фармацевтических производителей.

В ходе конференции будут проведены пленарное заседание, секционные заседания, круглые столы, посвященные международным подходам к организации эффективного мониторинга безопасности лекарственных препаратов, вопросам гармонизации законодательства Евразийского Экономического Союза по фармаконадзору с международными принципами и вопросам интеграции стран – участниц ЕАЭС в глобальную систему фармаконадзора, стратегиям и лучшим регуляторным практикам в фармаконадзоре, практическим вопросам управления рисками и выявления сигналов, возможностям использования современных информационных технологий и кодирования данных по безопасности, вопросам вовлеченности и взаимодействия всех участников процессов фармаконадзора.

В работе Конференции примут участие более 400 участников, включая представителей регуляторных органов стран Евразийского Экономического Союза, Европейского Союза, международных организаций, федеральных и региональных органов законодательной и исполнительной власти Российской Федерации, экспертов фармацевтического, медицинского и пациентского сообществ.

Росздравнадзор приглашает органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, образовательные учреждения высшего и дополнительного профессионального образования, научные организации, медицинские и фармацевтические организации, предприятия – производителей лекарственных средств, оптовые и розничные фармацевтические организации, профессиональные ассоциации принять участие в конференции.

Место проведения Конференции: Центр международной торговли (г. Москва, Краснопресненская наб., д.12). Участие бесплатное, предварительная регистрация обязательна. Контактные данные организационного комитета конференции: e-mail: PVconf@airp.org.

M.A. Мурашко М.А. Мурашко



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

Аляутдин Ренад Николаевич

начальник Управления экспертизы
безопасности лекарственных средств
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

✉ Alyautdin@expmed.ru