



**Министерство здравоохранения Российской Федерации**  
**ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России**  
**Центр экспертизы безопасности лекарственных средств**

XVII ежегодная Всероссийская конференция  
«Гос. регулирование в сфере обращения ЛС и МИ – Фарм Мед Обращение 2015»  
Москва, Центр Международной Торговли

20 октября 2015 г., Конгресс-зал 1, 10.00-17.00

Секция  
«Экспертиза и регистрация лекарственных средств»

# **Типичные ошибки при подготовке периодических отчетов по безопасности**

**Романов Борис Константинович**  
директор ЦЭБЛС

# Отчетность по безопасности ЛП для МП

## 1. Экспресс-отчетность

- Форма – извещение (ICSR),
- CIOMS-форма:

CIOMS FORM  
SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

1 PATIENT DETAILS  
2 REACTION INFORMATION  
3 CHECK ALL APPLICABLE TO ADVERSE REACTION

4-11 CHECK ALL APPLICABLE TO ADVERSE REACTION  
 PATIENT DIED  
 LIFE THREATENING  
 INVOLVED OR FOLLOWED BY PATIENT HOSPITALIZATION  
 INVOLVED RESIDENCE OR EQUIPMENT DEFECTIVITY OR INCOMPATIBILITY

## 2. Периодическая отчетность

документы, содержащие информацию по безопасности конкретного ЛП, полученную из экспресс-отчетности и из других источников информации (результаты исследований, публикации, административные решения регуляторных органов и др.), которые:

2.1. **Предоставляются в установленные сроки.**

2.2. **Содержат информацию, достаточную для обоснованной оценки ожидаемой пользы и возможного риска применения (ОПР)**

# Виды периодических отчетов

## **1. Отчеты по безопасности разрабатываемого ЛП** (DSUR, с 2016 - ПОБ)

Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. N 266 и др.

**В Минздрав РФ (для СЭ) – ежегодно, и при завершении (или прекращении) КИ.**

Информация – в раздел «Безопасность» Отчета о КИ (подготовка - Руков. по экспертизе, 2014 г.)

## **2. Отчеты по безопасности зарегистрированного ЛП** (PSUR, с 2016 - ПОБ).

Приказ МЗСР РФ от 26.08.2010 г. N 757н и др.

Методические рекомендации от 04.06.2013 и от 05.10.2009

**В Росздравнадзор** на электронном и бумажном носителе в сроки,

отсчитываемые от даты регистрации ЛП в стране, где ЛП был впервые разрешен к МП:

**в течение первых двух лет регистрации ЛП - каждые 6 месяцев;**

**в течение последующих двух лет –**

**третьего и четвертого года регистрации ЛП - ежегодно;**

**начиная с пятого года регистрации ЛП - один раз в три года.**

Информация – для подтверждения гос. регистрации, для подготовки ПУР, и др. целей

## **3. Документ, содержащий результаты мониторинга безопасности ЛП для МП, в целях подтверждения государственной регистрации.**

Приказ МЗСР РФ от 26.08.2010 г. N 749н и др.

**Должен содержать информацию о 5-6 PSUR.**

# Соблюдение сроков предоставления отчетов в РФ



## 1. DSUR

с 01.01.2015 по 01.10.2015

(за 9 месяцев)

- выдано **547 РКИ**

За этот период заявители  
направили в регуляторные  
органы

10328 обращений по

безопасности,

в их числе –

**355 отчетов по безопасности.**

(~1200 отчетов за 3 года)

## 2. PSUR

с 22.07.2012 по 01.10.2015

(более чем за 3 года)

заявители направили в

регуляторные органы

**2064 ПОБЛС** на 29369 ЛС в ГРЛС

< 10% заявителей исполняют Приказ N757н

Среди предоставленных отчетов –  
многие с нарушениями сроков  
предоставления  
(за 4 года и т.п.).

**Вывод:** сроки предоставления  
отчетов соблюдаются.

**Вывод:** сроки предоставления  
отчетов не соблюдаются.

# Обоснованность оценки ОПР



## Методы оценки ОПР

*Jeff J. Guo, 2010*

- 1. Качественные методы:** «Метод троек» (Edwards R, 1996)
- 2. Полуколичественные методы:** «TURBO – модель» (Edwards R, et al., 1996)
- 3. Количественные методы:**
  - Quantitative Framework for Risk and Benefit Assessment (QFRBA);
  - Benefit-less-risk analysis (BLRA);
  - Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity (Q-TWiST);
  - Number needed to treat (NNT) and number needed to harm (NNH);
  - Relative value adjusted number needed to treat (RV-NNT);
  - Minimum clinical efficacy (MCE);
  - Incremental net health benefit (INHB);
  - Risk-benefit plane (RBP) and risk-benefit acceptability threshold (RBAT);
  - Probabilistic simulation methods (PSM) and Monte Carlo simulation (MCS);
  - Multicriteria decision analysis (MCDA);
  - Risk-benefit contour (RBC);
  - Stated preference method (SPM) or maximum acceptable risk (MAR).

# Типичный DSUR

~ 1000 страниц текста (~ в 95% - на англ. языке) с обоснованной оценкой ОПР

ABILIFY+(OPC-14597)+DSUR+17JUL2014+to+16JUL2015.pdf - Adobe Reader

File Edit View Document Tools Window Help

1 / 1759 61,6% Find

Bookmarks

- Abilify (OPC-14597)  
DSUR 17 Jul 2014 to  
16 Jul 2015
  - Title Page
  - Executive Summary
  - Table of Contents
  - List of In-text  
Tables
  - List of Appendices
  - List of  
Abbreviations,  
Acronyms, and  
Definition of Terms
  - 1 Introduction
  - 2 Worldwide  
Marketing Approval  
Status
    - Table 2-1  
Worldwide  
Marketing  
Approval Status
  - 3 Action Taken in  
the Reporting  
Period for Safety  
Reasons
    - 3.1 Actions  
Taken in the  
Reporting  
Interval for  
Safety Reasons
    - 3.2 Actions  
Taken in the  
Reporting  
Interval for  
Safety Reasons
    - 3.3 Actions



Market Authorization Holder / Sponsor:  
Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc.  
2440 Research Boulevard  
Rockville, MD 20850

H. Lundbeck A/S (Lundbeck)  
2500 Valby (Copenhagen), Denmark

Formulations)

## DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT (DSUR)

#4

Reporting Period: 17 Jul 2014 to 16 Jul 2015

Note: This report may contain unblinded clinical trial adverse event data.

Information and data submitted herein contains confidential and proprietary information, and is the property of Otsuka Pharmaceutical Company. Regulatory agencies are not authorized to make this information and data public without written permission from Otsuka.

Signature: \_\_\_\_\_ Electronically signed

Antonia Coppin-Renz, MD, Medical Safety Physician

Signature: \_\_\_\_\_ Electronically signed

Achint Kumar, MD, EU QPPV

Abilify (OPC-14597)  
Development Safety Update Report

17 Jul 2014 to 16 Jul 2015

### EXECUTIVE SUMMARY

This is the 4th annual development safety update report (DSUR) for aripiprazole summarizing safety data received by Otsuka from 17 Jul 2014 to 16 Jul 2015. Aripiprazole is a dopamine-serotonin system stabilizer discovered by Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd and co-developed by Bristol-Myers Squibb (BMS) and Otsuka. The intramuscular depot formulation is being co-developed by H. Lundbeck A/S (Lundbeck) and Otsuka.

The efficacy of aripiprazole is mediated through a combination of partial agonism at dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors, and antagonism at serotonin 5-HT2A receptors.

In adults, aripiprazole is indicated for:

- Treatment of schizophrenia (oral formulations and prolonged-release suspension for injection)
- Treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder as monotherapy or adjunctive to lithium or valproate (oral formulations)
- Adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD) (oral formulations)
- Treatment of agitation associated with schizophrenia or bipolar mania (solution for injection for immediate release)

In paediatrics, the oral formulations of aripiprazole are indicated for:

- Treatment of schizophrenia (oral formulations)
- Treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder as monotherapy or adjunctive to lithium or valproate (oral formulations)
- Treatment of irritability associated with autistic disorder (oral formulations)
- Treatment of Tourette's disorder (oral formulations)

Aripiprazole (Abilify and Abilify Maintena) is commercially available in the following formulations and strengths (not all formulations and strengths are approved or available in all countries):

- Abilify Tablets: 2 mg, 3 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg and 30 mg
- Abilify Orally disintegrating tablets (ODT): 3 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg, 24 mg and 30 mg
- Abilify Oral solution (OS): 1 mg/mL
- Abilify Powder: 10 mg aripiprazole/1 g powder
- Abilify Solution for injection (immediate release) for IM use: 7.5 mg/mL
- Abilify MAINTENA Extended-release injectable suspension (prolonged-release suspension for injection) for IM use: 300 mg/vial or pre-filled dual chamber syringe and 400 mg/vial or pre-filled dual chamber syringe

Confidential - Proprietary Information

2

## 20 Conclusions

During the period of this update, no previously unrecognized AEs with ..... have been identified. Further, review of the safety data from the marketed use of ..... does not reveal any new significant safety issue. The safety profile of ..... remains similar to the profile established during clinical trials. .... continues to have a favourable benefit-risk profile for the treatment of patients with ..... and other ..... disorders.

The Company will continue to monitor suspected adverse reactions in association with the use of .....

Continuous Company safety monitoring will ensure that updated safety information is available.



# Типичный ПОБЛС ....

ПОБЛС №1а : (период 11.12.2011г. - 30.09.2014г.) +  
Доп. отчет №1 к ПОБЛС №1а : (период 01.10.2014г. - 23.07.2015г.)

## Резюме

Данный Периодический отчет по безопасности лекарственного средства (ПОБЛС) основан на данных по безопасности лекарственного средства с акцентом на НПР (Неблагоприятные побочные реакции, ADRs – Adverse Drug Reactions), полученных компанией из спонтанных сообщений, клинических исследований и других источников, а также выявленных при анализе научной литературы.

зарегистрирован в 10 странах и продается в 6 странах.

Со стороны регуляторных органов или владельцев регистрационного удостоверения не были предприняты никакие мероприятия, связанные с вопросами безопасности.

Дополнительная информация по вопросам безопасности: на основании процедуры DE/H/3489-3490/001/DC (июнь 2013г) стартовал тщательный мониторинг по нескольким направлениям. Владелец регистрационного удостоверения обязан предоставлять обзоры всех смертельных исходов, связанных с передачей инфекционного агента через катетер, особенно грамотрицательных микроорганизмов, и подготовить опросники для выявления потенциально опасных проблем безопасности препарата. Обзоры были предоставлены в Апреле и Октябре 2013г, в Апреле 2014г. Не было выявлено ни одного случая со смертельным исходом. За период данного периодического отчета не было выявлено ни одного случая по вопросам, входящим под тщательный мониторинг. Тщательный мониторинг, а также подготовка обзоров дважды в год владельцем регистрационного удостоверения будет продолжаться.

На основании процедуры DE/H/3489-3490/001/DC (июнь 2013г) были внесены изменения в RSI в разделах 4.2 и 4.6.

Основываясь на данных об объемах продаж за отчетный период и учитывая, что DDD составляет 1200 мг, можно рассчитать теоретическое количество использованного лекарственного средства за отчетный период, которое составляет 124 пациента - лет.

За отчетный период (11.12.2011г. - 30.09.2014г.) владельцем регистрационного удостоверения было получено всего 81 (ICSR) индивидуальных отчетов по безопасности. Из них ни одного случая не было получено от специалистов системы здравоохранения, все 81 ICSR были получены в результате мониторинга научной литературы (13 серьезных непредвиденных, 49 серьезных предвиденных и 19 несерьезных), во время проведения клинических испытаний не было предоставлено ни одного ICSR. От регуляторных органов здравоохранения и от лиц, не являющихся профессиональными медицинскими работниками, также – ни одного сообщения.

За отчетный период (01.10.2014г. - 23.07.2015г.) владельцем регистрационного удостоверения было получено всего 35 (ICSR) индивидуальных отчетов по безопасности. Из них ни одного случая не было получено от специалистов системы здравоохранения, все 35 ICSR были получены в результате мониторинга научной литературы (11 серьезных непредвиденных, 20 серьезных предвиденных и 4 несерьезных), во время проведения клинических испытаний не было предоставлено ни одного ICSR. От регуляторных органов здравоохранения и от лиц, не являющихся профессиональными медицинскими работниками, также – ни одного сообщения.

Какая-либо новая важная информация о безопасности препарата после даты окончания сбора данных получена не была.

За отчетный период был инициирован мониторинг по следующему состоянию:

- кардиологические нежелательные явления
- судороги
- повышение риска смертельных исходов, связанных с передачей инфекционного агента через катетер, особенно грамотрицательных микроорганизмов
- лактоцидоз
- митохондриальная токсичность
- миелодисплазия
- периферическая нейропатия
- оптическая нейропатия
- серотониновый синдром и повышение артериального давления (потенциальное ингибирование моноаминоксидазы)
- псевдомембранозный колит
- длительное применение

За отчетный период (11.12.2011г. - 30.09.2014г.) было получено 2 сообщения из научной литературы, касающиеся возможного взаимодействия с серотонинергическими препаратами. Только на основании полученной информации невозможно сделать вывод, поэтому тщательный мониторинг будет продолжаться.

За отчетный период (01.10.2014г. - 23.07.2015г.) было получено 3 сообщения из научной литературы о развитии лактоцидоза, 1 сообщение о длительном применении, 1 сообщение о развитии оптической нейропатии, 2 сообщения о развитии периферической нейропатии, 1 сообщение о развитии периферической сенсорной нейропатии.

За отчетный период (01.10.2014г. - 23.07.2015г.) владельцем регистрационного удостоверения проведено 1 клиническое исследование: «Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата \_\_\_\_\_ раствор для инфузий 2 мг/мл (\_\_\_\_\_ на производственной площадке \_\_\_\_\_ в сравнении с препаратом \_\_\_\_\_ раствор для инфузий 2 мг/мл (\_\_\_\_\_ ) у пациентов с внебольничной пневмонией». Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность препарата \_\_\_\_\_ раствор для инфузий 2 мг/мл (\_\_\_\_\_ ) у пациентов с внебольничной пневмонией. На фоне терапии не отмечалось клинически значимых изменений лабораторных показателей и результатов ЭКГ ни в одной из групп.

Таким образом, за отчетный период (11.12.2011г. - 23.07.2015г.) не было выявлено значимой информации, влияющей на установленный общий профиль безопасности данного продукта. Спецификация по безопасности медицинского продукта не требует корректировки.

**... не содержит информацию, позволяющую провести обоснованную оценку ОПР.**

«... Таким образом, за отчетный период (11.12.2011 г. - 23.07.2015 г.) не было выявлено значимой информации, влияющей на установленный общий профиль безопасности данного продукта. Спецификация по безопасности медицинского продукта не требует корректировки...»

# Заключение

1. **DSUR** – сдаются в установленные сроки, и, как правило, содержат необходимую информацию для оценки ОПР.
2. **PSUR** – 90% держателей РУ не соблюдают требований по предоставлению отчетности. Предоставляемые PSUR, как правило, не содержат информации, достаточной для проведения оценки ОПР.