Периодический отчет по безопасности лекарственного препарата

Каширских Анна Вячеславовна

Генеральный директор Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс»

Москва 2020 г.

Законодательная база

Периодический отчет по безопасности

- □ Приказ Росздравнадзора от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»□ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. № 87 «Об
 - Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. N 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (GVP EAЭС)
 - ▶ Раздел 8 «Периодический обновляемый отчет по безопасности»
- □ Письмо Росздравнадзора №01и-3021/18 от 17.12.2018 «Разъяснения по подготовке периодических отчетов по безопасности и планов управления рисками»
- □ Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 N 757н

Косвенно:

☐ ICH E2C (R2) Periodic benefit-risk evaluation report

Не путать с результатами мониторинга эффективности и безопасности ЛП (приказ МЗ РФ №682н)

Определение и цель отчета

Периодический отчет по безопасности (ПОБ)

Периодический отчет по безопасности:

представления отчет ДЛЯ оценки "польза соотношения риск" лекарственного препарата регистрационного держателем удостоверения лекарственного препарата в определенный период времени течение пострегистрационного этапа

Цель отчета:

представление оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата в определенный период времени в течение пострегистрационного этапа









Обязательства уполномоченного лица по фармаконадзору Периодический отчет по безопасности

- Обеспечение выполнения ДРУ требований законодательства по фармаконадзору, применимых к ПОБ
- Наличие в мастер-файле по фармаконадзору необходимых разделов/характеристик/ описаний процессов по ПОБ
- Обеспечение надлежащей квалификации, опыта и обучения персонала по фармаконадзору, оценке медицинской информации и контроля качества, задействованных в процедурах подготовки, обзора, контроля качества, оценки и представления ПОБ

Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются ПОБ (и ПУР)

- > ДРУ должен иметь сформированные структуры и процессы для:
 - подготовки
 - контроля качества
 - обзора и предоставления ПОБ
 - включая контроль исполнения в процессе и после их оценки
- > Данные структуры и процессы должны быть описаны в **процедурах**, принятых в виде письменного документа, системы качества ДРУ.



СОП по периодическим отчетам по безопасности

- ▶ СОП по периодическим отчетам должна:
 - соответствовать требованиям документа по качеству (Quality Document) системы менеджмента качества ДРУ
 - отражать ключевые этапы «жизненного цикла» ПОБ в организации



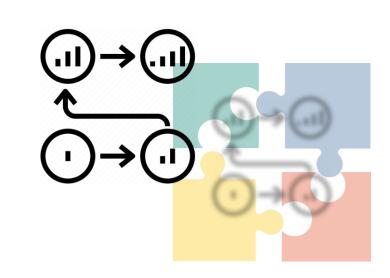
Соблюдайте БАЛАНС

между:

«поверхностной» и «перенасыщенной» СОП

Пример структуры СОП по ПОБ

- 1. Сокращения и термины
- 2. Область применения и цель СОП
- 3. Распределение ответственностей в рамках процесса
- 4. Схема процесса
- 5. Планирование ПОБ
 - 5.1. Планирование очередного ПОБ
 - 5.2. Планирование внеочередного ПОБ
- 6. Подготовка и составление ПОБ
 - 6.1. Сбор, анализ информации
 - 6.2. Разработка, подготовка ПОБ
 - 6.3. Контроль качества ПОБ
 - 6.4. Обзор, оценка и одобрение ПОБ
- 7. Предоставление ПОБ в уполномоченные органы
- 8. Работа с запросами/замечаниями уполномоченных органов
- 9. Ссылки
- 10. Приложения
- 11. История изменений СОП



Периодический отчет по безопасности

- > Система качества <u>должна исключить</u> риски невыполнения ДРУ требований законодательства:
 - непредставление отчета:
 - полное непредставление ПОБ,
 - нарушение графика или сроков подачи ПОБ (без предварительного согласования с уполномоченным органом)
 - необоснованное непредставление запрошенной информации
 - низкое качество отчетов
 - представление ПОБ без отражения ранее полученных запросов от уполномоченных органов государств-членов



Отклонения от СОП должны быть задокументированы и приняты соответствующие корректировочные и предупредительные мероприятия



Ключевые этапы жизненного цикла ПОБ Периодический отчет по безопасности

І. ПЛАНИРОВАНИЕ ПОБ

- Очередной ПОБ
- Внеочередной ПОБ

II. ПОДГОТОВКА ПОБ

- Сбор, анализ информации
- Разработка, подготовка ПОБ
- Контроль качества ПОБ
- Обзор, оценка, одобрение ПОБ

III. ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ПОБ

- Подготовка пакета документов
- Подача пакета документов
- Работа с запросами

Ключевые этапы жизненного цикла ПОБ **Планирование**

І. ПЛАНИРОВАНИЕ ПОБ

- Очередной ПОБ
- Внеочередной ПОБ

1. ПОДГОТОВКА ПОБ

- Сбор, анализ информации
- Разработка, подготовка ПОБ
- Контроль качества ПОБ
- Обзор, оценка, одобрение ПОБ

III. ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ПОБ

- Подготовка пакета документов
- Подача пакета документов
- Работа с запросами

Планирование ПОБ

Периодический отчет по безопасности

 ПОБ следует планировать, принимая во внимание характер необходимости предоставления ПОБ

Очередная подача согласно стандартному порядку предоставления ПОБ



Не более **90 календарных дней** с даты окончания сбора данных

Внеочередная подача по запросу уполномоченного органа



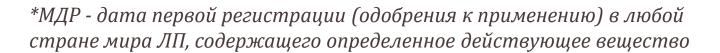
Незамедлительно, но не более, чем в **60 календарных дней** с запроса



Планирование ПОБ

Стандартный порядок предоставления ПОБ

- **В** соответствии со стандартным порядком ПОБ предоставляются:
 - Согласно периодичности и срокам, **указанным в перечне**, утвержденном уполномоченными органами (для МНН и группировочных названий)
 - Для лекарственных препаратов, МНН или группировочное название которых не вошли в перечень:
 - о каждые 6 месяцев от международной даты регистрации (МРД)* в течение первых 2 лет
 - о ежегодно в течение последующих 2 лет
 - о далее каждые 3 года





Ключевые этапы жизненного цикла ПОБ Периодический отчет по безопасности

І. ПЛАНИРОВАНИЕ ПОБ

- Очередной ПОБ
- Внеочередной ПОБ

II. ПОДГОТОВКА ПОБ

- Сбор, анализ информации
- Разработка, подготовка ПОБ
- Контроль качества ПОБ
- Обзор, оценка, одобрение ПОБ

f. ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ПОБ

- Подготовка пакета документов
- Подача пакета документов
- Работа с запросами

Формат ПОБ











- Структура, содержание, формат ПОБ должны соответствовать GVP EAЭC.
- Структура ПОБ представляет собой соответствует структуре периодического отчета о соотношении пользы и риска (PBRER – Periodic Benefit-Risk Evaluation Report), утвержденной ICH-E2C (R2).
- Единый ПОБ готовится ДРУ для производимых ЛП, содержащих одно и то же действующее вещество или одну и ту же комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям для данных ЛП, способам их введения, формам выпуска и режимам дозирования.
- Уполномоченный орган направляет запросы на внесение изменений при несоответствии ПОБ требованиям GVP ЕАЭС.

- 1. Титульный лист
- 2. Краткое изложение (Резюме)
- 3. Содержание ПОБ в табличном формате
- 4. Введение
- 5. Регистрационный статус лекарственного препарата в мире
- 6. Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными по безопасности лекарственного препарата
- 7. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата
- 8. Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата
- 9. Обобщенные табличные данные
- 10. Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период
- 11. Данные неинтервенционных исследований
- 12. Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников



- 12. Данные доклинических исследований
- 13. Использованные источники литературы
- 14. Другие периодические отчеты по безопасности
- 15. Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях
- 16. Важная информация, полученная после подготовки ПОБ
- 17. Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные)
- 18. Сигналы и оценка риска
- 19. Оценка пользы
- 20. Интегрированный анализ соотношения «польза-риск» по одобренным показаниям
- 21. Заключение ПОБ и предлагаемые последующие действия в контексте сделанной оценки
- 22. Приложения к ПОБ



Основные разделы ПОБ Титульный лист

- номер ПОБ (отчеты должны иметь последовательную нумерацию)
- наименование лекарственного препарата (торговое и МНН)
- международная дата регистрации (если установлена)
- отчетный период (либо указание на внеочередной порядок подачи ПОБ по запросу уполномоченного органа государствачлена)
- дата составления отчета
- данные держателя регистрационного удостоверения
- указание на конфиденциальность информации, включенной в ПОБ

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОБНОВЛЯЕМЫЙ ОТЧЁТ ПО БЕЗОПАСНОСТИ № 1

Наименование лекарственного препарата:

пленочной оболочкой, 15 мг) (МНН: _____)
Не установлена 19.10.2018 – 18.04.2019 01.07.2019

(Таблетки, покрытые

Международная дата регистрации: Отчётный период: Дата составления отчёта: Наименование и адрес ДРУ:

Имя и контактные данные УЛФ:

Каширских Анна Вячеславовна 117186 г. Москва, ул. Нагорная, д. 15, корпус 8, эт.1 пом. I, офис 61 +7(495)142-24-87, pv@pharmcompliance.ru

Полпись УЛФ

Информация, содержащаяся в настоящем отчёте, официально наделена правом исключительного пользования и подлежит защите в случае несанкционированного её разглашения в соответствии с действующим законодательством. Все страницы настоящего документа содержат конфиденциальную информацию. Если она не адресована именно вам, или вы не являетесь её полномочным получателем, настоятельно рекомендуем не использовать, не распространять, не публиковать, не копировать и не хранить данную информацию в электронном виде без получения письменного разрешения со стороны владельца авторского права.

Авторское право и право собственности: (201

Титульный лист ПОБ должен быть заверен подписью УЛФ

ПОБ_1 с. 1 из 5

Краткое изложение (Резюме)

- введение, указание номера отчета и отчетного периода
- наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения
- оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований
- оценка интервала пострегистрационного применения и кумулятивного воздействия за этот пострегистрационный период
- перечень государств, на территориях которых разрешено применение лекарственного препарата
- обобщенная информация об оценке соотношения "польза риск"
- принятые и предлагаемые действия, связанные с аспектами профиля безопасности, включая существенные изменения, внесенные в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в ОХЛП на пострегистрационном этапе, или иные меры по минимизации риска
- заключение

Цель - краткое представление в обобщенном виде содержания и наиболее важной информации ПОБ

Содержание ПОБ в табличном формате

конфиденциально	_
СОЛЕРЖАНИЕ ПОБ	
KPATKOE PESIOME NOS	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	
1. ВВЕЛЕНИЕ	
2. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ СТАТУС ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В МИРЕ	
 МЕРЫ, ПРИНЯТЫЕ ЗА ОТЧЁТНЫЙ ПЕРИОД, В СВЯЗИ С ПОСТУПИВШИМИ 	. /
ДАННЫМИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	Q
3.1. Меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного препарата	
4. ИЗМЕНЕНИЯ. ВНЕСЁННЫЕ В СПРАВОЧНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПО	
БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	Q
5. ОЦЕНКА ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ	-
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	10
 Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в 	
клинических исследованиях	
5.2. Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата	-
по данным его применения на рынке	11
5.2.1. Пострегистрационное применение (за исключением КИ)	12
5.2.2. Пострегистрационное применение у особых популяционных групп	14
5.2.3. Особенности применения лекарственного препарата	14
6. ОБОБЩЁННЫЕ ТАБЛИЧНЫЕ ДАННЫЕ	15
6.1. Справочная информация	15
 Обобщённая информация по серьёзным нежелательным реакциям, выявленным : 	В
ходе клинических исследований	15
 Обобщённая информация по данным пострегистрационного применения 	
лекарственного препарата	15
7. РЕЗЮМЕ ЗНАЧИМЫХ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ	
ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА ОТЧЁТНЫЙ ПЕРИОД	
7.1. Завершённые клинические исследования	16
7.2. Продолжающиеся клинические исследования	
7.3. Длительный последующий мониторинг состояния пациентов	
7.4. Иное терапевтическое применение лекарственного препарата	
7.5. Новые данные по безопасности при использовании лекарственного препарата в	
фиксированных комбинациях доз	16
8. ДАННЫЕ НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИИ	1/
9. ДАННЫЕ ДРУГИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ДАННЫЕ,	
ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ ДРУГИХ ИСТОЧНИКОВ	18
10. ДАННЫЕ ДОКЛНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИИ	
12. ДРУГИЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ОБНОВЛЯЕМЫЕ ОТЧЁТЫ ПО БЕЗОПАСНОСТИ 2	
 деят не периодические обноваженые отчеты по везопасности з недостаточная терапевтическая эффективность 	41
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, УСТАНОВЛЕННАЯ В КОНТРОЛИРУЕМЫХ	
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	າາ
14. ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ПОЛУЧЕННАЯ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ	2.2
ПОДГОТОВКИ ПОБ.	2
15. ОБЗОР СИГНАЛОВ (НОВЫЕ, РАССМАТРИВАЕМЫЕ И ЗАВЕРШЁННЫЕ)	
16. СИГНАЛЫ И ОЦЕНКА РИСКА	
16.1. Обобщённая информация по проблемам безопасности	
16.2. Оценка сигнала	
16.3. Оценка рисков и новой информации	
16.4. Характеристика рисков.	25
16.5. Эффективность мер по минимизации риска (если они применялись)	26

конфиденциально	
17. ОЦЕНКА ПОЛЬЗЫ	2
17.1. Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата,	
полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике	e.27
17.2. Новая выявленная информация по эффективности, полученная в ходе	
клинических исследований и применения в медицинской практике	2
17.3. Характеристика пользы	2
 ИНТЕГРИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ СООТНОШЕНИЯ «ПОЛЬЗА – РИСК» ПО 	
ОДОБРЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ	29
18.1. Интегрированный анализ в контексте соотношения «польза – риск» (включа	я
медицинскую потребность и важные альтернативы)	
18.2. Оценка процедуры анализа соотношения «польза – риск»	
19. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПОБ И ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ПОСЛЕДУЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ В	
КОНТЕКСТЕ СДЕЛАННОЙ ОЦЕНКИ	3
20. ПРИЛОЖЕНИЯ К ПОБ	32
Приложение 20.1. Регистрационный статус лекарственного препарата в мире	3
Приложение 20.4. Кумулятивные обобщающие табличные данные по серьёзным	
нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований	41
Приложение 20.5. Кумулятивные и интервальные обобщающие табличные данные по	
серьёзным и несерьёзным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного	
применения	4
Приложение 20.6. Табличные данные по сигналам	
Приложение 20.7. Перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности	44
Приложение 20.8. Список использованной литературы	

Интерактивное содержание со ссылками на разделы



с. 3 из 50

ПОБ_1

ПОБ_1

Введение

- международная дата регистрации, отчетный период и порядковый номер отчета
- наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения
- краткое описание **реальных целевых популяций**, которые получают лечение с назначением лекарственного препарата или были включены в клинические исследования
- краткое описание и разъяснение любой имеющей отношение к требуемой информации в ПОБ, которая не была включена в подаваемый ПОБ



Регистрационный статус лекарственного препарата в мире

- информация о конкретном ЛП (не обо всех МНН)
- даты первичных регистраций в государствах
- одобренные показания к применению
- зарегистрированные формы выпуска и дозировки с указанием действующих регистраций на дату подготовки ПОБ

Nº	Государство	Номер РУ	Дата выдачи РУ	Дата выхода ЛП на рынок	Торговое название	Комментарии
1	Российская Федерация	ЛП-77777	01.01.2001	11.04.2001	Панацея	Бессрочное РУ
2	Республика Беларусь	Nº77777	02.02.2002	04.11.2002	Панацея	Срок действия – 5 лет
3	Республика Казахстан	РК-ЛС-777	03.03.2003	Не применимо (на рынок не поступал)	Панацея	Бессрочное РУ

Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными по безопасности лекарственного препарата

- 1. Меры, принятые в отношении исследуемого лекарственного препарата
 - отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования по аспектам безопасности или этическим вопросам
 - частичная или полная приостановка клинического исследования либо полная остановка клиническая исследования ранее планируемого срока по причине выявленных данных по безопасности или недостаточной терапевтической эффективности
 - отзыв исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения
 - отказ в выдаче разрешения на применение по показанию, исследуемому в ходе клинического исследования, включая добровольный отказ от подачи заявления на регистрацию

Введение мер по минимизации риска

Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными по безопасности лекарственного препарата

- Введение мер по минимизации риска:
 - а. изменения, вносимые в протокол исследования и обусловленные данными по безопасности или эффективности (например, изменение режима дозирования, изменения критериев включения или невключения, введение дополнительных мер по мониторингу субъектов исследования, ограничение продолжительности исследования)
 - b. ограничения исследуемой популяции или показаний к применению
 - с. изменения информированного согласия, связанные с аспектами профиля безопасности
 - d. изменения состава лекарственного препарата
 - е. дополнительное требование уполномоченных органов государств-членов по особому порядку представления информации по безопасности лекарственного препарата
 - f. специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников
 - g. планирование проведения новых исследований по оценке аспектов профиля безопасности

Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными по безопасности лекарственного препарата

- 2. Меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного препарата
 - отказ в продлении действия регистрационного удостоверения
 - приостановка или отзыв регистрационного удостоверения
 - введение плана по минимизации риска, включая:
 - а. существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска
 - b. существенные изменения ОХЛП, включая ограничения показаний к назначению или ограничения групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат
 - с. специальное информирование медицинских работников
 - d. требование уполномоченных органов государств-членов по проведению пострегистрационного исследования
 - е. изменения в инструкции за отчетный период (как по запросу регулятора, так и по инициативе ДРУ)
 - f. информационные письма направленные в РЗН

Укажите основания для принятия данных мер и при наличии дополнительную информацию

Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата

- Общая Характеристика Лекарственного Препарата, ОХЛП = SmPC, Summary of Product Characteristics
- Основная Информация по Безопасности Компании, ОИБК = CCSI, Company Core Safety Information
- Справочная Информация по Безопасности, СИБ = RSI, Reference safety information

Общая характеристика лекарственного препарата

Основная информация по безопасности компании

Основная информация по безопасности компании

Основная информация по медицинскому применению

Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарат

- Существенные изменения в разделы: показания, противопоказания, с осторожностью, особые указания, побочный эффекты, взаимодействие с другими лекарственными средствами
- Дополнение информацией о серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, реакциях взаимодействия
- Важные данные продолжающихся и завершенных клинических исследований, важные данные доклинических исследований (например, изучение канцерогенности)
- Информация о данных изменениях должна быть представлена в соответствующих разделах ПОБ
- В приложении к ПОБ должны содержаться с соответствующими изменениями в виде таблицы:
 - а. Справочная информация по безопасности

b. ОХЛП (если вносились изменения)

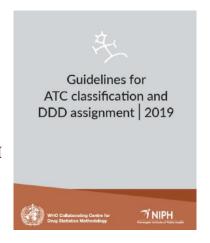
Старая редакция Новая редакция

Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата

- Точная оценка числа пациентов, которые подверглись воздействию лекарственного препарата
- Объем продаж
- Количество назначений (если возможно установить)
- Качественный и количественный анализ применения в реальной медицинской практике (включая off-label)
- Информация по всех странам, где зарегистрирован «ваш» лекарственный препарат
- Кумулятивная информация по всему пострегистрационному периоду + информация за отчетный период
- Информация об особенностях применения указывается только если применимо (расчет количества применений ЛП у детей, пожилых пациентов, off-label)
- Если невозможно выполнить оценку точного числа пациентов, должны быть представлены альтернативные варианты оценки с указанием метода их выполнения: показатель пациентоединиц времени (дней/лет) и/или число назначений (выписываний)

Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата

Расчет с использованием Рекомендаций по ATX классификации и установлению средней суточной дозы (Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019)



P (пациенто-единиц времени) = $\frac{m}{DDD \times T}$

Р - пациенто-единиц времени; расчетный показатель

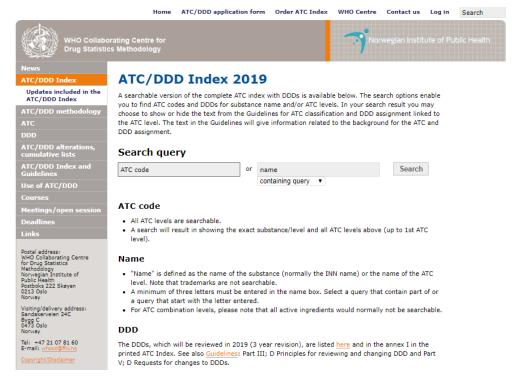
т - общая масса действующего вещества, содержавшегося в реализованных упаковках препарата; данные компании (ДРУ)

DDD - установленная суточная доза; *ищем на сайте ВОЗ*

T – временной показатель (например, для расчета пациенто-лет T=365)

DDD возможно рассчитать НЕ для всех ЛП

https://www.whocc.no/atc ddd index/



Обобщенные табличные данные

- Справочная информация (версия терминологического классификатора, MedDRA) используемая для описания нежелательных реакций
- Обобщенная информация по нежелательным реакциям
 - а. данные о нежелательных реакциях при применении «вашего» лекарственного препарата
 - b. больше объём продаж -> больше информации
 - с. информация по всем странам, где зарегистрирован «ваш» лекарственный препарат
 - d. систематизация HP (серьезность, предвиденность, причинно-следственная связь)
 - е. кумулятивные данные (если возможно; для «старых» лекарственных препаратов имеющиеся данные предыдущих отчетов)

Обобщенные табличные данные

• Обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований

Системно- органный класс	Нежелательная реакция	Количество нежелательных реакций при применении исследуемого препарата	Количество нежелательных реакций при применении активного препарата сравнения или плацебо		
Нарушения со	Инфаркт	2	5		
стороны сердца	Аритмия	1	3		

- а. представление оценки причинно-следственной связи
- b. включение как ослепленных, так и разослепленных данных о серьезных нежелательных явлениях
- с. определенные нежелательные реакции могут быть исключены (например, нежелательные реакции, которые были определены в протоколе как исключающиеся из процедуры незамедлительного репортирования по причине того, что они являются присущими целевой популяции или совпадают с конечными точками)

Обобщенные табличные данные

• Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения лекарственного препарата

Системно- органный класс	вклн	Спонтанные сообщения, включая данные литературы				Неинтервенционные исследования					Итого	
		Серьезные		Несерьезные Всего		Серьезные		Несерьезные		Всего		
		По дату начала отчетного периода	Отчетный период	По дату начала отчетного периода	Отчетный период		По дату начала отчетного периода	Отчетный период	По дату начала отчетного периода	Отчетный период		
Нарушения со стороны сердца	Инфаркт	6	2	-	-	8	4	-	-	-	4	12

- а. данные о нежелательных реакциях кумулятивно: от даты международной регистрации лекарственного препарата по дату начала отчетного периода + за отчетный период
- b. включаются сведения о нежелательных реакциях, полученных в ходе неинтервенционных исследований и спонтанного репортирования, включая данные от медицинских и фармацевтических работников, потребителей, пациентов, уполномоченных органов государств-членов и данных, опубликованных в медицинской литературе

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

- Завершенные клинические исследования
 - а. синопсис клинически важных данных по эффективности и безопасности, полученных в результате завершенных за отчетный период КИ
 - b. подтверждение или опровержение ранее идентифицированных сигналов по безопасности, а также доказательства по новым сигналам по безопасности
- Продолжающиеся клинические исследования
- Длительный последующий мониторинг состояния пациентов
- Иное терапевтическое применение лекарственного препарата (например, программы расширенного доступа, программы использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, индивидуального доступа)
- Новые данные по безопасности при использовании лекарственного препарата фиксированных комбинациях доз

Сигналы, выявленные в КИ => в табличной форме в раздел «Обзор по сигналам: новые, находящиеся в работе или завершенные»

Данные неинтервенционных исследований

- обсервационные исследования, эпидемиологические исследования, регистры, программы активного мониторинга, пострегистрационные исследования по безопасности
- исследования «вашего» препарата завершенные или проводимые в отчетный период
- перечень всех исследований
- данные по безопасности, влияющие на соотношение «польза риск»

Отчеты о стадии выполнения или итоговые отчеты за отчетный период => в раздел приложения к ПОБ

Основные разделы ПОБ Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников

- результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований, клинические исследования других ДРУ
- данные о **«вашем» препарате**
- данные полученные за отчетный период
- перечень всех исследований
- данные по безопасности, влияющие на соотношение «польза риск»

Данные доклинических исследований

- результаты исследований in vivo и in vitro (исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или иммунотоксичности)
- данные о «вашем» препарате
- данные полученные за отчетный период
- перечень всех исследований
- данные по безопасности, влияющие на соотношение «польза риск»

Оценка влияния полученных данных на профиль безопасности => в разделы «Сигналы и оценка риска» и «Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям»

Использованные источники литературы

- опубликованная научная литература, неопубликованные научные данные
- представлять в виде таблицы или литературного обзора
- данные обо всех МНН
- также должна быть проанализирована информация о других активных веществах фармакологической группы
- данные регулярного литературного поиска за отчетный период
- сообщения о НР + особые аспекты профиля безопасности:
 - а. исходы беременности (включая прерывание беременности), которые не сопровождались нежелательными последствиями
 - b. применение лекарственного препарата в педиатрической популяции
 - с. применение лекарственного препарата по программам использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и персонализированным программам назначения
 - d. отсутствие эффективности лекарственного препарата
 - е. асимптоматическая передозировка, несоответствующее ОХЛП и неправильное применение лекарственного препарата
 - f. медицинские ошибки, не сопровождавшиеся развитием нежелательных явлений
 - g. важные результаты доклинических исследований

Другие периодические отчеты по безопасности

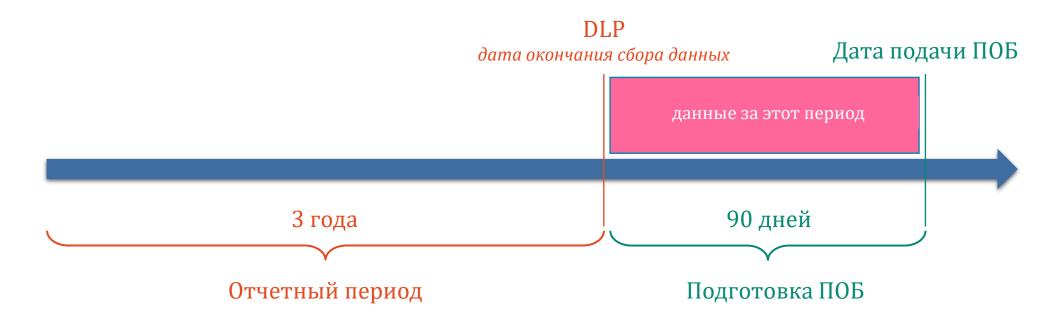
- раздел создается только в тех случаях, когда подготавливается более 1 ПОБ на лекарственный препарат
- в случае лекарственного препарата с фиксированной комбинацией доз, лекарственного препарата с множественными показаниями для применения и (или) различными формами выпуска
- данные ПОБ других держателей регистрационных удостоверений, спонсоров клинических исследований или иных партнеров на аналогичные лекарственные препараты (при наличии контрактных договоренностей с ними)

Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях

- актуально для ЛП, применяющихся для лечения и профилактики серьезных и жизнеугрожающих заболеваний (онкопрепараты, вакцины и т.д.)
- неэффективность ЛП/ неэффективность терапии в отношении конкретного заболевания => риск для целевой популяции

Важная информация, полученная после подготовки ПОБ

- обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, которые были получены после окончания сбора данных, но до подготовки окончательной редакции ПОБ
- новые данные касаемо профиля безопасности, решения ДРУ и регуляторных органов и т. д.



Данные раздела должны быть учтены при составлении разделов «Оценка рисков и новой информации» и «Сигналы и оценка риска»

Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные)

- представление максимально полного обзора выявленных сигналов (оценка которых еще не начиналась), сигналов, которые получены в период проведения оценки нежелательных реакций, а также сигналов за отчетный период, оценка которых уже завершена
- новые НР, увеличение частоты известных НР, несерьезное НР => серьезное НР и т.д.
- таблица по новым, рассматриваемым и завершенным за отчетный период сигналам включается в раздел приложения к ПОБ

Название сигнала	Дата выявления	Статус (новый, рассматриваемый, завершенный)	Дата закрытия	Источник сигнала	Основание для рассмотрения и краткая информация	Метод оценки сигнала	Планируемые или принятые действия

Детальная оценка сигналов => в разделы «Оценка сигнала» и «Оценка рисков и новой информации»

Сигналы и оценка риска

1. Обобщающая информация по проблемам безопасности

- важные идентифицированные риски, важные потенциальные риски, важная отсутствующая информация
- аспекты важных рисков: серьезность, частота, предсказуемость рисков, воздействие на качество жизни отдельного пациента, влияние на здоровье населения, оценка общественной приемлемости риска
 - а. любой риск, который должен или может быть включен в противопоказания или предупреждения и меры предосторожности ОХЛП
 - b. важные нежелательные реакции
 - с. взаимодействия с другими лекарственными препаратами, продуктами питания, имеющие важное клиническое значение
 - d. результаты воздействия при выполнении профессиональной деятельности
 - е. классовые фармакологические эффекты, имеющие важное клиническое значение
 - f. риски, которые обычно не настолько серьезны, чтобы в отношении их требовались конкретные предупреждения или меры предосторожности, но которые возникают в отношении значительной части исследуемой группы населения, влияют на качество жизни пациента, что может привести к серьезным последствиям при отсутствии надлежащего лечения (например, сильная тошнота и рвота, связанная с химиотерапией или иной лекарственной терапией)
 - g. риски, связанные с утилизацией использованного лекарственного препарата и другие экологические проблемы

Сигналы и оценка риска

2. Оценка сигнала

- информация, обобщающая результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период
- данные по оценке сигнала
 - а. источник или побудительный момент формирования сигнала
 - b. обоснование, имеющее отношение к оценке
 - с. методы оценки, включая источники данных, критерии поиска или аналитические подходы
 - d. результаты анализа данных, рассматриваемых при оценке сигнала
 - е. обсуждение
 - f. заключение, включая предлагаемые действия



Сигналы и оценка риска

3. Оценка рисков и новой информации

- описание и оценка всех рисков, выявленных за отчетный период
- критическая оценка новой информации за отчетный период в отношении новых или ранее выявленных рисков
- краткое описание важных рисков
- указываются аспекты профиля безопасности, вызывающие опасения и остались невыясненными

В раздел не включается обобщающая или повторяющаяся информация, включенная в другие разделы ПОБ

Сигналы и оценка риска

4. Характеристика рисков

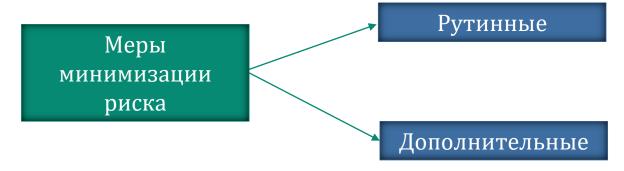
- характеристика важных идентифицированных рисков и потенциальных рисков на основании кумулятивных данных (в том числе не ограничиваемых отчетным периодом) и описание важной отсутствующей информации
- информацию по рискам можно оформить в виде таблицы, с указанием таких параметров как:

частота; число выявленных случаев; объем назначений; оценка относительного/абсолютного риска и ее точность; влияние на качество жизни пациента; влияние на общественное здоровье; факторы риска; продолжительность лечения, период риска; предотвратимость; обратимость; потенциальный механизм; уровень доказательности и неопределенности, включая анализ противоречащих фактов

для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, формами выпуска или способами введения в случае наличия существенных различий по идентифицированным и потенциальным рискам может быть обоснованным представление данных по рискам отдельно по показаниям, формам выпуска или способам введения

Сигналы и оценка риска

- 5. Эффективность мер минимизации риска (если применимо)
- действия, направленные на предотвращение нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата (изменения в ОХЛП; прямое информирование специалистов системы здравоохранении или образовательные материалы для врачей и пациентов, дополнительные обследования перед применением препарата и т.д.)



 информация по эффективности и (или) ограничениям конкретных мер минимизации риска по важным идентифицированным рискам, которая была получена за отчетный период

Результаты оценки за отчетный период => в раздел приложения к ПОБ

Оценка пользы

- 1. Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике
 - базисная информация = до начала отчетного периода
 - информация только по одобренным показаниям к применению
 - строго научный характер
 - основывается на международных клинических рекомендациях (по возможности)
 - оценку пользы можно проводить по следующим параметрам:
 - а. эпидемиология и происхождение заболевания
 - b. характеристика пользы (диагностическая, профилактическая, симптоматическая, болезнь-модифицирующая)
 - с. важные конечные точки, подтверждающие пользу (влияние на смертность, симптоматику, исходы)
 - d. доказательства эффективности в КИ и медицинской практике по сравнению с препаратом сравнения (сравнительные клинические исследования с активным контролем, мета-анализы, обсервационные исследования)
 - е. тенденции и доказательства пользы по важным популяционным подгруппам (возрастным, половым, этническим, по степени тяжести заболевания, генетическому полиморфизму) в случае, если это имеет отношении к оценке соотношения «польза риск»

Для ЛП с несколькими показаниями, целевыми популяциями, способами введения => отдельно по каждому фактору

Оценка пользы

- 2. Новая выявленная информация по эффективности, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике
 - новая = за отчетный период
 - информация только по **одобренным показаниям** к применению
 - строго научный характер
 - экономические аспекты не учитываются
 - в случае отсутствия новой информации за отчетный период приводится ссылка на раздел "Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике"

Оценка пользы

- 3. Характеристика пользы
 - объединенная информация по базисным и новым данным по терапевтической пользе
 - в случае наличия существенных изменений профиля безопасности, либо получения новых данных, предполагающих значительно меньший уровень терапевтической пользы, приводится критическая оценка доказательной базы по безопасности и эффективности с указанием:
 - а. Краткое описание доказательного уровня данных по терапевтической пользе
 - b. Новая информация
 - с. Клиническая значимость выраженности терапевтического эффекта
 - d. Обобщаемость терапевтического эффекта между целевыми подгруппами
 - е. Адекватность характеристики «доза-терапевтический ответ»
 - f. Продолжительность эффекта
 - g. Сравнительная эффективность
 - h. Определение степени, в которой данные по эффективности, полученные в КИ, могут быть обобщены с популяцией, в которой применяется ЛП в медицинской практике

При отсутствии новых данных по профилю пользы и отсутствии значительных изменений профиля безопасности => ссылаемся на раздел «Важная базисная информация»

Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям

- 1. Интегрированный анализ в контексте соотношения «польза риск» (включая медицинскую потребность и важные альтернативы)
 - по каждому показанию/группе показаний
 - потребность в лекарственном препарате
 - альтернативы (медикаментозные, хирургические, и т.д. включая отсутствие лечения)

Анализ предыдущих разделов в части пользы и риска без дублирования с информацией в подразделах "Оценка рисков и новой информации" и "Характеристика пользы"

Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям

- 2. Оценка процедуры анализа соотношения «польза риск»
 - отдельно по каждому показанию/группе показаний, для популяционных подгрупп (при необходимости)
 - необходимо описать и аргументировать выбор метода оценки (выбор не ограничен законом)
 - оценивается:
 - а. контекст применения лекарственного препарата
 - b. выраженность и значимость пользы
 - с. клиническая значимость рисков
 - экономические аспекты не учитываются

Заключение ПОБ и предлагаемые последующие действия в контексте сделанной оценки

- заключение о влиянии новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения «польза риск»
- отдельно по каждому показанию/группе показаний, для популяционных подгрупп (при необходимости)
- оценка необходимости изменения информации о ЛП и предложение контекста соответствующих изменений (внесение изменения в ИМП и т. д.)
- предложения по оптимизации работы компании и по дальнейшей оценке соотношения «пользариск» (включая меры минимизации риска, работу с сигналами и т. д.)

Предложения по оптимизации и меры минимизации риска в дальнейшем обсуждаются с регуляторными органами

Приложения к ПОБ

- Раздел должен включать в себя следующие приложения:
 - а. справочная информация
 - b. кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований
 - с. кумулятивные и интервальные обобщающие табличные данные по серьезным и несерьезным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного применения
 - d. табличные данные по сигналам
 - е. оценка сигналов (если применимо)
 - f. перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности
 - g. отчеты по исследованиям (если применимо)
 - h. полный текст актуальной инструкции по медицинскому применению
 - і. библиографический список

Ключевые этапы жизненного цикла ПОБ Периодический отчет по безопасности

І. ПЛАНИРОВАНИЕ ПОБ

- Очередной ПОБ
- Внеочередной ПОБ

и. подготовка поб

- Сбор, анализ информации
- Разработка, подготовка ПОБ
- Контроль качества ПОБ
- Обзор, оценка, одобрение ПОБ

III. ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ПОБ

- Подготовка пакета документов
- Подача пакета документов
- Работа с запросами

Предоставление ПОБ

Периодический отчет по безопасности



■ ПОБ подлежит подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском языке или английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов:



- краткое изложение основного содержания
- интегрированный анализ соотношения "польза риск" по одобренным показаниям
- заключение



■ По запросу уполномоченного необходимо в течение **30 календарных дней** представить перевод на русский язык других разделов ПОБ



■ В Российской Федерации ПОБ предоставляется через АИС Росздравнадзора (http://external.roszdravnadzor.ru/?type=logon) либо на электронных носителях

Распределение ответственностей **Периодический отчет по безопасности**

Активности, связанные с ПОБ:

- Реализация всех процессов внутренними ресурсами держателя регистрационного удостоверения
- Частичный аутсорсинг процессов
- Полный аутсорсинг

В случае делегирования обязанностей по ПОБ третьим сторонам ДРУ должен обеспечить наличие у третьей стороны надлежащей системы качества, соответствующей требованиям законодательства



Спасибо за внимание!