

## **Модуль 2**

### **Система качества фармаконадзора. Безопасность клинических исследований**

#### **Методические разработки для слушателей**

## Методические разработки для слушателей

### 2.1 Понятия системы менеджмента качества. Разработка и внедрение системы менеджмента качества.

#### План:

1. Определение системы менеджмента качества
2. Элементы системы менеджмента качества
3. Разработка и внедрение системы менеджмента качества

Система менеджмента качества - последовательность скоординированных действий для контроля и управления организацией для постоянного улучшения эффективности и производительности.

Система менеджмента качества - часть системы менеджмента, нацеленная на качество.

Система менеджмента - совокупность взаимосвязанных или взаимодействующих элементов организации для разработки политик и целей, а также процессов для достижения этих целей.

Система качества устанавливает стандарты, в соответствии с которыми работает компания, и как достигается соответствие данным стандартам. Система должна определять ресурсы (персонал), действия и документы необходимые для выполнения работ надлежащим образом и возможностью оценить по документальному следу, что происходило. Система может включать руководства, процедуры, политику, отчеты и шаблоны.

Система менеджмента качества включает описание структуры организации, процедуры, процессы, документацию и ресурсы, необходимые для внедрения самой системы.

Элементы системы менеджмента качества:

- Политики в области качества;
- Стандартные операционные процедуры;
- Обучение персонала и квалификация;
- Управление документацией;
- Выявление отклонений и их обработка;
- Определение и управление инспекциями и аудитами;
- Валидация процессов;
- Внедрение системы корректирующих и превентивных действий;
- Отчеты

- Соответствующие ресурсы (персонал, помещения и оборудование, время, финансы) и их менеджмент;
- Приверженность руководства поставленным целям в области качества;
- Проверка эффективности менеджмента;
- Менеджмент внешних поставщиков услуг и приобретаемых материалов/оборудования.

Основные документы системы менеджмента качества:

- Руководство по качеству - спецификация для системы менеджмента качества организации. Руководства по качеству могут отличаться в деталях и по формату в зависимости от размера и сложности конкретной организации.
- План обеспечения качества - спецификация процедур и соответствующих ресурсов, которые должны быть применены в указанное время указанными лицами к заданному объекту.

Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Система качества должна охватывать организационную структуру, области ответственности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора. Система качества должна включать в себя надлежащее управление ресурсами, контроль соответствия международным и локальным регуляторным требованиям.

Система качества предусматривает:

- создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов (планирование качества);
- выполнение задач и обязанностей системы качества (контроль качества);
- контроль и оценку эффективности работы структур и процессов системы качества (обеспечение качества);
- корректировку и улучшение структуры и процессов системы качества (улучшение качества).

Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

- выполнение установленных регуляторных требований, установленных процедур и обязанностей по фармаконадзору;
- предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных препаратов;
- обеспечение применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;
- содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья.

Деятельность по фармаконадзору должна осуществляться качественно. Она должна соответствовать какой-либо системе стандартов качества - национальной (ГОСТ Р – это более 30 тыс. стандартов, ОСТ, ТУ, СТП, СТО), региональной или международной (например, Международной организации по стандартизации ISO – это более 20 тыс. стандартов). Организация сама решает (Приказом) – будет ли ее система фармаконадзора элементом общей системы менеджмента качества этой организации (ISO 9000, или иная), или она просто осуществляется надлежащим образом на основании Правил GVP.

Внедрение системы качества можно разделить на три этапа:

Первый этап - анализ существующей в организации и обучение персонала:

- издается приказ по предприятию о начале работ по системе качества;
- проводится обучение участников рабочей группы менеджменту качества и требованиям стандартов ИСО серии 9000;
- осуществляется анализ текущей ситуации.

Второй этап - разработка документации и изменение работы сотрудников:

- проводится планирование по организации системы качества;
- осуществляется определение и документирование процессов организации;
- проводится документирование и внедрение процедур системы менеджмента качества.

Третий этап - проведение внутреннего аудита системы качества:

- назначается команда аудиторов, подготавливается план и программа проведения аудита в подразделениях, вопросники для проведения аудита, издается приказ о проведении аудита;
- проведение аудитных бесед;
- осуществляется подготовка отчета об аудите и плана корректирующих действий.

### **Тестовые задания**

1. Система менеджмента качества это:

1. система менеджмента качества - последовательность скоординированных действий для контроля и управления организацией для постоянного улучшения эффективности и производительности;
2. система менеджмента качества - часть системы менеджмента, нацеленная на качество;
3. система менеджмента - совокупность взаимосвязанных или взаимодействующих элементов организации для разработки политик и целей, а также процессов для достижения этих целей;
4. верны все ответы

*Ответ 4*

2. Уполномоченные органы государств-членов ЕАЭС должны иметь систему обеспечения качества процессов для:

1. оценки качества представляемых данных по фармаконадзору;
2. обеспечения гарантированной независимости в выполнении деятельности по фармаконадзору;
3. проведения лицензирования предприятий;
4. проведение инспекций, включая дорегистрационное инспектирование

*Ответ 1, 2, 4*

3. Документы системы качества включают:

1. план по качеству;
2. процедуры по качеству, имеющие форму стандартных операционных процедур (СОП) и рабочих инструкций (РИ);
3. отчеты по качеству;
4. руководство по качеству

*Ответ 1, 2, 3, 4*

4. План по качеству определяет:

1. основные цели системы качества;
2. процессы, которые должны быть внедрены для достижения целей;
3. область распространения системы качества, процессы системы качества;
4. подтверждение выполняемой деятельности

*Ответ 1, 2*

5. Отчеты по качеству:

1. содержат полученные результаты работы системы;
2. содержат подтверждение выполняемой деятельности;
3. определяют область распространения системы качества;
4. дают описание установленного порядка выполнения процессов

*Ответ 1, 2*

6. Система качества должна быть отражена в следующих документах:

1. документация по организационной структуре и обязанностям персонала;
2. план обучения и отчеты по проведению обучения;
3. инструкции по соответствию процессов управления;
4. инструкции по критическим процессам фармаконадзора;
5. отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества

*Ответ 1, 2, 3, 4, 5*

## Методические разработки для слушателей

### 2.2 Система качества фармаконадзора в фармкомпаниях. Обучение персонала.

#### План:

#### 1. Принципы надлежащей практики фармаконадзора

#### 2. Ответственные за систему качества

#### 3. Обучение персонала

Для выполнения общих целей качества следует придерживаться следующих принципов при разработке систем и процессов, а также при выполнении всех задач и обязанностей:

А) обеспечение удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных препаратов;

Б) обеспечение эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала;

В) вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;

Г) вовлечение всех сотрудников организации в постоянный процесс повышения качества системы фармаконадзора;

Д) организация ресурсной базы и поставленных перед системой фармаконадзора задач в форме структур и процессов таким образом, чтобы обеспечивать активную, соответствующую уровню риска, непрерывную работу по фармаконадзору;

Е) учет и оценка всех имеющихся доказательных данных о соотношении «польза-риск». Для принятия дальнейших решений должны рассматриваться и оцениваться все данные, которые могут оказать влияние на данное соотношение и применение лекарственного препарата;

Ж) содействие развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, уполномоченными органами государств-членов, учреждениями здравоохранения, пациентами, медицинскими работниками, научными организациями и другими заинтересованными сторонами в соответствии с законодательством государств-членов.

За обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе качества несут ответственность все специалисты, выполняющие работу по организации системы качества. Необходимо обеспечить системный подход к внедрению и поддержанию системы качества на надлежащем уровне. Организация должна обеспечить достаточное количество компетентных и обученных специалистов, имеющих

соответствующую профессиональную подготовку, для выполнения требуемого объема работ по фармаконадзору на надлежащем уровне.

Руководителями организации должен быть обеспечен системный подход к обеспечению качества. Руководители организаций в рамках выполнения функций по обеспечению системного подхода несут ответственность за:

А) обеспечение документирования системы качества в соответствии с требованиями правил;

Б) обеспечение надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;

В) обеспечение возможности обучения;

Г) обеспечение требуемыми ресурсами (в том числе необходимыми помещениями, оборудованием и т.д.);

Д) выполнение регулярной оценки работы системы фармаконадзора, включая интегрированную систему качества, с подтверждением ее эффективности. При необходимости должны реализовываться корректировочные и предупредительные мероприятия;

Е) обеспечение наличия эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявления изменений профиля безопасности разрабатываемых и выпускаемых лекарственных препаратов;

Ж) обеспечение своевременного выявления и принятия при необходимости корректировочных и предупредительных мер в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;

З) обеспечение проведения регулярных аудитов системы.

Возможность обеспечения требуемого качества выполнения процессов, связанных с фармаконадзором, и получаемых результатов непосредственно связана с наличием достаточного количества компетентного, квалифицированного и обученного персонала.

В организации должен быть разработан и выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору. Обучение должно включать вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами. Обучение должно быть направлено на повышение соответствующих профессиональных навыков, внедрение научных достижений в практику и выполняемые процедуры, обеспечение соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям и пониманию выполняемых процедур связанных с фармаконадзором. Все специалисты

должны быть обучены выполнению процедур, предусмотренных при выявлении изменений профиля безопасности лекарственных препаратов.

Действующие в организации процессы по проведению обучения должны предусматривать элементы контроля результатов обучения по достижению требуемого понимания и выполнения функций по фармаконадзору.

В организации требуется проведение соответствующего обучения определенным аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений, деятельность которых может повлиять на показатели системы фармаконадзора и выполнение функций по фармаконадзору. Указанная деятельность включает в себя в том числе проведение клинических исследований, работу с жалобами, подготовку медицинской информации, продажу и маркетинг, подготовку регистрационных документов, правовые вопросы и аудит.

### **Тестовые задания**

1. Для выполнения общих целей качества при разработке систем и процессов следует придерживаться следующих принципов:

1. обеспечение удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных препаратов;
2. обеспечение эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала;
3. вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;
4. верны все ответы

*Ответ 4*

2. Руководители организаций в рамках выполнения функций по обеспечению системного подхода несут ответственность за:

1. обеспечение документирования системы качества в соответствии с требованиями правил;
2. обеспечение надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;
3. обеспечение возможности обучения;
4. обеспечение проведения регулярных аудитов системы

*Ответ 1, 2, 3, 4*

3. В организации обучение специалистов по фармаконадзору должно включать:

1. только вводное обучение;
2. обучение на протяжении всего периода работы;
3. вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами

*Ответ 3*

4. За обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе качества несут ответственность:

1. генеральный директор;
2. уполномоченное лицо по фармаконадзору;
3. все специалисты, выполняющие работу по организации системы качества

*Ответ 3*

5. Обучение должно быть направлено на:

1. повышение соответствующих профессиональных навыков;
2. обеспечение соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям;
3. понимание выполняемых процедур, связанных с фармаконадзором;
4. верны все ответы

*Ответ 4*

## Методические разработки для слушателей

### 2.3 Инспектирование и аудит системы фармаконадзора.

#### План:

1. **Определение, цели инспектирования системы фармаконадзора**
2. **Классификация инспекций системы фармаконадзора**
3. **Определение: что такое аудит? В чем отличия от инспекции?**
4. **Программа аудита и предаудитная подготовка**
5. **Отчет об аудите**

В целях подтверждения выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору уполномоченные органы государств-членов обязаны проводить инспекции по фармаконадзору держателей регистрационных удостоверений или иных организаций, привлеченных держателями регистрационных удостоверений для выполнения обязательств по фармаконадзору. Инспекции по фармаконадзору должны проводиться инспекторами, назначаемыми органами государств-членов, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и мастер-файлом системы фармаконадзора у держателя регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения обязан по требованию уполномоченного органа государства-члена представлять мастер-файл системы фармаконадзора, который будет использоваться для информирования о проведении инспекций.

Целями инспекций по фармаконадзору являются:

- а) подтверждение наличия у держателя регистрационного удостоверения персонала, систем, а также помещения, средств и оборудования, необходимых для выполнения обязательств по фармаконадзору;
- б) выявление, оценка и регистрация несоответствий, которые могут представлять опасность для здоровья населения, и информирование об этом инспектируемой стороны;
- в) использование результатов инспекций в качестве основы для обязательных для держателя регистрационного удостоверения действий (при необходимости).

Классификация инспекций системы фармаконадзора.

По фокусу:

инспекция системы в целом;

инспекция фармаконадзора отдельного лекарственного препарата.

По времени:

плановые;

внеплановые (при наличии выявленной системной проблемы).

По статусу:

дорегистрационные;  
пострегистрационные.

По внезапности:

объявленные;  
внезапные.

Аудит фармаконадзора - системная независимая документированная свидетельствами проверка соответствия процессов и систем фармаконадзора заданным регуляторным требованиям и основному предназначению: контролировать риски, связанные с безопасностью лекарственных средств/медицинских изделий.

Целью проведения аудита системы фармаконадзора является подтверждение соответствия и эффективности внедрения и функционирования системы фармаконадзора путем анализа и оценки объективных фактов, включая систему качества системы фармаконадзора.

Аудит – внутренняя проверка (проводится отдельным подразделением компании или компания по своей инициативе нанимает третью сторону).

Инспекция – внешняя проверка, инициируется и проводится контролирующими органами.

Необходимо планировать аудит на стратегическом, тактическом и операционном уровнях, так как фармаконадзор – критическая для существования предприятия функция.

Планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход), которая должна утверждаться высшим руководством;

Планирование аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита, установление целей аудита, а также области распространения аудита;

Планирование аудита на оперативном уровне, результатом которого является план аудита для отдельных аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использование методов выборочного исследования и тестирования, основанных на риске, отчетность по результатам аудитов в соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Оценка риска должна документально подтверждаться для стратегического, тактического и оперативного планирования аудиторской деятельности системы фармаконадзора в организации.

Программа аудита



### 1. Безопасность продукта (включая клинические исследования):

Должностные обязанности

Источники получения информации по безопасности продукции, а также обновлений законодательства (спонтанные источники, программы, третьи стороны, исследования, мониторинг литературы и интернет страниц, контакты с клиентами и т.д.)

Локальные требования по предоставлению информации в регулятор и по охране персональной информации

Процедуры, руководства, инструкции

Обучение сотрудников ДРУ, а также партнеров

Предоставление информации по безопасности (индивидуальные случаи, периодическая отчетность, другая информация по безопасности)

Соглашения по фармаконадзору, обмену данными по безопасности

Служба поддержки пациентов, горячая линия

### 2. Процесс регистрации лекарственных препаратов

Должностные обязанности

Процесс обработки, подачи, внедрения информации по безопасности в инструкции по применению, информирование регуляторных органов

Предоставление информации по безопасности (периодическая отчетность)

Взаимодействие с регуляторными органами

Рекламные материалы

Процедуры, руководства, инструкции

Обучение

### 3. Отдел маркетинга

- Должностные обязанности
  - Процесс одобрения и распространения рекламных и образовательных материалов
  - Интернет-сайты, Программы поддержки пациентов
  - Программы исследования рынка
  - Процедуры, руководства, инструкции
  - Обучение
4. Отдел продаж
- Объемы продаж по препаратам и их корреляция с числом НЯ
  - Должностные обязанности
  - Получение и распространение рекламных материалов
  - Получение и передача претензий клиентов, навыки репортирования и распознавания НЯ
  - База данных клиентов: доступные поля ввода, наличие НЯ и сверок базы (если вводы возможны)
  - Обучение
5. Медицинский отдел
- Должностные обязанности
  - Запросы по лекарственным препаратам
  - Мониторинг литературы
  - Программы поддержки пациентов, наблюдение
  - Процедуры, руководства, инструкции
  - Обучение

### Тестовые задания

1. Внеплановые инспекции системы фармаконадзора проводят:
    1. без выезда к держателю РУ (или организации, которой делегировано выполнение функций по фармаконадзору);
    2. в случае выявления иницирующего фактора (системной проблемы);
    3. в сжатые сроки;
    4. для получения практического доказательства эффективного функционирования системы фармаконадзора
- Ответ 2*
2. Объем инспекции НЕ зависит от:
    1. квалификации инспекторов;
    2. целей инспекции;
    3. охвата предыдущими инспекциями;
    4. типа инспекции

*Ответ 1*

3. Программы инспекций систем фармаконадзора составляют:

1. уполномоченные органы государств-членов ЕС;
2. уполномоченные органы государств-членов ЕАЭС;
3. держатели регистрационных удостоверений;
4. все перечисленные;

*Ответ 2*

4. Планирование аудита на стратегическом уровне осуществляется на срок:

1. от 3 до 6 месяцев;
2. от 2 до 5 лет;
3. от 6 до 12 месяцев;
4. от 7 до 10 лет;

*Ответ 2*

5. Стратегия аудита должна охватывать:

1. все процессы и задачи системы фармаконадзора;
2. систему качества деятельности в системе фармаконадзора;
3. взаимодействия и связующие звенья с другими подразделениями;
4. мероприятия по фармаконадзору, проводимые подчиненными организациями или делегированные другой организации;
5. все ответы верны;

*Ответ 5*

## Методические разработки для слушателей

### 2.4 Организация работы с информацией о безопасности клинических исследований.

#### План:

1. Основные нормативные документы по безопасности клинических исследований.
2. Проблемы безопасности лекарственных средств.
3. Методы оценки безопасности.
4. Методы оценки отношения польза/риск.
5. Требования к экспресс-отчетности.
6. Проведение анализа данных по безопасности лекарственных средств при клинических исследованиях.

#### Основные нормативные документы по безопасности клинических исследований в России:

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. N 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».

4. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

#### 5. Хельсинкская декларация

Информационные письма, методические рекомендации и руководства не являются нормативно-правовыми актами (носят рекомендательный характер):

#### Методические рекомендации и руководства

1. Гармонизированное ICH трехстороннее Руководство по оценке клинических данных по безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности (E2A)

2. «Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях-производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений» от 05.10.2009

3. Методические рекомендации по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской

Информационные письма на веб-сайте Росздравнадзора

1. № 01И-140/09 от 19.03.2009 «О предоставлении информации о безопасности ЛС, полученной в ходе клинических исследований» (в РЗН и СЭ).

2. № 01И-380/09 от 07.07.2009 «Об электр. системе мониторинга КИ» (в РЗН)

3. № 01И-700/09 от 22.10.2009 «О НР в клинических испытаниях» (в РЗН)

4. № 01И-14/10 от 12.01.2010 «О предоставлении информации о НР ЛС в рамках КИ через "АИС Росздравнадзора» (в РЗН)

Проблемы безопасности лекарственных средств:

1. Побочные действия: нежелательные явления, реакции и ПВО.

2. Неэффективность или недостаточное действие.

3. Передозировка или избыточное действие.

4. Неблагоприятные взаимодействия между собой или с пищей.

5. Нарушения применения

6. Неблагоприятное воздействие на окружающую среду.

Типы нежелательных явлений и нежелательных реакций (классификация ВОЗ и IsoP)

Тип А – избыточные (усиленные) фармакологические эффекты, <u>дозозависимые</u> и предсказуемые, ~ 75% всех НР, обычно - невысокая летальность.	Органотоксичность. Причины относительной передозировки: сопутствующая патология, реакции I-II фазы метаболизма, взаимодействия.
Тип В - <u>дозонезависимые</u> , ~ 25% всех НР (<1:1000), обычно – более высокая летальность, чем у типа «А».	Аллергия, идиосинкразия (иммуннопатии, НР неизвестного генеза).
Тип С – НР вследствие <u>длительной</u> терапии. Диагностика затруднительна.	Кумуляция, зависимость, подавление выработки эндогенных веществ.
Тип D – <u>отсроченные</u> эффекты. Диагностика еще более затруднительна.	Канцерогенность, мутагенность, тератогенность.
Тип Е – эффекты <u>отмены</u> .	

<p>Тип F – <u>отсутствиетерапевтического</u> эффекта (недостаточная терапевтическая эффективность).</p>	<p>Внешние факторы (качество, хранение, неправильная доза, способ, показание). Внутренние: фармакокинетика, фармакогенетика, резистентность, толерантность и тахифилаксия.</p>
---	--

Методы оценки безопасности

Методы выявления информации о безопасности ЛС:

- 1.Метод спонтанных сообщений
- 2.Метод стимулированных сообщений
- 3.Активное мониторингирование - Клиническое исследование
- 4.Когортные исследования
- 5.Мониторинг выписанных рецептов
- 6.Учет всех медицинских записей о пациенте
- 7.Исследования типа «случай-контроль»
- 8.Мета-анализ

Методы оценки информации о безопасности ЛС:

- 1.Методы оценки СД ПСС «ЛП-НР/НЯ»: (метод Наранжо, метод ВОЗ, методKarchF.E., LasagnaL., методHorn-Hansten)
- 2.Решение вопроса о силе и качестве сигнала о НР/НЯ
- 3.Методы оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП (ОПП).

#### **Методы оценки отношения польза/риск**

Качественные методы: «Метод троек» (Edwards R, 1996)

Полу-количественные методы: «TURBO – модель» (Edwards R, etal., 1996)

Количественные методы: 12 методов на 2014 г.

- 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).

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи при проведении клинических исследований

СД ПСС	Критерии оценки СД ПСС («Руководство по экспертизе», 2013, Т.3)
1. Связано (« <i>Определенно</i> » - не для КИ)	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов. <u>Проявления НЯ регрессируют после отмены препарата и возникают вновь при повторном применении препарата</u>
2. Вероятно связано (« <i>Вероятно</i> » – не для КИ)	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, <u>не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов.</u> <u>Проявления НЯ регрессируют после отмены препарата.</u> <u>Препарат не применялся повторно или не известна реакция на повторное применение препарата</u>
3. Возможно связано (« <i>Возможно</i> » – не для КИ)	Клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их <u>можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или влиянием других факторов</u> (например, приемом других препаратов или иных веществ). <u>Информация о реакции на отмену препарата отсутствует</u>
4. Неизвестно (« <i>Не подлежит классификации</i> » – не для КИ)	Проявления, отнесенные к НЯ, трудно оценивать. <u>Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются</u>
5. Не связано	Клин. проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей <u>могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов</u>

#### Требования к экспресс-отчетности

Все нежелательные реакции, являющиеся одновременно серьезными и непредвиденными, подлежат сообщению в порядке экспресс-отчётности. Данное требование применимо к сообщениям, полученным из спонтанных источников и любых клинических или эпидемиологических исследований, независимо от их дизайна или цели. Данное требование также применимо к сообщениям, которые не направлялись напрямую спонсору или производителю (например, случаи, зарегистрированные в базах данных

уполномоченных органов или описанные в литературе). Необходимо всегда указывать источник сообщения (клиническое исследование, пострегистрационное применение, другое).

Помимо сообщений о серьезных нежелательных явлениях или реакциях, существуют и другие ситуации, которые могут потребовать срочного сообщения в уполномоченные органы; в каждом случае решение должно приниматься на основе должной медицинской и научной оценки. Как правило, это информация, которая может существенно повлиять на оценку отношения польза/риск при применении лекарственного средства или оказаться достаточным основанием для внесения необходимых изменений в инструкцию по применению лекарственного продукта или совокупность результатов клинического исследования свидетельствует о подобной ситуации.

Примерами подобных случаев могут быть:

а) Для «предвиденных» серьезных нежелательных реакций – это увеличение частоты развития подобных нежелательных реакций, которое является важным с клинической точки зрения.

б) Представляющие значительную опасность для пациентов, например недостаточная эффективность лекарственного средства, применяемого для лечения жизнеугрожающего заболевания.

с) Новые существенные данные по безопасности лекарственного средства, полученные в исследованиях на животных (например, канцерогенность).

Проведение анализа данных по безопасности лекарственных средств при клинических исследованиях

I. Выявление сигнала: частотный анализ.

II. Оценка сообщений с последующей интерпретацией полученных данных:

Оценка числа сообщений о НЯ на ЛС и их значимость

Серьезное НЯ или нет (смерть, угроза жизни, госпитализация...)

Оценка степени известности НЯ (или ННР).

Оценка новизны ЛС (новое ЛС - < 5 лет на рынке).

Оценка частоты сообщений о случаях НЯ на ЛС

Оценка полноты и качества представленной информации

Оценка возможности подтверждения данных

Оценка возможности усиления данных

Определение СД ПСС «ЛС-НЯ»

Оценка рисков применения и отношения пользы к возможному риску применения

Кодирование НЯ (по МКБ)

Кодирование подозреваемого ЛС (по АТХ)

Повторная оценка научной и клинической значимости сообщения

Зачисление информации в категорию «сигнальной»

Рекомендации для выработки административных решений

III. Обобщение материалов по безопасности лекарственных средств (препаратов) для медицинского применения, полученных в рамках клинических исследований

### Тестовые задания

1. Документ по безопасности КИ носящий рекомендательный характер:

1. Хельсинкская декларация ВМА;
2. Информационное письмо Росздравнадзора №01И-700/09 от 22.10.2009 «О нежелательных реакциях в клинических исследованиях»;
3. ФЗ N 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств»;
4. Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 №200 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации»

*Ответ 2*

2. Количественный метод оценки отношения пользы и риска при применении лекарственного препарата:

1. Метод «ШкалаНаранжо»;
2. Regression-Enhanced Gamma-Poisson Shrinker (RGPS);
3. Quantitative Framework for Risk and Benefit Assessment (QFRBA);
4. «Метод троек»

*Ответ3*

3. Качественный метод оценки отношения польза/риск:

1. Quantitative Framework for Risk and Benefit Assessment (QFRBA) ;
2. Benefit-less-risk analysis (BLRA);
3. «Методтроек»;
4. Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity (Q-TWiST);
5. Number needed to treat (NNT) and number needed to harm (NNH).;

*Ответ 3*

4. Любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования/испытания, которому назначался лекарственный препарат (ЛП), независимо от причинно-следственной связи с его применением:

1. нежелательная реакция;
2. непредвиденная нежелательная реакция;
3. побочное действие;
4. нежелательное явление;
5. побочное явление

*Ответ4*

5. К каким видам пострегистрационных исследований безопасности применимы требования правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза:

1. клиническое исследование/испытание;
2. неинтервенционное исследование/испытание;
3. завершённое клиническое исследование/испытание;

*Ответ 1, 2*

6. Риски связанные с применением ЛП в КИ, НЕ относящиеся к нарушениям применения ЛП:

1. намеренное применение «вне инструкции» ;
2. злоупотребления;
3. намеренное и ненадлежащее применение;
4. неблагоприятные взаимодействия с пищей;
5. ошибка применения лекарственного препарата;

*Ответ 4*