



IPHARMA

INTELLECT INSPIRATION INNOVATION

Фармаконадзор и мониторинг нежелательных явлений в клинических исследованиях биологических препаратов

Азарова Валерия Николаевна , к.м.н.
Медицинский Советник ИФАРМА, Москва

- ✓ **TGN1412** -- гуманизированное МА, для лечения хронического В-клеточного лимфоцитарного лейкоза и ревматоидного артрита.
- ✓ TeGenero Immuno Therapeutics – спонсор и разработчик TGN1412. Исследование проводила КИО Parexel в госпитале Норсвик Парк (Лондон, Великобритания).
- ✓ 13 марта 2006 года состоялся старт дозирования в КИ 1 фазы: 6 здоровых добровольцев получили TGN1412, 2 добровольца -- плацебо.
- ✓ В течение нескольких часов 6 добровольцев были переведены в отделение реанимации - синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм) и развитие полиорганной недостаточности. Вскрытие кодов подтвердило, что серьёзные нежелательные реакции развились у добровольцев, которым был введен TGN1412.
- ✓ Добровольцы получили дозу TGN1412, в 500 раз ниже, чем самая высокая доза, введенная животным в ходе доклинических исследований.
- ✓ Компания TeGenero подтвердила, что исследователи точно следовали одобренному протоколу и побочные реакции были совершенно неожиданными

Фармаконадзор (Pharmacovigilance)

вид деятельности, направленный на

- ✓ выявление,
- ✓ оценку,
- ✓ понимание и
- ✓ предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

Цель – минимизация рисков, обеспечение безопасности пациентов и защита общества



ФАРМАКОНАДЗОР

ДО РЕГИСТРАЦИИ

ПОСЛЕ РЕГИСТРАЦИИ



**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**



**КЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Фаза 1
- Фаза 2
- Фаза 3



ОБРАЩЕНИЕ НА РЫНКЕ

- Медицинское применение
- Применение off-label
- Пост-регистрационные исследования безопасности
- Фаза 4



Ключевые элементы

- ✓ НЯ (АЕ, SAE), НР (AR) (определение, критерии, оценка степени тяжести, причинно-следственной связи и исхода)
- ✓ Анализ непредвиденных НР
- ✓ Процедуры регистрации и отчетности НЯ, СНЯ (сроки)
- ✓ Экстренные сообщения о безопасности (SUSAR)
- ✓ Периодическая отчетность по безопасности (процедура подготовки РООБ, БИ)
- ✓ Обязанности (исследователя, спонсора)
- ✓ Процедуры описывающие частоту анализа данных по безопасности, ответственные лица

Соблюдение протокола

- ✓ критерии включения/невключения
- ✓ прием исследуемого препарата
- ✓ прием запрещенных препаратов

Регистрация НЯ/СНЯ

- ✓ Терминология, полнота и правильность заполнения
- ✓ Оценка причинно-следственной связи
- ✓ Досрочное выведение

Отслеживание

- ✓ эффективности и безопасности
- ✓ Лабораторные отклонения
- ✓ Оценка конечных точек
- ✓ Данные ИРК, листинги
- ✓ Титрация доз, терапия спасения

Спонсор исследования должен:

- ✓ постоянно взвешивать преимущества и риски, связанные с проведением клинического исследования, включая текущую оценку безопасности исследуемого препарата
- ✓ предоставлять субъектам исследования полную, актуальную и исчерпывающую информацию о рисках, связанных с исследуемым препаратом и участием в исследовании

- Токсикология
- Кл.фармакология
- Известная информация по безопасности
- Другие НЯ

ВЫЯВЛЕНИЕ

- Листинги НЯ/СНЯ
- Ежегодный отчет по безопасности
- БИ

АНАЛИЗ

МОНИТОРИРОВАНИЕ

ПРИОРИТИЗАЦИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

- Рутинные мониторинги
- Аудиты
- Запланированные встречи по исследованию
- Заседания КМДБ

- Внесение изменений в протокол
- Внесение изменений в ИС
- Остановка исследования

- Непредвиденные НР
- Непредвиденные СНР
- НР
- СНР

ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

- ✓ Недостаточная информация об исследуемом препарате – пациенты больше подвержены риску
- ✓ Присутствуют ограничения по объему выборки (невозможность выявления и оценки редких, в т. ч. серьезных НР)
- ✓ Выбор пациентов ограничен критериями включения/невключения протокола
- ✓ Присутствуют ограничения по длительности наблюдения (невозможность выявления отсроченных НР и эффектов длительного применения)
- ✓ Присутствуют ограничения по возможности изучения лекарственных взаимодействий
- ✓ Информация о препарате доступна только от пациентов, принимающих участие в исследовании
- ✓ КИ выполняются в стандартизованных и контролируемых условиях

Протокол

- ✓ Внесение изменений в критерии включения/невключения
- ✓ Изменение дозировки
- ✓ Проведение дополнительных обследований/визитов пациентов

БИ

- ✓ Обновление списков НЯ
- ✓ Дополнительные флаги для явлений, которые могут быть связаны с препаратом
- ✓ Внесение специальных предупреждений и предосторожностей

СОГЛАСОВАНИЕ БАЗ ДАННЫХ ФН И НЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- База данных ФН представляет собой сбор данных в режиме «реального времени»
- База данных по НЯ для каждого клинического исследования представляет собой окончательные данные по исследованию
- Цель сверки - в базе данных по ФН отсутствуют пропущенные данные из баз данных по НЯ клинического исследования

- ✓ Отсутствие или несвоевременная подача информации по безопасности
- ✓ Отсутствие или несвоевременное обновление периодических отчетов об безопасности (РООБ)
- ✓ Несоблюдение процедур по составлению, репортированию и мониторингу СНЯ
- ✓ Отсутствие или недостаточно полное составление СОП
- ✓ Отсутствует описание рисков в ИС

	Период скрининга	Период терапии
Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности	Сбор анамнеза на наличие сопутствующих заболеваний и гиперчувствительности к компонентам препарата	Абсолютное противопоказание для терапии биологическими препаратами при развитии тяжелой реакции на инфузию! Меры безопасности: <ul style="list-style-type: none">• Премедикация• Прерывание инфузии и/или проведение экстренных мероприятий• Наличие отделения реанимации в «шаговой доступности»• Препараты для купирования НР должны быть доступны для немедленного использования в случае развития аллергической реакции.

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

	Период скрининга	Период терапии
Инфекционные заболевания	Физ. осмотр и сбор анамнеза на наличие инфекционного заболевания в острой фазе в течение 4 недель до начала терапии	Относительное противопоказание для терапии биологическими препаратами до разрешения инфекционного заболевания! Меры безопасности: Физ. осмотр и мониторинг ранних признаков и симптомов инфекционных заболеваний.
Туберкулезная инфекция	<ul style="list-style-type: none">• Оценка на активную и латентную форму туберкулеза (Диаскин тест).• Сбор анамнеза на наличие перенесенного и леченного туберкулеза в течение последних 10 лет	Абсолютное противопоказание для терапии биологическими препаратами! Меры безопасности: проведение флюорографии 1 раз в год

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

	Период скрининга	Период терапии
Гепатит В и С реактивация	<ul style="list-style-type: none"> Анализ крови на HBsAg Anti-HCV. При необходимости консультация инфекциониста 	<p>Абсолютное противопоказание для терапии биологическими препаратами!</p> <p>Меры безопасности: Мониторинг б/х анализа крови (АЛТ, АСТ, билирубин) и HBsAg Anti-HCV 1 раз в год.</p>
Кардиотоксичность	<ul style="list-style-type: none"> Физ. осмотр и сбор анамнеза Проведение ЭКГ, ЭХОКГ <p>Противопоказание для пациентов с ХСН III/IV класса согласно критериям (NYHA), LVEF ≤ 50%,</p>	<p>Относительное противопоказание для терапии биологическими препаратами!</p> <p>Меры безопасности: Физ. осмотр Мониторинг ЭКГ, ЭХОКГ 1 раз в 3 месяца.</p>

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

	Период скрининга	Период терапии
Неврологические заболевания (демиелинизирующие заболевания)	Физ. осмотр и сбор анамнеза, включая наследственность на наличие демиелинизирующих заболеваний.	Абсолютное противопоказание для терапии биологическими препаратами! Меры безопасности: Физ.осмотр и мониторинг неврологических симптомов, МРТ Досрочное исключение при наличии симптомов.
Нарушения со стороны легких	Физ. осмотр и сбор анамнеза на наличие тяжелых хронические заболевания легких, функциональной одышка III степени тяжести и выше.	Меры безопасности: Физ. осмотр и мониторинг на появление новых симптомов или ухудшение течения текущих.

	Период скрининга	Период терапии
Вакцинация	<p>Сбор анамнеза о вакцинации пациента</p> <p>Вакцинация/ревакцинация должна быть проведена не позднее, чем за 6 недель до начала терапии</p> <p>Курс вакцинации против гепатита В должен быть завершен за 6 недель до начала терапии.</p>	<p>Исключение введения живых или аттенуированных вакцин.</p> <p>ежегодная вакцинация против гриппа или ревакцинация против других заболеваний только убитой вакциной/анатоксином.</p> <p>Меры безопасности:</p> <p>Сбор анамнеза, информирование пациента</p>
Гематологическая токсичность	<p>Проведение клинического анализа крови</p>	<p>Относительное противопоказание для терапии биологическими препаратами при наличии нейтропении.</p> <p>Меры безопасности:</p> <p>Контроль гематологических показателей до и после проведения инфузии ИП</p>

Что случилось однажды, может никогда не повториться снова. Но то, что случилось два раза, непременно случится и в третий.

(Арабская пословица)

Пауло Коэльо «Алхимик»

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Юлия Трахтенберг, к.м.н.

Медицинский директор

Моб.: +7 (926) 098-21-07

JAT@ipharma.ru

Юрий Герусов, к.м.н.

Уполномоченное лицо по Фармаконадзору

Моб.: +7 (985) 463-60-10

YIG@ipharma.ru

ООО «ИФАРМА»

(группа компаний ЦВТ «ХимРар»)

Россия, 143026, г. Москва,

ул. Нобеля, д. 5

Тел.: +7 (495) 276-11-43

Факс: +7 (495) 276-11-47

Сайт: www.ipharma.ru

Наталья Востокова

Исполнительный директор

Моб.: +7 (926) 098-36-33

NV@ipharma.ru