

# РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО АНАЛИЗА И ОБОБЩЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ПО БЕЗОПАСНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ю. В. Олефир

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 10.01.2017. Принята к печати 31.01.2017

**Резюме:** В статье представлены результаты проведенного в 2012–2016 гг. сотрудниками ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований лекарственных средств для медицинского применения (включая международные многоцентровые клинические исследования), разрешения на проведение которых были выданы Минздравом России. Материалы исследования составили 38273 обращений разработчиков лекарственных средств, содержащих в своем составе информацию о 62462 случаях возникновения серьезных нежелательных явлений и серьезных нежелательных реакций на разрабатываемые лекарственные препараты, и отчетов по безопасности разрабатываемых лекарственных препаратов, направленных Минздравом России в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России с 1 июля 2012 г. по 31 декабря 2016 г. Представленные результаты анализа и обобщения, полученные с использованием современных методов исследования позволили выявить количественные и качественные проблемы с репортированием материалов по безопасности клинических исследований в 2012–2013 гг. Показано, что уже в 2013 г. комплекс разработанных и реализованных мер позволил устранить наиболее острые проявления выявленных проблем: в 22 раза увеличить количество материалов клинических исследований, поступающих из российских клинических центров и ликвидировать проблемы с качеством представляемых материалов. Представлены рекомендации по эффективному проведению анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований лекарственных средств, позволяющие оперативно принимать научно обоснованные решения в части подготовки рекомендаций по принятию административных мер в сфере фармаконадзора клинических исследований. Рекомендуются специализации кадров (с учетом опыта проведенной работы) — акушер-гинеколог, педиатр, невролог, реаниматолог, онколог, микробиолог, биохимик.

**Ключевые слова:** анализ; обобщение; безопасность; клиническое исследование; лекарственное средство; разрабатываемый препарат; серьезное нежелательное явление; серьезная нежелательная реакция; отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата.

**Библиографическое описание:** Олефир ЮВ. Результаты проведенного анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2017; 5 (1): 5–10.

Ежегодный объем проводимых в Российской Федерации клинических исследований (КИ) разрабатываемых лекарственных средств (ЛС) для медицинского применения (МП) может быть оценен по количеству выданных разрешений на их проведение: 700–900 ежегодно. Эти разрешения выдаются Министерством здравоохранения Российской Федерации (Минздравом России) на основании наличия двух положительных экспертных заключений — по результатам научной экспертизы, проводимой в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (НЦЭСМП), и по результатам этической экспертизы, проводимой в Совете по этике Минздрава России (СЭ).

КИ в России проводятся их организаторами либо локально — в одном или в нескольких аккредитованных Минздравом России российских клинических центрах (РКЦ), либо — в России, как в одной из стран проведения международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ), при которых КИ проводятся как в российских, так и в зарубежных КЦ (ЗКЦ). Среди всех КИ, на проведение которых Минздрав России выдает разрешения, доля ММКИ составляет ежегодно примерно 30–40%.

Высокое качество КИ, проводимых в России, подтверждается результатами контроля их соответствия требованиям российского и международного (в случае ММКИ) законодательства, в том числе — контролем соответ-

вия требованиям Правил надлежащей клинической практики (GCP). Этот контроль осуществляется при проведении аудитов и проверок российскими и зарубежными контролирующими организациями.

Применение любых ЛС в любом КИ (в том числе проведенных в полном соответствии с требованиями GCP) сопряжено с риском возникновения нежелательных явлений (НЯ) у испытуемых, включая риск возникновения серьезных НЯ (СНЯ), к которым относятся: смерть испытуемого или возникновение угрозы его жизни, потребности в его госпитализации или в ее продлении; инвалидизация или нарушение трудоспособности испытуемого; развитие врожденных пороков развития или иные клинически значимые события.

В случае установления высокой степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) между применением ЛС у испытуемого и развитием у него НЯ, констатируется возникновение нежелательной реакции (НР) на ЛС. Информация о НР на ЛС с указанием возможной частоты их возникновения, установленная при проведении КИ или при проведении пострегистрационного мониторинга, включается в ежегодный (или заключительный в случае окончания КИ) Отчет по безопасности разрабатываемого ЛС (DSUR), в Отчет о проведенном КИ, и используется для проведения оценки отношения потенциальной пользы к возможному риску применения этого ЛС (ОПР) или для оценки динамики ОПР, а в дальнейшем — в текст инструкции по медицинскому применению этого ЛС.

DSUR и индивидуальные сообщения о случаях возникновения СНЯ на ЛС (ICSR) при проведении КИ направляются в установленные сроки организацией получившей разрешение Минздрава России на проведение КИ (разработчиком) в Росздравнадзор, а также в Минздрав России (для СЭ) и в локальные этические комитеты (ЛЭК), либо (для КИ, заявления о получении разрешений на проведение которых были направлены разработчиком в Минздрав России после 5 сентября 2016 г.) — в независимые этические комитеты (НЭК).

Цель исследования — проведение анализа и обобщения материалов по безопасности ЛС для МП, полученных в рамках КИ, и на-

правленных организациями, проводящими КИ в Минздрав России для СЭ в 2012–2016 гг.

Основные задачи исследования решались поэтапно.

В 2012 г. решалась задача по выявлению проблем с отправкой и качеством ICSR и DSUR из РКЦ и ЗКЦ. В 2013 г. решалась задача по созданию электронных баз данных для такого рода материалов материалов в составе системы документооборота НЦЭСМП и затем в рамках Государственного реестра ЛС. В 2014 г. решалась задача по совершенствованию подходов к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ, в 2015 г. осуществлялась реализация разработанных подходов, а в 2016 г. проводилась оптимизация этой деятельности.

Данными для анализа и обобщения в 2012 г. стали 4 509 материалов — обращения разработчиков, содержащие ICSR и DSUR, поступившие в Минздрав России для СЭ с 1 июля по 5 декабря 2012 г., а затем еще 711 таких документов, поступивших с 6 по 31 декабря 2012 г. Результаты проведенного сотрудниками НЦЭСМП анализа этих материалов с использованием современных методов исследования [1–11] позволили выявить наличие двух острых проблем: проблему низкого качества части материалов, отправляемых из РЦ и ЗЦ (в т.ч. — неправильная оценка СД ПСС, случаи порчи разработчиками носителей информации, и др.), и проблему недостаточного уровня репортирования из РКЦ, который в 2012 г. составил всего 3 документа из 4509, т.е. < 0,1 % от общего количества материалов, поступавших в подавляющем количестве случаев из ЗКЦ.

Выявленные проблемы стали основанием для разработки и исполнения корректирующих действий в форме информирования Минздрава России, СЭ, Росздравнадзора, разработчиков на проводимых в НЦЭСМП образовательных семинарах, подготовкой отчетов по научной работе в рамках государственного задания, публикацией обобщенных данных в журналах, а также их представлением в форме докладов на внешних конференциях.

Результаты анализа материалов, поступивших в Минздрав России в 2013 г. (10 508 обращений разработчиков, содержащих в своем

составе 14 630 ICSR и DSUR) показали, что проведенные в конце 2012 г. Минздравом России, НЦЭСМП, СЭ и Росздравнадзором корректирующие мероприятия позволили быстро и эффективно ликвидировать выявленные проблемы — репортирование из РКЦ увеличилось в 11 раз уже за 1-й кв. 2013 г., и еще раз удвоилось к концу 2013 г., то есть увеличилось в 22 раза за 2013 г. При этом также было установлено приведение всеми разработчиками качества представляемых материалов к уровню надлежащих регуляторных требований, что в равной степени стало относиться к РКЦ и к ЗКЦ. Для хранения поступающих данных, их анализа и обобщения в НЦЭСМП была создана база данных «СНЯ КИБЛС», а в рамках Государственного реестра ЛС была создана база данных «Реестр документов по безопасности КИ», доступная для разработчиков на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/CISNYReg.aspx>.

В 2014 г. в НЦЭСМП совершенствовались подходы к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ [11]. Результаты анализа этих материалов, представленных 8990 обращениями разработчиков, содержащими в своем составе 14863 ICSR и DSUR, подтвердили достижение надлежащего уровня качества информации в РКЦ и ЗКЦ и увеличение ее поступления из РКЦ. Совершенствование подходов к анализу заключалось в разработке и внедрении автоматической статистической обработки поступающих данных, что позволило оптимизировать работу сотрудников НЦЭСМП и повысить точность проводимых ими обобщений.

В 2015 г. практическая реализация разработанных в НЦЭСМП подходов к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ была направлена на работу с 7367 поступившими обращениями разработчиков, содержащими в своем составе 15693 ICSR и DSUR. Эта деятельность заключалась в ежедневном 8-часовом труде 4–6 высокоспециализированных сотрудников Центра экспертизы безопасности ЛС (ЦЭБЛС) ЦНЭСМП — клинических фармакологов с хорошим знанием английского языка (для проведения анализа материалов из ЗКЦ). Пиковые увеличения поступления материалов и работа по их обобщению периодически требовала дополнительного подключения еще 4–6 сотрудников

ЦЭБЛС. Все сотрудники работали в условиях открытого офиса для свободной коммуникации при обсуждении сложных случаев несколькими (обычно — всеми) специалистами с различной клинической специализацией. Результаты анализа и обобщения еженедельно представлялись НЦЭСМП в Минздрав России, в СЭ и в Росздравнадзор. При выявлении информации экстренного характера, либо при исполнении заданий от вышеуказанных организаций по отдельным группам разрабатываемых ЛС или отдельным ЛС, обобщенная информация представлялась регуляторам немедленно. Также была продолжена практика информирования разработчиков по описанным выше каналам коммуникации.

В 2016 г. данные для анализа материалов составили 6188 обращений, поступивших от разработчиков и содержащих в своем составе 12046 ICSR и DSUR. Руководством НЦЭСМП было принято решение о вводе всей первичной информации в базу данных клиническим фармакологом НЦЭСМП, с последующей передачей первичных данных в архив. Это позволило сделать работу сотрудников НЦЭСМП более удобной для анализа материалов, но повлекло за собой увеличение нагрузки на персонал, которое компенсировалось его высокой квалификацией.

Таким образом, за период с 1 июля 2012 г. по 31 декабря 2016 г. в НЦЭСМП был проведен анализ и обобщение 38273 обращений разработчиков, содержащих в своем составе 62462 ICSR и DSUR, а также был реализован комплекс мероприятий по организации подготовки рекомендаций по выработке административных решений в сфере безопасности клинических исследований, что позволило сделать заключение в форме следующих выводов:

1. Установлены проблемы с недостаточным количеством (<0,1 %) материалов по безопасности КИ, поступавших в 2012 г. из РКЦ в Минздрав России для СЭ, и низкое качество материалов от части РКЦ и ЗКЦ.

2. В 2013 г. комплекс экстренно принятых мер позволил увеличить в 22 раза количество материалов КИ, поступающих из РКЦ, и ликвидировать проблемы с качеством представляемых материалов, которое в настоящее время является одинаково приемле-

мым у всех разработчиков — организаций проводящих КИ, в том числе ММКИ.

3. Разработанные подходы к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ и их последующая оптимизация позволили определить численность высокоспециализированных клинических фармакологов со знанием английского языка для обеспечения постоянного ежедневного оперативного рассмотрения таких материалов — не менее 4 штатных единиц при условии ввода информации в удобную для работы электронную базу данных. Оптимальное кадровое обеспечение — 6 штатных сотрудников, имеющие различную специализацию.

4. Проанализирована и обобщена информация о безопасности разрабатываемых ЛС — 62 462 материала обычно высокого качества, которые позволяют провести оценку безопасности этих ЛС, разрабатываемых в странах-участниках ИСН в течение последних 5 лет.

Таким образом, проведенное исследование позволило достичь поставленной цели исследования, имеющего большое практическое значение для обеспечения лекарственной безопасности граждан Российской Федерации.

Результаты исследования были представлены сотрудниками НЦЭСМП на конференции РегЛек-2016, на секциях Ученого совета и в отчетах НЦЭСМП, в публикациях в рецензируемых журналах, в Руководстве по экспертизе ЛС, на образовательных семинарах НЦЭСМП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; 1: 22–25.
2. Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; 2: 19–21.
3. Кутехова ГВ, Лепяхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (OFF-LABEL) в педиатрической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; 3: 23–27.
4. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; 3: 45–48.
5. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. *Российский медицинский журнал* 2008; 3: 29–33.
6. Васькова ЛБ, Лопатин ПВ, Романов БК. Фармакоэкономика в фармации. М.: Первый московский гос. мед. университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; 2012.
7. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; 4: 27–31.
8. Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Особенности методов выявления нежелательных реакций на вакцинацию. *Врач-аспирант* 2013; 6 (61): 96–103.
9. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Рычихина ЕМ, Кошечкин КА. Анализ и обобщение документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; 2: 21–23.
10. Лепяхин ВК, Романов БК, Снегирева ИИ. Методы выявления и экспертной оценки нежелательных реакций на лекарственные средства. Методические рекомендации. М.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; 2013.
11. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рычихина ЕМ, Лепяхин ВК, Романов БК, Комратов АВ, Колесникова ЕЮ, Кошечкин КА, Козлович АВ. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; 1: 20–26.

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р. мед. наук.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Олефир Юрий Витальевич  
info@expmed.ru

# THE RESULTS OF THE ANALYSIS OF MATERIALS ON THE SAFETY OF CLINICAL TRIALS

Yu. V Olefir

*Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow*

**Abstract:** *The article presents the results of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of Russia of the analysis and generalization of materials on the safety of clinical trials of medicines for medical use (including international multi-center clinical trials), permits for which were issued by the Ministry of Health of Russia. Study materials consist of 38273 submissions of developers of medicines, containing information about 62462 the occurrence of serious adverse events and serious adverse reactions to new drugs, and safety update reports from 1 July 2012 to 31 December 2016. The results of the analysis and generalization of obtained with the use of modern methods of investigation allowed the authors to establish the existence of quantitative and qualitative problems with material of safety clinical studies in 2012–2013. It is shown that already in 2013 the complex was developed and implemented measures helped to solve the identified problems: to increase by 22 times the number of clinical trial materials received from the Russian clinical centers and eliminate problems with the quality of the submissions, which is currently equally acceptable for all developers and organizations conducting clinical research. Recommendations for effective analysis and synthesis of the material safety clinical studies of medicinal products by the regulatory authorities, allowing to quickly make evidence-based decisions in relation to the preparation of recommendations for adoption of administrative decisions in the field of pharmacovigilance and clinical research.*

**Key words:** *analysis, synthesis, drug, safety, clinical trials, medicines, serious adverse event, serious adverse reaction.*

**For citation:** *Olefir Yu. V The results of the analysis on materials of safety of clinical trials. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2017; 5 (1): 5–10.*

## REFERENCES

1. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. The analysis of reports on adverse drug reactions. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products. 2012; 1: 22–25 (in Russian).
2. Lepakhin VK, Romanov BK, Nikitina TN, Snegireva II. Expert evaluation of risk-benefit analysis of drugs. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2012; 2: 19–21 (in Russian).
3. Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violation in prescribing medicines (OFF-label prescriptions) in pediatric patients. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2012; 3: 23–27 (in Russian).
4. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2013; 3: 45–48 (in Russian).
5. Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental screening evaluation of the stress-protection action of herbal remedies. Russian medical journal 2008; 3: 29–33 (in Russian).
6. Vaskova LB, Lopatin PV, Romanov BK. Pharmacoeconomics in pharmacy. Moscow: First Moscow state medical. University. I. M. Sechenov Of Ministry Of Healthcare Of Russia; 2012 (in Russian).
7. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 4: 27–31 (in Russian).

- 
8. Zatulochina KE, Snegireva II, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Features methods of identifying adverse reactions to the vaccination. Doctor-graduate student 2013; 6 (61): 96–103 (in Russian).
  9. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Rychikhina EM, Koshechkin KA. The Analysis and generalization of documents on the safety of medicines in the international clinical studies in the Russian Federation. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2013; 2: 21–23 (in Russian).
  10. Lepakhin VK, Romanov BK, Snegireva II. Methods of detection and evaluation of adverse reactions to medicines. Guidelines. Moscow: Scientific center for expert evaluation of medical products; 2013 (in Russian).
  11. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Rychikhina EM, Lepakhin VK, Romanov BK, Komratov AV, Kolesnikova EYu, Koshechkin KA, Kozlovich AV. Improving the system of evaluating drug safety evaluation in clinical trials. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 1: 20–26 (in Russian).

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

*Olefir YuV.* Director General, DSc.