



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

## *Фармаконадзор*

*Принципы надлежащей  
практики фармаконадзора  
и рекомендации в отношении  
биотерапевтических  
препаратов*

---

## *Pharmacovigilance*

*Good Pharmacovigilance  
Principles and Considerations for  
Biotherapeutic Medicines*

Москва/Moscow  
2016



# Уважаемый читатель!

Вашему вниманию представляется брошюра, посвященная одному из глобальных приоритетов современного здравоохранения - обеспечению безопасности лекарственных препаратов, включая особенности фармаконадзора биотерапевтических лекарственных препаратов.

Общеизвестно, что любой лекарственный препарат может вызывать нежелательные реакции. В этой связи первоочередной задачей при обращении лекарственных препаратов является постоянная оценка того, насколько польза от применения лекарственного препарата преобладает над риском возникновения нежелательных реакций.

Биотерапевтические препараты открыли новую эру в медицинской науке, став неотъемлемой и чрезвычайно важной частью лечения серьезных жизнеугрожающих заболеваний. В то же время молекулы биотерапевтических лекарственных препаратов являются в сотни и тысячи раз более крупными и имеют несоизмеримо более сложное строение по сравнению с химически синтезированными препаратами. Биотерапевтические лекарственные препараты получают с помощью живых организмов, их характеристики и свойства зависят как от этих организмов, так и от технологии и условий производственного процесса из биологического источника. Именно совокупность всех этих факторов обуславливает иной тип развития нежелательных реакций, несвойственных для низкомолекулярных препаратов химического синтеза.

Одним из основных рисков при применении биотерапевтических лекарственных препаратов является возможность развития специфической для них нежелательной реакции - иммуногенности, которая может проявляться по истечении длительного периода времени от момента применения препарата и иметь разную степень выраженности.

Это становится чрезвычайно актуальным ввиду вывода на рынок все большего количества биоподобных лекарственных препаратов (биосимиляров, биоаналогов), учитывая, что производство биотерапевтических лекарственных препаратов по сути уникально, и практически невозможно воспроизвести молекулу, полностью идентичную молекуле другого биологического препарата, в том числе и инновационного. Соответственно и действие такого препарата, и нежелательные реакции, хотя и схожие с оригинальным лекарственным препаратом, все-таки могут отличаться. Данная известная особенность биотерапевтических препаратов влечет за собой необходимость специфического регулирования их обращения, включая внедрение особых требований к организации фармаконадзора биотерапевтических препаратов.

В мировой практике накоплен богатый опыт в области обеспечения безопасности биотерапевтических препаратов, сформированы отдельные регуляторные подходы к оценке их безопасности на протяжении всего жизненного цикла.

Задача данной публикации – на примере Всемирной организации здравоохранения и стран Европейского союза продемонстрировать современные подходы к развитию системы фармаконадзора и внедрению стандартов обеспечения безопасности биотерапевтических препаратов, что, несомненно, является актуальным как для Российской Федерации, так и общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза.

*Владимир Шипков  
Исполнительный директор  
Ассоциация международных  
фармацевтических производителей (AIPM)*

---

## Содержание

<i>Раздел</i>	<i>страница</i>
Фармаконадзор: это важно знать	1
<b>1</b> Фармаконадзор и биотерапевтические лекарственные препараты	2
<b>2</b> Важность прослеживаемости биотерапевтических препаратов	4
<b>3</b> Сбор сообщений о нежелательных реакциях и выявление сигнала	6
<b>4</b> План управления рисками и меры по их минимизации в системе фармаконадзора	9
<b>5</b> Роли и обязанности участников фармаконадзора	11
<b>6</b> Глобальная система выявления сигнальной информации по безопасности	14
Заключение	15
Глоссарий	16

---

## Фармаконадзор: это важно знать

Необходимо понимать важность сообщений о нежелательных реакциях лекарственных препаратов. Данные сообщения направлены не только на обеспечение безопасности препаратов, но и на повышение качества терапии пациентов по всему миру. Понимание процесса сбора информации по безопасности позволяет эффективно собирать и обрабатывать данные. В целом, все эти процессы относятся к фармаконадзору (ФН), и каждый из нас должен принимать активное участие в обеспечении эффективной системы фармаконадзора.

В первую очередь в целях предупреждения, идентификации, учета и информирования о нежелательных реакциях необходимо иметь четкое представление о самом лекарственном препарате. Биотерапевтические лекарственные средства (биопрепараты) – это препараты со сложной структурой и уникальными характеристиками; именно поэтому по отношению к ним необходим соответствующий мониторинг безопасности. Данная брошюра подготовлена для того, чтобы лучше понять задачи, стоящие перед ФН, объяснить, какие мероприятия по ФН направлены на решение этих задач; а также обозначить роль и вклад каждого в эффективный мониторинг безопасности лекарственных средств.





## Фармаконадзор и биотерапевтические лекарственные препараты

По определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) “фармаконадзор” – это “наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением неблагоприятных реакций или каких-либо других проблем, связанных с лекарственными препаратами”.<sup>1</sup> Будучи неотъемлемым компонентом системы здравоохранения ФН получил широкое признание как важный инструмент регулирования процессов обращения лекарственных препаратов в целях обеспечения защиты здоровья населения. ВОЗ характеризует национальную систему ФН как “обязательное инвестирование в будущее здоровья населения страны”.<sup>2</sup>

Полноценно оценить профиль безопасности нового лекарственного препарата, основываясь только на клинических исследованиях, проведенных с целью последующей регистрации препарата, невозможно. ФН позволяет органам здравоохранения постоянно оценивать соотношение пользы и риска на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата и дает возможность выявить редкие и серьезные нежелательные реакции, не обнаруженные до регистрации препарата. ФН также позволяет идентифицировать новые сигналы по безопасности, связанные с качеством лекарственного препарата и/или изменениями в реальной практике применения и назначения препарата. Для того чтобы это стало возможным, важно организовать надежную национальную систему ФН.

Надежность системы ФН во многом зависит от последовательного, тщательного и точного сбора данных с последующим анализом сообщений о нежелательных реакциях (НР).<sup>3,4</sup> Без такой прочной основы невозможно выявить сигналы по безопасности препарата, так как они могут быть скрытыми, неупорядоченными и размытыми. Необходимо собирать данные о нежелательных реакциях для каждого лекарственного препарата по всему миру, чтобы в результате сотрудничества национальных систем фармаконадзора стало возможным выявление и анализ сигналов по безопасности. С этой целью в 1978 году была создана Программа Международного Мониторинга лекарственных препаратов ВОЗ и Центр Мониторинга в г. Уппсала<sup>5</sup>.

Европейская Комиссия определила действия, ожидаемые от государств-членов ЕС для внедрения на национальном уровне, в документе:

### **Директива Европейской Комиссии 2010/84/EU:**<sup>6</sup>

*е) требуется принять все меры, чтобы при сборе первичной и, если необходимо, дополнительной информации о нежелательных реакциях, было четко определено, какой именно биологический лекарственный препарат, выписанный, отпущенный или проданный на данной территории, является предполагаемым в отношении каждого конкретного случая нежелательной реакции, с указанием торгового наименования (в соответствии со статьей 1 (20)) и номера серии.*

<sup>1</sup> WHO (2014) Essential Medicines and Health Products: Pharmacovigilance. World Health Organization, February 3, 2014 [online].

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)

<sup>2</sup> Безопасность лекарственных средств в Программах Общественного Здравоохранения: Фармаконадзор как основной инструмент, 2006.

<sup>3</sup> ВОЗ создала рекомендации для систем фармаконадзора, которые находятся по следующей ссылке: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf)

<sup>4</sup> ВОЗ также одобрила набор веб-инструментов, разработанный экспертами фармаконадзора по согласованию с Центром Мониторинга в г.Уппсала при поддержке Глобального Фонда, который находится по следующей ссылке: <http://pvtoolkit.org/>

<sup>5</sup> “С октября 2013 г. 117 стран присоединились к Программе ВОЗ по Международному Мониторингу лекарственных препаратов. Кроме того, 30 ассоциированных членов ожидают полноценного членства, в то время как устанавливается совместимость форматов национального и международного отчетов”. Всемирная Организация Здравоохранения, 3 февраля, 2014 [online]. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>

<sup>6</sup> The European Parliament and the Council of the European Union (2010) Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council. The European Parliament and the Council of the European Union, January 6, 2015 [online]. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf)



Следует отметить, что организация надежной системы фармаконадзора необходима в отношении всех лекарственных препаратов, но особенно это важно для биотерапевтических лекарственных препаратов.<sup>7,8</sup> Специфические характеристики таких сложных препаратов, их иммуногенный потенциал, требуют пристального мониторинга безопасности. Регулирующие органы Европейского Союза (ЕС) разработали механизмы для усиления ФН, чтобы обеспечить надежную идентификацию лекарственного препарата, в отношении которого получено сообщение о нежелательных реакциях.<sup>9</sup> Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) сформулировало подобное предложение в проекте Руководства по биоподобным лекарственным препаратам в феврале 2012 г.<sup>10</sup>

В ходе недавнего обсуждения особенностей фармаконадзора биотерапевтических лекарственных средств в Институте Брукинса, Вашингтон, было сформулировано следующее положение: “Эффективность системы ФН зависит от возможности точно идентифицировать конкретный лекарственный препарат и определить связь его применения с наблюдаемыми нежелательными реакциями”.<sup>11</sup> Эта задача становится всё более сложной в мировом масштабе из-за большого числа различных классов биотерапевтических препаратов, включая биоподобные и другие биотерапевтические лекарственные препараты, зарегистрированные по различным регуляторным процедурам. Мониторинг на уровне конкретного медицинского продукта (прослеживаемость, *traceability*) – основная цель системы ФН биотерапевтических лекарственных средств; задача состоит в том, чтобы добиться подобного отслеживания в пределах отдельно взятых стран с последующим объединением информации в глобальном масштабе для корректной идентификации и оценки сигналов по безопасности.

<sup>7</sup> Giezen et al. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. *JAMA*, 2008; 300(16): 1887

<sup>8</sup> Giezen, T., et al. (2009). Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals. *Drug Safety* 32(10): 811-817.

<sup>9</sup> Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. *Official Journal of the European Union*. 2010;348:1-16; Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

<sup>10</sup> FDA. Guidance for Industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (February 2012); section VIII.

<sup>11</sup> Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings, Developing Systems to Support Pharmacovigilance of Biologic Products: Discussion Guide (Nov. 15, 2013) (Brookings Paper).

## Основные принципы

- Все лекарственные препараты могут вызвать нежелательные реакции (НР). Биотерапевтические лекарственные препараты обладают уникальными характеристиками, обусловленными их биологической природой и сложной структурой, что требует индивидуального отслеживания нежелательных реакций. Некоторые случаи могут быть настолько редкими, что их невозможно выявить на этапе предрегистрационных клинических исследований, впоследствии они могут приводить к развитию нежелательных реакций или даже к снижению эффективности лекарственного препарата.



## Важность прослеживаемости биотерапевтических препаратов

Как было отмечено в предыдущем разделе, возможность точной идентификации конкретного биотерапевтического препарата и его номера серии является основой надлежащей системы ФН. Из-за своей сложности биотерапевтические лекарственные препараты могут вызывать нежелательные иммунные реакции, которые различны по диапазону и возможным осложнениям, кроме того, иногда их сложно своевременно идентифицировать. Сложный процесс производства биотерапевтических препаратов во многом определяет свойства конечного продукта, и постоянство данного процесса должно находиться под строгим контролем. Изменения в процессе производства, случайные или преднамеренные, потенциально могут приводить к развитию нежелательных реакций, которые возникают иногда по истечении многих месяцев после начала лечения. Поэтому для биотерапевтических лекарственных препаратов, по сравнению с традиционными препаратами, полученными путем химического синтеза, особенно важно пострегистрационное наблюдение на уровне конкретного лекарственного препарата. Полная прослеживаемость необходима не только для того, чтобы точно определить биотерапевтический препарат и номер серии, к которому относится конкретное сообщение о нежелательной реакции, но и для подтверждения того, что это действительно именно тот лекарственный препарат, который был изначально выписан пациенту (см. рисунок 1).



Рисунок 1: Полная прослеживаемость на протяжении всей цепочки назначения-отпуск-сообщение о нежелательных реакциях

С целью достижения полной прослеживаемости биотерапевтических препаратов необходимы их четкая идентификация и учет. Основным методом идентификации является использование различимого названия препарата, уникального и единообразного во всем мире для каждого биотерапевтического лекарственного препарата. Номер серии также является важным идентификатором для обеспечения прослеживаемости лекарственного препарата и является особенно необходимым для выявления нежелательных реакций, ассоциированных с конкретной серией лекарственного препарата конкретного держателя регистрационного удостоверения. Однако недавние исследования в отдельных регионах показали, что номер серии не так часто упоминается в сообщениях о нежелательных реакциях.<sup>12</sup> Поэтому дополнительные средства идентификации и регистрации необходимы на всех этапах обращения лекарственного препарата: назначение препарата, отпуск, учет, отчет о нежелательных реакциях и анализ сигнала, благодаря которым отчет о нежелательной реакции, полученный в рамках любой юрисдикции, позволит установить связь данной реакции с конкретным лекарственным препаратом, назначенным пациенту.

<sup>12</sup> Vermeer, N., et al. (2013). Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases. *Drug Safety* 36(8): 617-625.

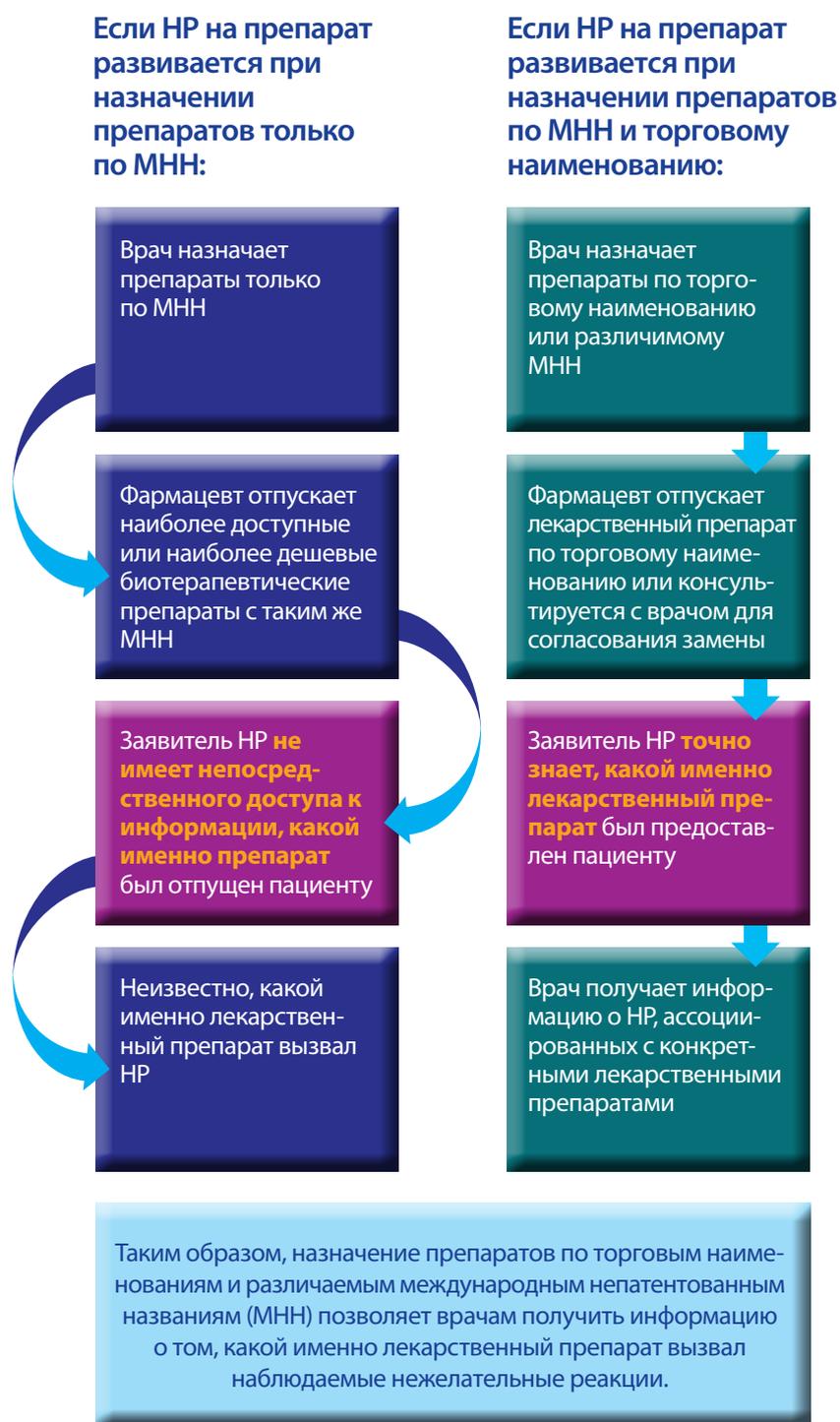


Рисунок 2. Различимые наименования - гарантия прослеживаемости препарата

Проблемы с прослеживаемостью препарата могут быть обусловлены рядом причин. Пример показан на рисунке 2. Он иллюстрирует ситуацию, когда лекарственные препараты имеют одинаковые непатентованные наименования – в этом случае врач и фармацевт не фиксируют уникальное название препарата, который был назначен и отпущен пациенту. Соответственно, заявитель НР, которым может быть врач или пациент, должен выяснить, какой именно препарат вызвал данную реакцию, чтобы предоставить информацию о случае держателю регистрационного удостоверения или регуляторным органам.

## Основные принципы

- Все биотерапевтические лекарственные препараты, включая биоподобные, должны иметь различные уникальные наименования, которые четко отличают их от других биотерапевтических препаратов. Это обеспечит возможность четкой идентификации, безопасное назначение и отпуск пациенту, а также позволит точно учитывать и анализировать данные о нежелательных реакциях (т.е. обеспечить прослеживаемость).
- Очень важно, чтобы специалисты здравоохранения были проинформированы о необходимости использовать различные наименования при назначении и отпуске. Это позволит гарантировать, что каждая выявленная нежелательная реакция будет ассоциирована с соответствующим биотерапевтическим лекарственным препаратом и конкретным номером серии.



## Сбор сообщений о нежелательных реакциях и выявление сигнала

Вторым важным элементом ФН является возможность установления причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и возможными исходами НР<sup>13</sup>. Это осуществляется с помощью процесса выявления сигнала. Как отмечалось выше, система фармаконадзора – это важный инструмент уполномоченных органов здравоохранения для постоянной оценки соотношения польза/риск на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. Весь цикл разработки и последующая процедура регистрации лекарственного препарата направлены на то, чтобы гарантировать эффективность и безопасность лекарственных препаратов. В то же время, важно как можно быстрее обеспечить доступность пациентам лекарственных препаратов. Необходимо разумное соотношение между количеством и типом данных (например, данные о выживаемости, фармакодинамическая конечная точка), которые должны быть предоставлены на момент регистрации, и данных, получаемых после регистрации (например, максимальное количество пациентов, получивших препарат). По мере усложнения строения препаратов это равновесие становится особенно важным, поскольку приходит осознание того факта, что клинические исследования в процессе разработки лекарственного препарата не могут гарантировать абсолютной уверенности в безопасности препарата. Таким образом, национальные регуляторные агентства (регуляторные органы) и фармацевтическая промышленность находятся в постоянном поиске риск-ориентированных подходов, позволяющих обеспечить наиболее ранний доступ к лекарственным препаратам и, вместе с тем, гарантировать адекватную эффективность и безопасность этих препаратов. Подобные подходы основываются на дополнительной информации, получаемой уже после регистрации препарата, с целью прояснения вопросов, которые оставались неясными на момент регистрации препарата и для подтверждения соотношения польза/риск уже по результатам применения в реальной клинической практике.

В силу многообразия и низкой частоты отдельных ожидаемых нежелательных реакций на биотерапевтические лекарственные препараты, системы ФН должны быть чувствительны к выявлению изменений в частоте НР, их природе и тяжести, а также быть в состоянии корректно соотнести эти сигналы с конкретным лекарственным препаратом. В настоящее время существуют различные методы фармаконадзора, при этом наиболее широко во всем мире используется метод сбора спонтанных сообщений о НР. Другие, более сложные методы, такие как медицинские регистры или ретроспективный анализ существующих баз данных, также могут использоваться с учетом специфики определенных продуктов (классов) или случаев. В отношении множества лекарственных препаратов биологического происхождения, особенно предназначенных для лечения серьезных заболеваний, используют регистры для подробного изучения относительно задействованной популяции пациентов.

Наиболее широко используемые методы ФН базируются на спонтанной отчетности о возможных НР и многие важные сигналы по безопасности были получены именно этим путем. К недостаткам метода сбора спонтанных сообщений относятся низкий уровень сообщаемости, неполнота предоставляемой информации и высокая зависимость от известных или неизвестных внешних факторов.<sup>14</sup> Кроме того, обилие спонтанных сообщений усложняет анализ и медицинскую оценку конкретного случая, поэтому все большую актуальность приобретает разработка сложных и специфических инструментов для выявления

<sup>13</sup> Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings, Developing Systems to Support Pharmacovigilance of Biologic Products: Discussion Guide (Nov. 15, 2013) (Brookings Paper).

<sup>14</sup> The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1).



закономерностей в полученных данных (например, диспропорциональный анализ).<sup>15,16</sup> Для облегчения анализа этих данных спонтанные сообщения о НР консолидируются в обобщенные базы данных, но и при их использовании есть ограничения, такие как различия в ведении отчетности в отдельных странах, существенная разница во времени между развитием реакции и внесением информации в базу данных.

### Примеры баз данных

ВОЗ Международная Программа Мониторинга лекарственных препаратов (Vigibase) <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>

US FDA Система отчетов о нежелательных реакциях для лекарственных препаратов (FAERS) <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

База данных фармаконадзора в ЕС (Eudravigilance) <https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>

*Регистр* – это организованная система, в рамках которой используется метод наблюдения для сбора однородных данных в определенной популяции с конкретным заболеванием, условием или воздействием.<sup>17</sup> В идеале регистр должен включать контрольную группу и не всегда предполагает назначение пациентам определенного препарата. Необходимо отметить, что на практике спонтанно предоставленные данные могут быть неточными и неполными. Кроме того, участие в регистре является добровольным и имеется большой диапазон получаемых данных в зависимости от принятых практик и правил. Регистры не существуют сами по себе – они формируются из реальной среды и используются как источник информации, на основе которой могут быть проведены эпидемиологические исследования в соответствии с правилами надлежащей фармакоэпидемиологии. Нежелательные реакции, собранные в регистре, обрабатываются так же, как и спонтанные сообщения и вносятся в базы данных, описанные выше.

Независимо от источников происхождения данных, формирование сигналов определяется количеством НР, полученных на протяжении определенного периода времени в отношении конкретного действующего вещества или лекарственного препарата. Превышение количества сообщений по отношению к ожидаемому для данного препарата считается сигналом и требует дальнейшего изучения и оценки. “Ожидаемые” показатели отчетности могут быть связаны с другими действующими веществами/лекарственными препаратами. Принципы таких вычислений показаны на *Рисунке 3*. Чем больше база данных, тем более репрезентативными будут “ожидаемые” показатели отчетности. Также необходимо отметить, что ошибочная классификация одной или нескольких НР может привести к существенному искажению результатов, что, в свою очередь, приводит к ошибке в распознавании сигнала, особенно для редких НР.

<sup>15</sup> Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:157-66.

<sup>16</sup> The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology* (Revision 1).

<sup>17</sup> Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module V, EMA/838713/2001.

## Основные принципы

- Системы отчетности ФН должны быть просты в использовании, чтобы обеспечить возможность предоставлять сообщения о нежелательной реакции для всех участников процесса, включая пациентов и специалистов здравоохранения; также они должны быть хорошо структурированы для осуществления эффективного анализа данных о нежелательных реакциях на биотерапевтические лекарственные препараты.
- Органы здравоохранения, регуляторные органы, исследователи и фармацевтические компании должны иметь возможность провести анализ как на уровне класса лекарственных препаратов (например, эритропоэтины), так и на уровне отдельного препарата (например, по конкретному производителю или держателю РУ) для каждого биотерапевтического лекарственного препарата.



Источник: MSD.

Рисунок 3: Путь сообщений о нежелательных реакциях на лекарственный препарат от заявителя до конечной базы данных

Раннее выявление, последующая незамедлительная оценка и подтверждение сигнала важны, особенно при возникновении непредвиденных нежелательных реакций (ННР) на определенный лекарственный препарат. Это позволяет осуществить быстрые и точечные ответные действия; например: минимизация риска за счет изменения инструкции по медицинскому применению, взаимодействие со специалистами здравоохранения (СЗ), временное приостановление обращения лекарственного препарата. Чем больше времени занимает процесс распознавания сигнала, тем больше пациентов будут подвержены риску НР. При поиске сигнала ограниченность данных играет определяющую роль для оценки обоснованности сигнала, поэтому система обнаружения сигнала должна проводиться с применением признанных, надежных методик и междисциплинарного подхода, включая статистический анализ соответствующий обрабатываемому объему данных. Подтверждение причинно-следственной связи всегда будет требовать поиска дополнительных доказательств.



## План управления рисками и меры по их минимизации в системе фармаконадзора

На момент регистрации лекарственного препарата информация по безопасности лекарственного средства является неполной в сравнении с тем объемом информации, который может быть накоплен в процессе применения лекарственного препарата в клинической практике. Данные, собранные для целей регистрации, могут частично содержать известные или потенциальные риски безопасности для пациентов, основанные на результатах доклинических и/или клинических исследований. При этом не исключено, что имеется недостаток информации в виде “критических пробелов в знаниях по конкретным проблемам безопасности для определенных групп населения, которые используют лекарственный препарат”.<sup>18</sup>

Компания, ответственная за биотерапевтический препарат, разрабатывает и согласовывает план по безопасности, известный как план управления рисками (ПУР) с уполномоченным регуляторным органом. ПУР должен содержать все известные и потенциальные риски, перечень данных, подлежащих последующему сбору и анализу с целью оценки безопасности конкретного лекарственного препарата.

Европейское Агентство по лекарственным средствам (EMA) обозначило предназначение ПУР как ряд мероприятий по ФН, которые:

- Направлены на уточнение профиля безопасности лекарственного средства;
- Планируются заранее для оценки известных рисков и выявления новых рисков, а также для расширения знаний о профиле безопасности препарата;
- Планируются и осуществляются с целью минимизации и смягчения известных рисков и оценки эффективности предпринимаемых усилий по безопасности.<sup>19</sup>

Во многих странах ПУР – обязательное условие для получения регистрационного удостоверения с условием последующего обновления на протяжении всего жизненного цикла препарата по результатам мероприятий по ФН и собранных данных о безопасности.

<sup>18</sup> Annex IV, ICH-E2C(R2) Guideline.

<sup>19</sup> Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module V, EMA/838713/2001.

## Основные принципы

• Международная Федерация Фармацевтических Производителей и Ассоциаций (IFPMA) поддерживает проактивный подход в управлении потенциальными рисками в целях смягчения негативных последствий для пациентов. Результативность плана управления рисками определяется возможностью идентификации лекарственных препаратов, прозрачной и понятной системой назначения и выписывания, а также взаимопониманием между специалистами здравоохранения, пациентами и персоналом по уходу.

ПУР и меры по минимизации рисков применяются ко всем лекарственным препаратам, но в отношении биотерапевтических и биоподобных препаратов имеют особое значение, поскольку профиль безопасности для этих лекарственных препаратов чувствителен к малейшим изменениям в процессе производства, и выявляемые уже после регистрации проблемы, возникающие в ходе лечения, часто связаны с влиянием на иммунную систему.<sup>20</sup> Меры по минимизации рисков могут содержать образовательные материалы и программы, в том числе и регистры.

Необходимо прилагать значительные усилия, чтобы не только вовлекать специалистов здравоохранения, пациентов и персонал, ухаживающий за пациентами, но и объяснять их ключевую роль в управлении рисками, для чего это нужно и как те или иные риски по безопасности следует рассматривать с точки зрения лечебной тактики.<sup>21</sup>



Чтобы стимулировать пациентов и специалистов здравоохранения сообщать о любых НР на лекарственный препарат в национальные системы сбора сообщений и тем самым поддерживать глобальную систему идентификации сигналов и их анализа, некоторые страны и регионы ввели специальные требования к мониторингу безопасности для недавно одобренных действующих веществ и для всех биотерапевтических лекарственных препаратов, включая биоподобные.<sup>22</sup>

Успех реализации ПУР зависит от возможности быстро определять и решать потенциальные проблемы, а это в свою очередь сильно зависит от возможности идентифицировать лекарственный препарат, четкой и понятной системы его назначения и выписывания рецептов. Эта необходимость должна быть разъяснена специалистам здравоохранения, пациентам и персоналу по уходу.

<sup>20</sup> Giezen, T. J., et al. (2008). "Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union." *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 300(16): 1887-1896.

<sup>21</sup> Edwards IR, Lindquist M. Understanding and Communicating Key Concepts in Risk Management: What do we mean by Benefit and Risk? *Drug Safety*, 2009, 32(6):449-452.

<sup>22</sup> Например, Европейский Союз теперь требует наличия специального символа для недавно одобренных действующих веществ и биологических лекарственных препаратов, включая биосимиляры, зарегистрированные после 1 января 2011 года. Для получения более подробной информации, пожалуйста, обратитесь в European Commission, April 19, 2013 [online]. [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-13-199\\_en.htm?locale=en](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-199_en.htm?locale=en)

## 5 Роли и обязанности участников системы фармаконадзора

Ввиду различий в организации системы общественного здравоохранения не все страны полагают необходимым оборудованием, экспертизой и ресурсами для эффективного ФН.<sup>23</sup> В ряде стран первичная медицинская помощь в сельских районах может оказываться обученными специалистами, не имеющими профессиональной медицинской подготовки и достаточного понимания значения нежелательных реакций. Ограниченность ресурсов может привести к появлению неполноценных систем медицинского контроля, в том числе и из-за недостатка лабораторного оборудования, позволяющего правильно и своевременно диагностировать возникающие нежелательные реакции на лекарственные препараты. В ряде стран проводятся Программы Общественного Здоровья (ПОЗ) или Программы Поддержки Пациентов (ППП), в рамках которых осуществляется назначение препаратов пациентам как под государственным контролем в рамках одной страны, так и под эгидой международных организаций, таких как ВОЗ или ЮНИСЕФ. В подобных программах пациенты редко имеют возможность напрямую связаться с врачом, основные усилия организаторов направлены на координацию программы.

В случаях, когда мероприятия в рамках ФН и ПОЗ реализуются одновременно и независимо друг от друга, это может привести к дублированию усилий, недостаточной согласованности в терминологии, процессе сбора данных и установления причинно-следственной связи. В зависимости от страны, национальные центры по ФН могут быть как централизованными, так и децентрализованными, и поэтому функционировать как отдельные подразделения (на уровне района, области или страны). Однако какой бы ни была структура, важно обеспечить хорошую координацию и интеграцию деятельности по ФН между различными вертикальными структурами и надлежащую адекватную экспертизу как на уровне страны, так и региона.

Для эффективной работы системы ФН необходимо наличие общепринятых стандартов и руководств и возможность обмена информацией о НР на локальном, региональном и глобальном уровнях. Этот обмен может быть существенно облегчен стандартизацией минимальных критериев для отчета о нежелательных реакциях, ведущую роль в этом вопросе играет Программа ВОЗ Международного Мониторинга Лекарственных Препаратов в Центре Мониторинга в г. Уппсала. На сегодняшний момент целью является дальнейшее развитие этой программы и разработка необходимых руководств и рекомендаций в отношении биотерапевтических лекарственных препаратов.

Даже хорошо организованная система ФН не имеет смысла без вовлеченности всех участников процесса (регуляторных органов, держателей регистрационных удостоверений, специалистов здравоохранения, пациентов, персонала по уходу за ними и широкой общественности) (см. Рисунок 4) в процесс сбора информации о лекарственных препаратах и их возможном влиянии на безопасность. Ответственность каждого участника в процессе управления рисками описана ниже, с учетом особого внимания, необходимого в отношении биотерапевтических препаратов.



Рисунок 4: Основные участники процесса фармаконадзора

<sup>23</sup> ВОЗ. Безопасность лекарственных препаратов в Программах Общественного Здоровья: Фармаконадзор как основной инструмент

## Держатели регистрационных удостоверений

Держатели регистрационных удостоверений (РУ) несут ответственность за выполнение процедур ФН и принятие необходимых мер по безопасности в отношении лекарственного препарата. Во многих юрисдикциях такая ответственность закреплена законодательно. В отношении биотерапевтических препаратов держатели РУ должны обеспечить поддержку исследований по клинической иммунологии и аналитическую поддержку специалистов здравоохранения и пациентов, чтобы помочь им выявлять нежелательные реакции на лекарственные препараты и координировать дальнейшие действия.

### Держатели регистрационных удостоверений

Держатели РУ, обычно в лице уполномоченного по фармаконадзору, несут ответственность за:

- Непрерывный мониторинг данных по фармаконадзору и научную оценку всей информации о рисках, ассоциированных с применением лекарственного препарата.
- Предоставление точных и достоверных данных о выявленных нежелательных реакциях на лекарственный препарат уполномоченным органам.
- Эффективное сотрудничество с уполномоченными органами для получения любой информации, которая может повлиять на соотношение польза/риск.
- Обновление информации о препарате (в том числе в инструкциях по медицинскому применению) с учетом всех научных знаний и предоставление актуальной информации по безопасности специалистам здравоохранения и пациентам.



## Регуляторные органы

Регуляторные органы играют двойную роль в деятельности по ФН. С одной стороны, они контролируют заявителей и держателей РУ на соответствие требованиям к системе ФН, с другой – обеспечивают работу национальной системы по ФН на территории их ответственности (например, содействуют сообщениям о НР на лекарственный препарат, создают базы данных, необходимые для анализа). Они также проводят анализ данных по безопасности, полученных в ходе когортных исследований, различных программ и инициатив, являющихся основой программ здравоохранения, проводимых при содействии ВОЗ и других негосударственных и благотворительных организаций.<sup>24</sup>

Регуляторные органы должны оказывать содействие специалистам здравоохранения и пациентам в выявлении и сообщении информации о нежелательных реакциях в отношении биотерапевтических препаратов, при этом уделяя особое внимание разъяснению важности специфических идентификаторов продукта, включая номер серии.

В отношении изменений в процессе производства биотерапевтических препаратов, регуляторные органы должны рассматривать их с точки зрения влияния на эффективность и безопасность лечения и необходимости тщательного контроля последствий, поскольку замена одного биотерапевтического препарата на другой в ходе лечения требует тщательного учета индивидуальных особенностей пациента, а регуляторные органы и организации здравоохранения должны содействовать

специалистам здравоохранения, чтобы они тщательно учитывали и документировали замену препарата для обеспечения четкой отслеживаемости. Более того, руководство по замещению лекарственных препаратов, включая замену референтного лекарственного препарата на биоподобный, должны гарантировать невозможность замены при отсутствии доказательств того, что она не повлияет на безопасность пациента или эффективность лечения. Самый эффективный способ обеспечить специалистов здравоохранения важной информацией – это включить ее в руководства и инструкции по медицинскому применению биотерапевтического лекарственного препарата. В целом, общепринятые методы коммуникации и разработанные шаблоны могут способствовать более эффективному учету НР, а также проактивной оценке рисков применения лекарственных препаратов.

### Регуляторные органы

Регуляторные органы инспектируют системы ФН, держателей РУ на предмет наличия всех необходимых инструментов для выполнения требований, предъявляемых к системе ФН и выявлению несоответствия требованиям и устранению этих несоответствий.

<sup>24</sup>Для получения более подробной информации о когортных исследованиях и примеров, пожалуйста, следуйте по ссылке: [http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/4\\_pharmacovigilance\\_cem.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/4_pharmacovigilance_cem.pdf)

## Специалисты здравоохранения

Системы спонтанных сообщений – наиболее распространенный механизм, с помощью которого происходит сбор данных по безопасности, и эти системы в основном рассчитаны на непосредственное участие всех заинтересованных сторон, вовлеченных в процесс назначения, отпуска и применения лекарственного препарата пациентом. Среди них – врачи, фармацевты и другие работники здравоохранения. Их роль заключается в том, чтобы удостовериться, что пациент достаточно проинформирован и мотивирован для сообщения о любых возможных неблагоприятных последствиях. Они также играют ключевую роль в обеспечении прослеживаемости назначенного лекарственного препарата, гарантируя, что вся необходимая информация о назначении того или иного препарата и его применении включены в медицинскую карту пациента, которая должна быть доступна для проверки в случае сообщения о нежелательных реакциях.

Для биотерапевтических лекарственных препаратов эти роли и обязанности остаются теми же самыми, но в отношении этой группы препаратов крайне важны дальнейшее обучение и вовлеченность всех участников процесса выявления и идентификации нежелательных реакций.

## Пациенты и персонал по уходу

Пациенты, прежде всего, несут ответственность за соблюдение схемы лечения и выполнение рекомендаций по медицинскому применению, понимание наличия основных рисков. Хотя основную роль в репортировании нежелательных реакций в уполномоченные регуляторные органы играют сами производители и специалисты здравоохранения, системы ФН должны быть открыты для прямого приема информации, как от пациентов, так и от других представителей. Надлежащее понимание пациентами преимуществ и рисков лечения, связанных с лекарственным препаратом, может оказать положительное влияние на сбор сообщений о нежелательных реакциях и выполнение соответствующих мероприятий по минимизации рисков (см. Таблица 1).

## Основные принципы

- Если клинические эффекты препаратов схожи, специалист здравоохранения должен быть информирован о необходимости использования различных наименований при назначении биотерапевтических лекарственных препаратов. Подобная практика поможет врачу сделать выбор надлежащей терапии для пациента и обеспечит ясность в вопросе, какой именно препарат был назначен.
- Неясность при назначении препарата может привести к автоматической замене препарата и неточности в определении нежелательных реакций на препарат, в результате чего врач не будет точно знать, какой именно лекарственный препарат получил пациент.
- В настоящее время нет научных оснований полагать, что сбор данных по фармаконадзору в отношении биоподобного препарата должен отличаться большей или меньшей строгостью при сравнении с оригинальным лекарственным препаратом. Гарантия того, что все биотехнологические производства придерживаются международных стандартов по производству и ФН (ВОЗ, Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения, Международный Совет научных медицинских организаций) обеспечит безопасность пациенту и поддержание качества существующих практик ФН.
- Каждый держатель РУ биологического препарата должен иметь надежную систему ФН, чтобы обеспечить надлежащий мониторинг безопасности своей продукции.<sup>26</sup>

### Данные о наличии номеров серий предполагаемых биологических лекарственных препаратов, классифицированные по типу заявителя

Тип заявителя	FAERS (n=487,065)		EV (n=356,293)	
	Общее число лекарственных препаратов <sup>a</sup>	Лекарственные препараты с известным номером серии [n%]	Общее число лекарственных препаратов	Лекарственные препараты с известным номером серии [n%]
Врач	112,770	15,026 (13.3)	94,928	6,667 (7.0)
Фармацевт	12,971	2,984 (23.0)	9,999	1,896 (19.0)
Другой специалист здравоохранения	64,235	9,087 (14.1)	46,765	5,366 (11.5)
Потребитель	198,282	76,006 (36.3)	117,411	47,800 (40.7)
Юрист	1,489	10 (0.7)	1,242	5 (0.4)

<sup>a</sup> Для общего количества 97 318 биологических лекарственных препаратов, зарегистрированных в FAERS и 85 948 в EV, тип заявителя не уникален, либо недоступен. EV Eudra Vigilance, FAERS FDA Система сообщений о нежелательных реакциях (FDA Adverse Event Reporting System)

Таблица 1. Данные о наличии номеров серии предполагаемых биологических лекарственных препаратов, классифицированные по типу заявителя<sup>25</sup>

<sup>25</sup> Vermeer, N., et al. (2013). "Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases". Drug Safety 36(8): 617-625.

<sup>26</sup> WHO <http://www.who.int/biologicals/en/>; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use <http://www.ich.org/>; Council for International Organizations of Medical Sciences <http://www.cioms.ch/>



## Глобальное обнаружение сигналов

Международные фармацевтические компании нацелены на развитие и обеспечение доступа пациентов всего мира к лекарственным препаратам. Это означает, что сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные препараты могут поступать из разных стран мира. Кроме того, эти сообщения предоставляются специалистами здравоохранения, регуляторными органами, пациентами и всеми, кому может стать известно о негативном влиянии определенного лекарственного препарата. Чтобы правильно и своевременно предоставить и проанализировать такое разнообразие данных, фармацевтические компании создали глобальные системы ФН. Схема пути следования сообщения о нежелательном явлении на лекарственный препарат от заявителя до базы данных показана на Рисунке 3. Были определены минимальные критерии для информации, которая должна быть получена для каждого значимого случая. Недостаток любого из этих основных элементов означает, что такой случай является неполным. Обязанность держателя РУ – предпринять все усилия для сбора недостающей информации. Однако на практике успешность таких запросов о предоставлении дополнительной информации по случаю является низкой, кроме того, также приходится учитывать соображения конфиденциальности.



Как у держателя РУ, так и у регуляторного органа существует задача собрать достаточно информации, причем так, чтобы сообщения были достоверными, точными, и, насколько это возможно, не дублировали друг друга. Кроме того, большое количество сообщений о нежелательных реакциях, представленных в соответствующей базе данных, повышает возможности для обнаружения сигналов безопасности.<sup>27</sup> С этой точки зрения важно иметь возможность обмена информацией о нежелательных реакциях. Глобальные стандарты в отношении основных элементов сообщений облегчают использование глобальных баз данных как для сопоставления и поиска данных, так и для проверки предположений. Такие стандарты, в особенности в отношении 4 основных элементов сообщения, могут также способствовать ликвидации повторных сообщений, основанной на возможности идентифицировать сообщившего и пациента, и помогают избежать неверной классификации (например, благодаря неверному названию предполагаемого лекарственного препарата, когда указанное в сообщении название препарата не дает возможности установить конкретный продукт). В целом, следование глобальным процессам и использование определенных стандартов повышает качество данных.

<sup>27</sup> Hammon IW, Gibbs TG, Seifert HA, Rich DS. Database Size and Power to Detect Safety Signals in Pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf 2007;6:713-21.

## Заключение

Биотерапевтические лекарственные препараты, включая биоподобные, несут огромную пользу пациентам по всему миру. Новые биотерапевтические препараты и биосимиляры и в дальнейшем будут приносить несомненную пользу для пациентов и системы здравоохранения в целом. Однако в связи со сложностью структуры биотерапевтических препаратов и уникальностью методов производства крайне важно наличие надежной системы ФН для гарантии того, что центром нашего внимания по-прежнему является безопасность пациента.

Эффективный ФН в отношении биотерапевтических лекарственных препаратов, особенно в условиях глобального применения биотерапевтических препаратов, произведенных на разных производственных площадках, требует обеспечения прослеживаемости на уровне препарата. Отчасти это может быть обеспечено идентификацией по МНН. Однако в большинстве случаев прослеживаемость зависит от эффективности системы ФН и процедуры сбора сообщений по безопасности с обязательным вовлечением не только регуляторных органов и производителей лекарственных препаратов, но и специалистов здравоохранения, пациентов и широкой общественности. Фармаконадзор в отдельных странах определяется особенностями системы здравоохранения в данной стране. Тем не менее, работа по ФН - это глобальная задача и требует общих усилий, и мы поддерживаем усилия ВОЗ, направленные на помощь странам в дальнейшем развитии их систем ФН и практик для внедрения общих стандартов, способствуем развитию международной системы сбора и анализа данных по безопасности на благо всех пациентов.

### Характеристики надежных систем ФН

- Простота в использовании (формы сообщений, процедуры подачи и сбора сообщений)
- Возможность предоставления сообщений пациентами и медицинскими работниками
- Хорошо структурированная система для проведения анализа данных
- Стандартизированные процедуры и терминология (например, перечень репортируемых событий, процедура репортирования)
- Возможность проведения анализа на уровне класса препарата (например, эритропоэтин), а также на уровне конкретного препарата (по производителю или держателю регистрационного удостоверения)
- Процедуры для анализа больших объемов информации
- Надлежащие коммуникации
- Обучение

### Совместная работа является ключевым фактором успеха

Максимальное вовлечение и поддержка надлежащих практик ФН необходимы для расширения возможностей всех участников процесса, чтобы обеспечить эффективный сбор сообщений по безопасности на глобальном уровне. Надлежащие практики существуют во многих странах, но большинство учреждений, пациентов, специалистов здравоохранения и других участников не всегда понимают важность своего участия или не чувствуют уверенности в том, что если они поднимут вопросы безопасности препаратов, то это будет правильно воспринято регуляторными органами. ЕМА осознает важность этих мер и в ближайшее время будет опубликован Модуль (XI) Надлежащей практики фармаконадзора, посвященный участию общественности в ФН. Эта тенденция должна стать глобальной, если мы хотим обеспечить эффективную систему ФН. Это имеет критическое значение для распространения информации по безопасности, предоставленной всеми заинтересованными участниками – надежными партнерами по фармаконадзору.

## Глоссарий

### Нежелательная реакция на лекарственный препарат (НР):

Неблагоприятная и непреднамеренная реакция, которая возникает в ответ на использование препарата у человека в целях профилактики, диагностики или лечения заболеваний, или для изменения физиологической функции. (ВОЗ, 1972).

НР, в отличие от нежелательного явления, характеризуется возможным наличием причинно-следственной связи между лекарственным препаратом и случившимся нежелательным явлением, т.е. при сообщении о явлении или при выявлении его специалистом здравоохранения подразумевается его взаимосвязь с лечением.<sup>28</sup>

**Нежелательное явление (НЯ):** любое неблагоприятное медицинское проявление, которое может возникнуть во время лечения лекарственным препаратом, но которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с этим лечением.<sup>29</sup>

**Биотерапевтические лекарственные средства:** лекарственные средства, активные ингредиенты которых являются белками (такие как гормоны роста, инсулин, антитела) или получены из белков и других субстанций, производимых живыми организмами (такими как клетки, вирусы и бактерии). Они являются более крупными и более сложными, чем лекарственные средства, полученные химическим синтезом, и их характеристики и свойства, как правило, зависят от конкретного процесса производства.<sup>30</sup>

**Фармацевтическая субстанция:** действующее вещество, которое обеспечивает фармакологическую активность или другое прямое действие при диагностике, лечении, облегчении симптомов или профилактике болезни или для воздействия на структуру или функцию организма. Фармацевтическая субстанция не включает промежуточные продукты, используемые во время синтеза таких ингредиентов (21 CFR 314.3(b)). Определение фармацевтической субстанции может также использоваться применительно к физической смеси двух или более фармацевтических субстанций, используемых для получения фиксированной комбинации лекарственных препаратов.<sup>31</sup>

**Диспропорциональный анализ:** скрининг базы данных индивидуальных спонтанных сообщений по безопасности для учета показателей, которые оказались выше, чем ожидалось. Для пар «лекарственный препарат-нежелательная реакция» показателями диспропорциональности являются: пропорциональный коэффициент отчетности, коэффициент отклонения отчетности, информационный компонент и эмпирический геометрический показатель Байеса. Также существуют показатели диспропорциональности для триплетов «лекарственный препарат-лекарственный препарат-нежелательная реакция», такие как Омега (Ω).<sup>32</sup>

**Эпидемиология:** наука, которая занимается изучением факторов, определяющих частоту и распространение заболеваний, травм и других событий, связанных со здоровьем, и их причины в определенной человеческой популяции в целях разработки программ по предотвращению и контролю их развития и распространения.<sup>33</sup>

<sup>28</sup> The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center, September 29, 2014 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>29</sup> Там же.

<sup>30</sup> WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

<sup>31</sup> FDA (2010) Guidance for Industry - Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. US Food and Drug Administration, December 12, 2014 [online]. <http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm052498.pdf>

<sup>32</sup> The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center, January 5, 2015 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>33</sup> Там же.

<sup>34</sup> WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

<sup>35</sup> WHO (2004) The Health Academy Avoiding Tuberculosis – Self Study Program on Tuberculosis. World Health Organization, January 16, 2015 [online]. [http://www.who.int/healthacademy/WHO\\_TB.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthacademy/WHO_TB.pdf?ua=1)

**Иммуногенность:** способность субстанций запускать нежелательный или непредвиденный иммунный ответ или реакцию.<sup>34</sup>

**Иммунная система:** система, которая защищает организм от различных субстанций и патогенов, включая вирусы и бактерии.<sup>35</sup>

### Держатель регистрационного удостоверения (Держатель РУ):

юридическое или физическое лицо, на чье имя было выдано регистрационное удостоверение (РУ). Они несут ответственность за все аспекты обращения зарегистрированного лекарственного препарата, включая качество и соответствие условиям регистрации. Держатель РУ в своей работе руководствуется законодательством государства, которое выдало РУ, что обычно означает непосредственное присутствие в соответствующей стране.<sup>36</sup>

**Национально регуляторное агентство (НРА)** – государственный орган или учреждение, наделенное регуляторными или контрольно-надзорными полномочиями в сфере медицинской деятельности.<sup>37</sup>

**Оригинальный лекарственный препарат:** лекарственный препарат, который был зарегистрирован регуляторными органами на основе полного регистрационного досье; т.е. утвержденное(ые) показание(ия) к применению обоснованы полнотой данных по качеству, эффективности и безопасности.<sup>38</sup>

**Фармакодинамика:** раздел фармакологии, изучающий влияние лекарственного препарата на организм человека.<sup>39</sup>

**Фармакоэпидемиология:** исследование влияния использования лекарственных препаратов в больших популяциях.<sup>40</sup>

**Фармаконадзор (ФН):** наука и деятельность, связанные с определением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных эффектов или каких-либо проблем, связанных с лекарственными препаратами.<sup>41</sup>

**Сигнал:** информация о возможном наличии причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и лекарственным препаратом, взаимосвязь ранее неизвестная либо полностью не задокументированная. Обычно для генерации сигнала необходимо наличие более чем одного сообщения и определяется серьезностью события и качеством полученной информации. Публикация сообщения о сигнале, как правило, подразумевает необходимость каких-либо дополнительных расследований или действий.<sup>42</sup>

### Подобный биотерапевтический препарат или биосимиляр:

биотерапевтический препарат, который подобен по качеству, безопасности и эффективности уже зарегистрированному референтному (оригинальному) биотерапевтическому препарату. Примечание: ВОЗ отдает предпочтение термину SBP (Similar Biotherapeutic Product) – подобный биотерапевтический препарат.<sup>43</sup>

<sup>36</sup> WHO (1998) Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for Drug Regulatory Authorities - Regulatory Support Series No. 005. World Health Organization, February 23, 2015 [online]. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2273e/10.html>

<sup>37</sup> FDA (2015) Glossary of Terms. US Food and Drug Administration, January 5, 2015 [online]. <http://www.fda.gov/forpatients/clinicaltrials/ucm410359.htm>

<sup>38</sup> WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

<sup>39</sup> EMA (2010) EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency, January 6, 2015 [online]. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU\\_Clinical\\_Trials\\_Register\\_Glossary.pdf](https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf)

<sup>40</sup> The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. January 5, 2015 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>41</sup> WHO (2014) Essential Medicines and Health Products: Pharmacovigilance. World Health Organization, February 3, 2014 [online]. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)

<sup>42</sup> The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. September 29, 2014 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>43</sup> WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

## *О Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA):*

Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA) представляет объединение фармацевтических компаний и ассоциаций разных стран, деятельность которых основана на научных исследованиях и разработках. 2 миллиона представителей данной индустрии занимаются научными исследованиями, разработками и производством лекарственных средств и вакцин, улучшающих качество жизни пациентов по всему миру. Базируясь в Женеве, IFPMA взаимодействует с Организацией объединенных наций и использует знания и опыт индустрии в целях содействия мировому профессиональному сообществу в поиске решений, улучшающих глобальное здравоохранение.  
[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

## *Об Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM):*

Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM) была создана в 1994 году и представляет на территории Российской Федерации интересы ведущих международных фармацевтических компаний-производителей современных эффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов. Сегодня AIPM объединяет более 60 международных компаний, на долю которых приходится свыше 80% мирового фармацевтического производства и более 60% объема лекарственных средств, поставляемых на территорию Российской Федерации.  
[www.aipm.org](http://www.aipm.org)

### **Фотографии**

Crucell

Eisai

Lundbeck

Novartis

GlaxoSmithKline





# ***Pharmacovigilance***

***Good Pharmacovigilance  
Principles and Considerations for  
Biotherapeutic Medicines***

---

## Contents

<i>Section</i>	<i>Page</i>
Pharmacovigilance: Reasons for Reading On	1
<b>1</b> Pharmacovigilance and Biotherapeutic Medicine	2
<b>2</b> Importance of Traceability for Biotherapeutic Medicines	4
<b>3</b> Adverse Drug Reaction Collection and Signal Detection	6
<b>4</b> Risk Management Plans and Risk Minimization Elements in the Pharmacovigilance System	9
<b>5</b> Roles and Responsibilities of Stakeholders	11
<b>6</b> Global Signal Detection	14
Summary	15
Glossary	16

---

## *Pharmacovigilance: Reasons for Reading On*

Everyone should understand the value in reporting side effects of medicines. This is an important measure by which the safety of medicines for, and treatment of patients worldwide can be improved. Less is further known about how reporting actually happens, what may prevent reporting from happening effectively and what is done with the data once collected. Collectively, these activities are referred to as pharmacovigilance (PV), and we all have a role to play in delivering effective PV.

In order to anticipate, identify, record and report side effects, we first need to have a good understanding of the medicines themselves. Biotherapeutic medicines (or biotherapeutics) are complex and have unique characteristics; therefore they require appropriate PV monitoring. The purpose of this brochure is to help outline the challenges, explain how PV practices can address these challenges and describe the different roles we all have in contributing to effective monitoring for safe medicines use.





# Pharmacovigilance and Biotherapeutic Medicine

The World Health Organization (WHO) describes “pharmacovigilance” as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.”<sup>1</sup> PV systems are widely recognized as important tools in the regulatory process for medicines, for protecting public health and an integral component of patient healthcare. The WHO describes a national PV system “as an obligatory investment in the future public health of the territory.”<sup>2</sup>

It is impossible to completely characterize the safety profile of a new medicine through clinical investigations before the first marketing authorization is granted. PV is necessary as it allows health authorities to continue to assess benefit/risk throughout the life-cycle of a medicine and potentially detect rare and serious adverse drug reactions (ADRs) that were not detected before marketing authorization. PV can also identify new safety signals related to product quality and/or changes in use and prescription patterns. In order to do so it is important that a robust national PV system is established.

However, maintaining a robust PV system relies on consistent and accurate acquisition, integration and analysis of ADR data.<sup>3,4</sup> Without such a strong foundation important safety signals can get hidden, confounded or diluted. Moreover for any given medicine used across the globe, it is imperative that ADRs are collected, safety signals identified and analyzed in a comprehensive way, combining the output from multiple national PV systems. To that end, the WHO Program for International Drug Monitoring was set up in 1978 and is delivered by the Uppsala Monitoring Centre.<sup>5</sup>

To provide some context for what this means in practical terms, the European Commission has defined the following expectation for EU Member States to enact at the national level:

**European Commission Directive 2010/84/EU:**<sup>6</sup>

*(e) ensure, through the methods for collecting information and where necessary through the follow-up of suspected adverse reaction reports, that all appropriate measures are taken to identify clearly any biological medicinal product prescribed, dispensed, or sold in their territory which is the subject of a suspected adverse reaction report, with due regard to the name of the medicinal product, in accordance with Article 1(20), and the batch number;*

<sup>1</sup> WHO (2014) Essential Medicines and Health Products: Pharmacovigilance. World Health Organization, February 3, 2014 [online].

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)

<sup>2</sup> The Safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool, 2006.

<sup>3</sup> The WHO has created guidelines for pharmacovigilance systems that can be found through the following link:

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf)

<sup>4</sup> WHO has also endorsed a web-based toolkit, developed by pharmacovigilance experts, reviewed by the Uppsala Monitoring Centre and funded by the Global Fund, that can be found through the following link: <http://pvtoolkit.org/>

<sup>5</sup> “As of October 2013, 117 countries have joined the WHO Programme for International Drug Monitoring, and in addition 30 ‘associate members’ are awaiting full membership while compatibility between the national and international reporting formats is being established.” World Health Organization, February 3, 2014 [online].

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>

<sup>6</sup> The European Parliament and the Council of the European Union (2010) Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council. The European Parliament and the Council of the European Union, January 6, 2015 [online].

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf)



While this need for a strong foundation is common to all medicines, it is especially so for biotherapeutic medicines.<sup>7,8</sup> The specific characteristics of such complex products immunogenic potential require more emphasis on PV monitoring. Regulators in the European Union (EU) have put mechanisms in place to strengthen PV monitoring to ensure accurate attribution of ADRs and the medicinal product.<sup>9</sup> The United States Food and Drug Administration (US FDA) has made similar suggestions in their draft biosimilar guidance issued in February 2012.<sup>10</sup>

A recent discussion on PV for biotherapeutic medicines at the Brookings Institution in Washington D.C. summarized the imperative: “PV systems depend on the accurate identification of individual products and an ability to link exposure to possible adverse outcomes.”<sup>11</sup> This challenge becomes more difficult in a global environment with multiple sources of a given class of biotherapeutic medicine, including biosimilars and other biotherapeutics that have been authorized under different regulatory pathways. Product-level traceability is a core objective for PV systems for biotherapeutics medicines; the challenge is how to achieve this within countries and how to connect these systems globally so that safety signals are quickly and correctly identified and assessed.

<sup>7</sup> Giezen et al. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. *JAMA*, 2008; 300(16): 1887

<sup>8</sup> Giezen, T., et al. (2009). Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals. *Drug Safety* 32(10): 811-817.

<sup>9</sup> Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. *Official Journal of the European Union*. 2010;348:1-16; Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

<sup>10</sup> FDA. Guidance for Industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (February 2012); section VIII.

<sup>11</sup> Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings, Developing Systems to Support Pharmacovigilance of Biologic Products: Discussion Guide (Nov. 15, 2013) (Brookings Paper).

## Key Principles

- All medicines have the potential to cause ADRs. Biotherapeutic medicines have unique product characteristics, due to their biological nature and complex structure that require individual product ADR tracking. Certain events which may be too rare to be detectable during clinical trials prior to the marketing authorization can lead to ADRs or even decreased efficacy.

## 2 Importance of Traceability for Biotherapeutic Medicines

As highlighted in the previous section, accurate identification of an individual biotherapeutic medicine and manufactured batch is one of the pillars of a good PV system. Because of their complexity, biotherapeutics may cause unwanted immune responses, which differ in range and severity and sometimes are difficult to identify quickly. The complex production process of a biotherapeutic partly determines the characteristics of the end product, and this process is tightly controlled for consistency. When changes occur in the process, either intentionally or unintentionally, this has the potential for triggering ADRs, which can occur up to many months after initiation of treatment. Therefore, more than for conventional chemically-synthesized small molecule medicines, post-approval follow-up on an individual product level is essential. Full traceability requires not only that the ADR report can be allocated to one particular biotherapeutic medicine and given batch, but also that it is verifiable that this is indeed the same product that was originally dispensed to the patient (see *Figure 1*).

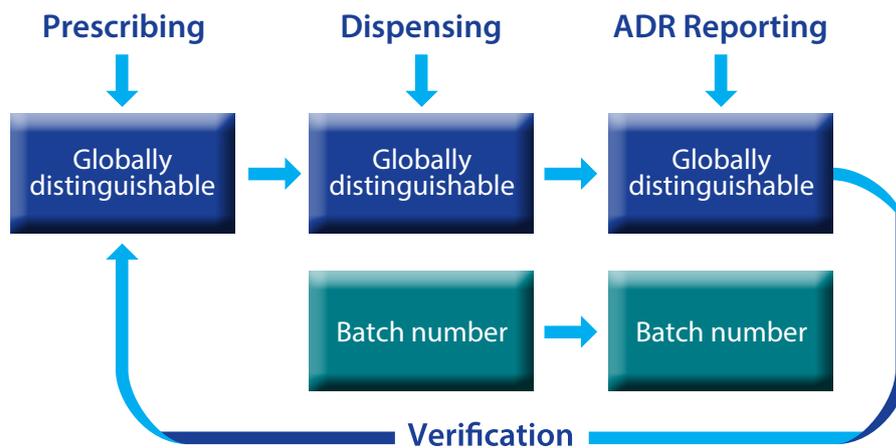
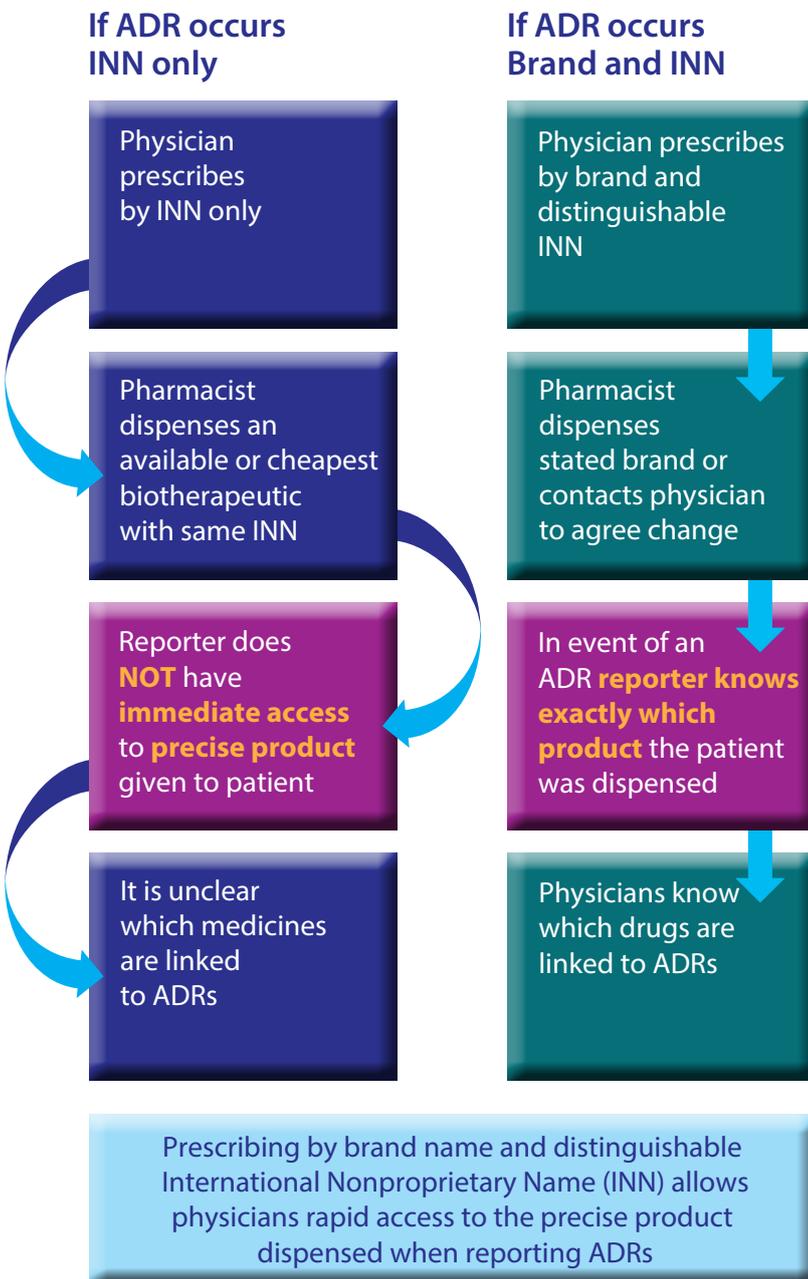


Figure 1: Full traceability throughout the prescribing, dispensing and ADR reporting chain

To achieve product-level traceability for biotherapeutics, clear identification and recording is needed. A fundamental measure for identification is the use of a distinguishable name, which is used consistently around the world and yet unique for each individual biotherapeutic medicine. Batch number is also an important identifier for traceability, and has proven particularly useful for identifying batch-related ADR to a product belonging to one Marketing Authorization Holder (MAH). However, recent experience in some regions demonstrates that batch numbers are not as frequently recorded in ADR reports.<sup>12</sup> Therefore, additional means of identification and recording are needed at all steps of use: through prescription, dispensation, record-keeping, ADR reporting and signal analysis to ensure that a link can be made between an ADR reported in any jurisdiction and the exact product dispensed to that patient.

<sup>12</sup> Vermeer, N., et al. (2013). Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases. *Drug Safety* 36(8): 617-625.



Source: Amgen

Figure 2: In a multisource environment, distinguishable names ensure traceability

Loss of traceability can occur for a number of reasons. An example is given in *Figure 2*. *Figure 2* describes the impact when a medicine is prescribed in an environment where separate products are marketed using the same non-proprietary name and the physicians and pharmacists do not record a distinguishable name for what is prescribed and dispensed. Subsequently a reporter, who could be the prescriber or patient, needs to associate a side effect with the drug dispensed and report to a company or national regulatory agency (NRA).

### Key Principles

- Each biotherapeutic medicine including biosimilars should be required to have a distinguishable name that clearly differentiates it from other biotherapeutic medicines. This will ensure clear identification, safe prescription and dispensing to patients, and enable accurate reporting and analysis of ADR data (i.e., improve traceability).
- It is very important that healthcare professionals are educated and encouraged to use the distinguishable name when prescribing and dispensing to ensure that any ADRs reported are assigned to the correct biotherapeutic medicine and batch number.



## ADR Collection and Signal Detection

A second important pillar of PV is the ability to link exposure to possible adverse outcomes.<sup>13</sup> This is done through a process called signal detection. As described previously, the ability to conduct PV is an important tool for health authorities to continuously assess the benefit/risk throughout the lifecycle of a medicine. Product development and subsequent authorization aims at making medicinal products available that have been demonstrated to be effective and safe. At the same time, however, it is important to ensure that medicines are made available as quickly as possible to patients that need them. There needs to be a good balance between the amount and type of data (e.g. survival data, pharmacodynamic endpoint) that need to be available prior to authorization and the data that can be generated after approval (e.g. higher number of patient exposure). With increasing complexity of the products involved, this balancing act becomes more important, recognizing that clinical studies during the development of a medicine will never be able to fully provide certainty. Thus, national regulatory agencies (or regulators) and industry are constantly looking for more risk-based approaches that allow earlier access while still ensuring adequate efficacy and safety. Such approaches rely on additional data being generated post-marketing authorization approval to inform on defined and acknowledged uncertainties remaining at the time of marketing approval and to confirm the benefit/risk profile in clinical practice.

Because of the variety and rarity of ADRs that can be anticipated for biotherapeutic medicines, PV systems need to be suitably sensitive to identify changes in ADRs with respect to incidence, type and severity and to be able to correctly link these signals to products. Several PV techniques are available, spontaneous reporting of ADRs being the most widely and globally used. Other, more complex methods such as medical registries or retrospective analyses of existing databases can be used in addition, to focus on a certain product (class) or on an event. Many products of biological origin, especially those intended for serious diseases, use registries to follow the patient population in more detail.

The most widely used method of PV relies on spontaneous reporting of suspected ADRs and many important safety signals have been picked up in this way. Drawbacks of spontaneous reporting include underreporting, incomplete information, and sensitivity to known or unknown external factors.<sup>14</sup> Furthermore, the vast number of spontaneous reports received makes case-by-case analysis and medical evaluation more and more challenging and specific tools have therefore been developed to

<sup>13</sup> Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings, Developing Systems to Support Pharmacovigilance of Biologic Products: Discussion Guide (Nov. 15, 2013) (Brookings Paper).

<sup>14</sup> The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1).



help identify patterns in the data (e.g. disproportionality analysis).<sup>15,16</sup> To facilitate aggregated analysis of the data, spontaneous ADR reports are collected in databases. However, these databases may have some limitations too (e.g. reporting practices of the countries that submit the data to the database may differ considerably or time difference between the occurrence of the event and the availability in the database).

### Example of Databases

WHO International Drug Monitoring Program Vigibase  
<http://www.umd-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>

US FDA ADR Reporting System for Pharmaceutical Products (FAERS)  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

Eudravigilance Database in the EU  
<https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>

A *registry* is an organized system that uses observational methods to collect uniform data on specified outcomes in a population defined by a particular disease, condition or exposure.<sup>17</sup> Ideally a registry will contain a control group and should not only include patients being prescribed a specific product. As for spontaneously reported data, in practice, recorded data can be inaccurate or incomplete. Furthermore, participation in a registry is voluntary and will vary by practice or institution. Registries do not stand on their own; they are used as a data source within which (epidemiological) studies can be performed, keeping in mind guidelines for good pharmacoepidemiology. In addition, ADRs reported in a registry will also be dealt with as spontaneous reports and end up in one of the databases described above.

Whether signals originate from the monitoring of data from spontaneous reporting or from data originating from other sources can be based on a number of ADRs received over a defined period of time for a defined drug substance or medicinal product. Higher reporting than expected for the active substance or product of interest is considered to be a signal, which has to be further investigated and validated. The 'expected' reporting rate can be related to all other active substances/medicinal products in the database. The principles of these calculations are shown in *Figure 3*. The larger the database, the more representative the 'expected' reporting rate will be. But it can also be easily seen from this figure that misclassification of one or more ADRs can lead to a substantial shift outcome, which could make the difference between a signal or no signal, in particular when the ADR is rare.

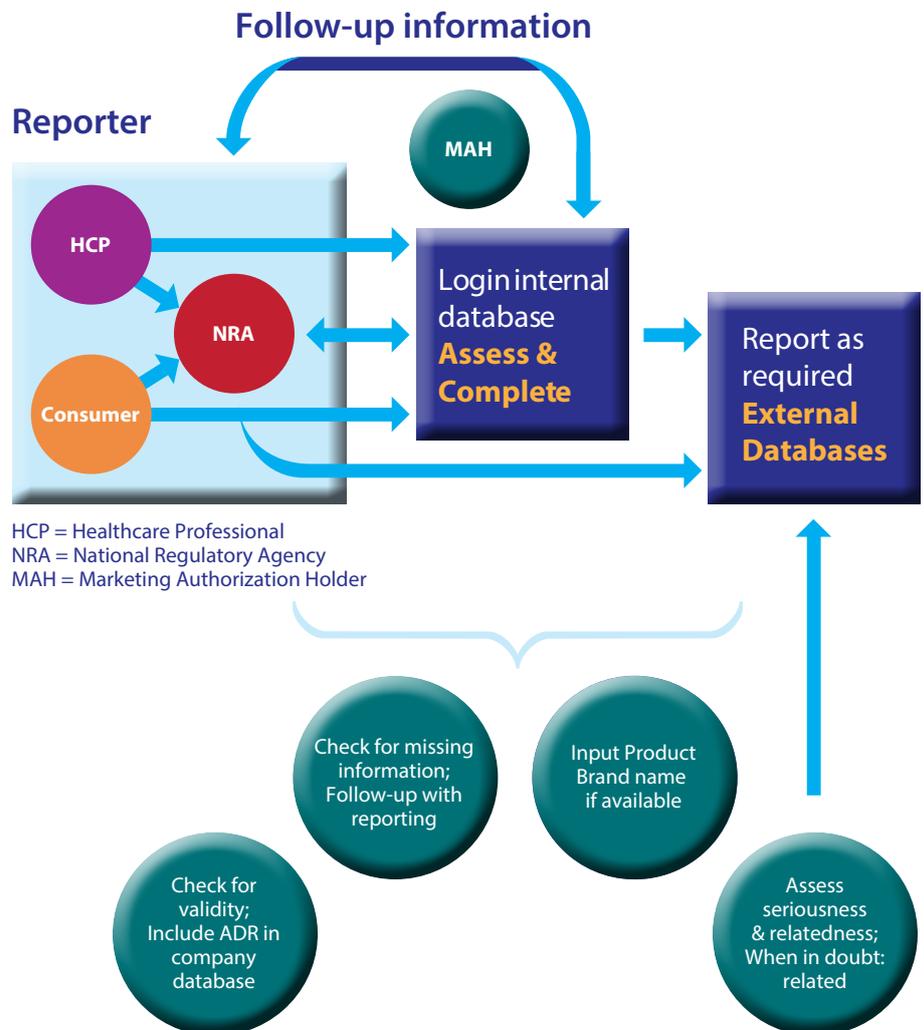
<sup>15</sup> Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:157-66.

<sup>16</sup> The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1).

<sup>17</sup> Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module V, EMA/838713/2001.

## Key Principles

- PV reporting systems should be easy to use to allow reporting by any party including patients and HCPs and well-structured to facilitate the meaningful analysis of ADR data on biotherapeutic medicines.
- Health authorities, national regulatory agencies, medical researchers and companies should be able to perform analyses at both the product class (e.g. epoetin) and individual product level (i.e. separated by manufacturer or MAH) for each biotherapeutic medicine.



Source: MSD

Figure 3: Reporting path of and ADR from reporter to final database

If an unexpected ADR with a particular product does occur, early signal detection and subsequent rapid assessment and validation are important. This will allow quick and targeted action (e.g. risk minimization through a change in the product information, communications to healthcare professionals (HCPs) or even a temporary withdrawal of the product from the market). The longer it takes to pick up the signal, the more patients will have been exposed and be at risk. When searching for signals, therefore, the limitations of the dataset play a role to determine the evidentiary value. For these reasons, signal detection should follow recognized and robust methodology and a multidisciplinary approach, including statistical analysis that is appropriate for the data set. Proof of causality will always require additional evidence to be generated.



## *Risk Management Plans and Risk Minimization Elements in the PV System*

At the time of regulatory approval, the safety information about a medicine is still relatively limited compared to the information that will be available when the medicine is actually used in healthcare practice over the years. The evidence compiled for regulatory approval may identify known or potential safety risks for patients, based on the preclinical and/or clinical study results. There may also be missing information, which is defined as “critical gaps in knowledge for specific safety issues or populations that use the marketed product”<sup>18</sup>.

The company responsible for a biotherapeutic medicine usually agrees with the approving regulatory authority on a safety plan, known as a risk management plan (RMP), to address this need to further collect and analyze the safety data for a given medicine – its known and potential risks and any missing information.

The European Medicines Agency (EMA) recently summarized the scope of a RMP as a defined set of PV activities which:

- Aim to characterize the safety profile of the medicine
- Proactively plan activities to characterize risks and to identify new risks and increase knowledge about the safety profile of the medicine; and
- Plan and implement risk minimization and mitigation and to assess the effectiveness of these efforts.<sup>19</sup>

In many countries, RMPs are a requirement for marketing authorization, and it is expected that the RMP will be continually modified and updated as the PV work proceeds and safety data is gathered and assessed.

<sup>18</sup> Annex IV, ICH-E2C(R2) Guideline.

<sup>19</sup> Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module V, EMA/838713/2001.

## Key Principles

- IFPMA supports pro-active management of potential risks to further mitigate adverse consequences to patients. For effective RMP, an effective system for identification of medicines, clear prescribing and recording of the information, and good communication to HCPs, patients and their carers are needed.

RMP and risk mitigation applies to all medicines, but for biotherapeutics, including biosimilars, there is the added emphasis for monitoring because the safety profile of these medicines is sensitive to seemingly small changes in production processes, while any problems identified after approval are often related to impacts to the immune system resulting from the treatment.<sup>20</sup> Risk mitigation measures may include educational materials and programs including registries.

Furthermore, considerable effort is needed in not only engaging HCPs, patients and their carers in understanding their role in risk management, but also to explain why risk management is needed and how these safety risks should be considered in the context of their treatment.<sup>21</sup>



To encourage patients and HCPs to report any ADRs through their national reporting systems, and thereby to help support global safety signal identification and analysis, some countries and regions have instituted specific monitoring requirements for newly approved active substances and for all biotherapeutic medicines, including biosimilars.<sup>22</sup>

The success of a RMP relies on the possibility to quickly identify potential problems and therewith on an effective system for identification of medicines, clear prescribing and recording of the information, and this needs to be well communicated to HCPs, patients and their carers.

<sup>20</sup> Giezen, T. J., et al. (2008). "Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union." *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 300(16): 1887-1896.

<sup>21</sup> Edwards IR, Lindquist M. Understanding and Communicating Key Concepts in Risk Management: What do we mean by Benefit and Risk? *Drug Safety*, 2009, 32(6):449-452.

<sup>22</sup> For example, the European Union now requires a special symbol for newly approved active substances and for biologics, including biosimilars, authorised after 1 January 2011 to be included on package. For further details please see European Commission. Pharmaceuticals: New symbol to identify medicines undergoing additional monitoring. European Commission, April 19, 2013 [online]. [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-13-199\\_en.htm?locale=en](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-199_en.htm?locale=en)

## 5 Roles and Responsibilities of Stakeholders

The global diversity in the organization of public health systems means that many countries lack the necessary facilities, expertise and resources for PV.<sup>23</sup> Primary healthcare may not be delivered by medically-trained personnel but rather by trained non-medical village workers with incomplete understanding of adverse reactions. Shortages of resources may lead to underdeveloped medical control systems and lack of laboratory facilities to help diagnose ADRs. Public Health Programs (PHPs) or Patient Support Programs (PSPs) may exist, based on direct administration of medicines, either directly controlled by the country, or under the leadership of an international organization such as WHO or UNICEF. Also in such programs, patients rarely have direct contact with a physician, as resources are usually focused on setting up the program.

Where PV systems and PHPs exist alongside each other, this may lead to duplication of effort and lack of harmonization in terminology, data collection and causality assessment. Depending on the country, national PV centers may be centralized or decentralized and function at different levels (district, state or country level). Whatever the structure, it is important to ensure good coordination, bringing the relevant expertise together and integrating the PV activity between the different vertical structures (disease specific PHPs or other systems) in a country or region together.

For effective PV, global standards and guidelines are needed as well as free exchange of information regarding ADRs on a local, regional or global level. Such exchange has been made easier by the standardization of the minimum criteria for a meaningful adverse reaction report and the WHO Program for International Drug Monitoring at the Uppsala Monitoring Centre has been central to this effort. The objective now is to extend this further and to provide further guidance and direction with respect to biotherapeutic medicines.

Even the best designed PV system is meaningless without the contributions of all stakeholders (regulators, MAHs, HCPs, patients and their carers and the wider public) (see *Figure 4*) to provide the information about a medicine and any potential impact on safety. The responsibilities of each of the stakeholders in the risk management cycle have been highlighted below, with special reference to biotherapeutics.



Figure 4: Key stakeholders

<sup>23</sup>WHO. The Safety of Medicines in Public Health Programmes. Pharmacovigilance an Essential Tool.

## MAHs (Marketing Authorization Holders)

MAHs are the 'owner' of a medicinal product and as such primarily responsible for ensuring that the objectives for PV are being met and that appropriate action can be taken when needed. In many jurisdictions, this responsibility is captured in the law.

With respect to biotherapeutics, MAHs should provide clinical immunology and analytical support to HCPs and patients to help them to identify and manage related ADRs.

### MAHs

MAHs, usually through a qualified person for PV, are responsible for:

- Continuous monitoring of PV data and scientific evaluation of all information on the risks of the medicinal product.
- Submission of accurate and verifiable data on ADRs to the competent authority.
- Effective communication with the competent authority on any information that may impact the benefit/risk balance.
- Update of the *product information* to reflect all scientific knowledge and communication of relevant safety information to HCPs and patients.



## Regulators

The regulators have a dual role in PV activities. On the one hand, they supervise the compliance of applicants with their PV activities.

On the other hand, they play a role in facilitating PV activities in their territory (e.g. by facilitating reporting of ADRs or by creating databases that allow pooling of data to facilitate analysis). They can also play a role in proactive safety reviews and data capture that can be organized for cohort event monitoring, linked to a particular healthcare investment or initiative. Such examples are evident for healthcare programs initiated by WHO and other non-governmental organizations and charities.<sup>24</sup>

For biotherapeutics, regulators should also provide guidance and support to HCPs and patients to help them to identify and report ADRs, advising specifically on the need for product-specific identifiers, including batch numbers. With respect to process changes for biotherapeutics, the regulators closely assess these changes for impact on safety and efficacy and monitor the results accordingly. Because substitution of one biotherapeutic medicine for another

in the course of a patient's treatment requires careful consideration of the patient's individual circumstances, the regulator and health authority should encourage the HCPs to carefully consider and document the substitution to ensure accurate traceability. Moreover, guidance regarding substitution between products, including between biosimilars and their reference products, should be provided to ensure that these products are not used interchangeably without evidence supporting a lack of impact on patient safety or efficacy.

An efficient and direct way to provide HCPs with essential information is to include such information and guidance in the labelling of the medicine. More generally, common communication methods and templates could facilitate

### Regulators

Regulators will organize PV inspections to ensure that:

- The MAH has everything in place that is needed to meet the PV requirements.
- To identify and address non-compliance and take enforcement action when necessary.

<sup>24</sup>For further details on cohort event monitoring and examples, please refer to: [http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/4\\_pharmacovigilance\\_cem.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/4_pharmacovigilance_cem.pdf)

### HCPs (Healthcare Professionals)

Spontaneous reporting systems are the most common mechanism by which safety reporting occurs, and these systems rely heavily on the direct contributions of all stakeholders who have been involved in the prescription, delivery and use of a medicine by a patient. This includes physicians, pharmacists or other healthcare workers. Their role is to ensure that the patient is sufficiently informed and motivated to report any untoward effects they may experience. They also have a crucial role in ensuring traceability of the prescribed product by ensuring that all necessary information on the product prescribed and dispensed is included in the patient file, which can be accessed for verification e.g. in case of a reported ADR. For bioterapeutics, these roles and responsibilities remain the same, nevertheless further education and engagement may be helpful in preparing all stakeholders to identify and manage

related ADRs.

### Patients and their carers

Patients primarily have the responsibility to comply with the treatment schedules and recommendations in the label and to be aware of important risks. Although much of the focus for ADR reporting has been centered on the regulatory authorities, the manufacturers responsible for the medicines themselves and the reporting healthcare practitioner, PV systems are opening up to more direct input from patients themselves as well as other representative bodies. A good understanding by patients of the potential benefits and risks of a medicine is likely to have a positive effect on reporting of ADRs and compliance with suggested risk minimization activities (see *Table 1*).

### Key Principles

- Even though the clinical effect of certain products may be similar, healthcare professionals should be educated on the necessity for using distinguishable names when prescribing bioterapeutic medicines. This practice will help maintain the role of the physician in selecting a particular therapy for the patient and provide clarity for the pharmacist about what medicine was prescribed.
- Confusion about the physician’s intended treatment choice may lead to automatic substitution and inaccurate attribution of ADRs as the prescribing physician may not be aware which medicine the patient received.
- Currently, there is no scientific basis to conclude that greater or lesser rigor in the collection of PV data for biosimilars is required when compared with originator products. Ensuring that all biotechnology manufacturers, adhere to global standards for manufacturing and PV (WHO, ICH, CIOMS,) will protect patient safety and maintain the quality of existing PV practices. Therefore, each MAH of each biological product must have an established PV system to ensure comprehensive monitoring of the product.<sup>26</sup>

**Availability of batch numbers for reported suspected biopharmaceuticals stratified by type of reporter**

Reporter type	FAERS (n=487,065)		EV (n=356,293)	
	Total number of drugs <sup>a</sup>	Drugs with batch number available [n(%)]	Total number of drugs	Drugs with batch number available [n(%)]
Physician	112,770	15,026 (13.3)	94,928	6,667 (7.0)
Pharmacist	12,971	2,984 (23.0)	9,999	1,896 (19.0)
Other healthcare professional	64,235	9,087 (14.1)	46,765	5,366 (11.5)
Consumer	198,282	76,006 (36.3)	117,411	47,800 (40.7)
Lawyer	1,489	10 (0.7)	1,242	5 (0.4)

<sup>a</sup> For a total of 97,318 biopharmaceuticals in the FAERS and 85,948 in EV, the reporter type was not unique or unavailable. EV Eudra Vigilance, FAERS FDA Adverse Event Reporting System

**Table 1: Availability of batch numbers for reported suspected biopharmaceuticals stratified by type of reporter<sup>25</sup>**

<sup>25</sup> Vermeer, N., et al. (2013). "Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases". *Drug Safety* 36(8): 617-625.

<sup>26</sup> WHO <http://www.who.int/biologicals/en/>; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use <http://www.ich.org/>; Council for International Organizations of Medical Sciences <http://www.cioms.ch/>



## Global Signal Detection

Global pharmaceutical companies aim to develop and make their products available to patients worldwide. This means that ADRs will be reported in principle from many countries all over the world. In addition, ADRs can be reported by HCPs, regulatory authorities, patients or anyone else who becomes aware of an untoward effect to a certain medicine. To allow correct and timely reporting and analysis of this large variety of data, pharmaceutical companies have set up extensive PV systems. A schematic outline of the path followed by an ADR starting at the reporter and ending with the actual inclusion in the database is given in *Figure 3*.

Minimum criteria have been defined for information that needs to be available in order to have a meaningful case report. Lack of any of these elements means that the case is incomplete. It is the responsibility of the MAH to put every effort into collecting the missing data. However, in practice, the success rate of such follow-up queries is low, while also privacy considerations have to be taken into account.

<p><b>The 4 essential elements for an ADR:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Identifiable reporter</li> <li>(2) Identifiable patient</li> <li>(3) Adverse reaction</li> <li>(4) Suspected product</li> </ol>	<p>Patient Epidemiology Adverse Event Healthcare Professional <b>Pharmacovigilance</b> National Regulatory Agency Key Principles Signal Traceability</p>
---	--

Both the MAH and the NRA have the task to collect sufficient information to ensure that reports are authentic, accurate, as complete as possible and non-duplicative. Furthermore, a high number of drug-specific ADRs in an adverse reactions database have been shown to increase the power for detecting safety signals.<sup>27</sup> From that perspective, it is beneficial to be able to share and exchange information on adverse reaction reports. Global standards for essential elements in reporting processes and definitions would facilitate the use of global databases for collating and searching data as well as for testing hypotheses once a signal has been detected. Such standards, specifically in relation to the 4 essential elements, can also facilitate the elimination of duplicates (based on identifiable reporter and patient) and avoid misclassifications (e.g. due to imputation of the name of the suspected product when the reported name does not unequivocally identify the individual product). Overall, consistent global processes and use of well-defined standards will increase the quality of the data.

<sup>27</sup> Hammon IW, Gibbs TG, Seifert HA, Rich DS. Database Size and Power to Detect Safety Signals in Pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:713-21.

## Summary

Biotherapeutic medicines, including biosimilars, have brought considerable benefits to patients around the world. New biotherapeutic medicines and more alternatives for supply will bring further value to patients and to healthcare systems. However, because of the complexity of biotherapeutic medicines and their unique method of manufacture, a strong PV system is needed to ensure that value is maintained and patient safety remains at the center of our efforts.

Effective PV for biotherapeutics, particularly as multiple sources of biotherapeutics emerge globally, requires that we establish product-level traceability. Some of this will be made possible by advances in non-proprietary identification. However, much of this effort relies upon the effectiveness of PV systems and the practices of safety reporting amongst not only regulators and manufacturers, but critically amongst HCPs, patients and the wider public.

Countries generally have some form of PV system in place, and this has developed in the context of the healthcare setting and needs of that country. However, PV is a global effort, and we support the WHO in its efforts to help countries to further develop their PV systems and practices to reach a common standard and to encourage and support global safety reporting and analysis for the benefit of all patients.

### *Characteristics of robust PV systems*

- Easy to use (reporting forms, procedures for submission and collection of reports)
- Allows reporting by patients and healthcare providers
- Well structured to facilitate analysis
- Standardized procedures and definitions (e.g. what is a reportable event, follow-up and processing of case reports)
- Allows analysis on product class level (e.g. epoetin) and on individual product level (by manufacturer or MAH)
- Procedures for analysis of aggregated information
- Good communication practices
- Training

### *Collaboration is key*

Greater engagement in and support for PV practices are needed to empower all stakeholders to help deliver effective safety reporting on a global basis. Good practices exist in many countries, but in too many settings, patients, HCPs and other stakeholders do not understand the role that they should play or feel concerned that they will not be well received by the authorities if they raise safety concerns. The EMA recognizes this important measure, and it will soon be publishing its first “Good Vigilance Practice” Module (XI) on public participation in PV. This is a trend that must become global if we are to ensure that the effective PV systems we establish, have the critical input of safety information provided by all stakeholders – our critical partners for PV.

## Glossary

**Adverse (Drug) Reaction (ADR):** A response which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function. (WHO, 1972).

An ADR, contrary to an adverse event, is characterized by the suspicion of a causal relationship between the drug and the occurrence, i.e. judged as being at least possibly related to treatment by the reporting or a reviewing health professional.<sup>28</sup>

**Adverse Event (AE):** Any untoward medical occurrence that may present during treatment with a pharmaceutical product but which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.<sup>29</sup>

**Biotherapeutic Medicines:** Medicines whose active ingredients are or are derived from proteins (such as growth hormone, insulin, antibodies) and other substances produced by living organisms (such as cells, viruses and bacteria). They are larger and more complex than chemically synthesized drugs and their characteristics and properties are typically dependent on the manufacturing process itself.<sup>30</sup>

**Drug Substance:** An active ingredient that is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure or any function of the human body, does not include intermediates used in the synthesis of such ingredient (21 CFR 314.3(b)). The term *drug substance* can also be used to refer to a physical mixture of two or more drug substances used to produce a fixed-combination drug product.<sup>31</sup>

**Disproportionality Analysis:** Screening of Individual Case Safety Report (ICSR) databases for reporting rates which are higher than expected. For drug-ADR pairs, common measures of disproportionality are the Proportional Reporting Ratio (PRR), the Reporting Odds Ratio (ROR), The Information Component (IC), and the Empirical Bayes Geometrical Mean (EBGM). There are also disproportionality measures for drug-drug-ADR triplets, such as Omega ( $\Omega$ ).<sup>32</sup>

**Epidemiology:** The science concerned with the study of the factors determining and influencing the frequency and distribution of disease, injury and other health-related events and their causes in a defined human population for the purpose of establishing programs to prevent and control their development and spread.<sup>33</sup>

**Immunogenicity:** The ability of a substance to trigger an unwanted or unanticipated immune response or reaction.<sup>34</sup>

**Immune System:** A system that protects the body against foreign substances and pathogens, including virus and bacteria.<sup>35</sup>

**Marketing Authorization Holder (MAH):** The person or company in whose name the marketing authorization has been granted. This party is responsible for all aspects of the product, including quality and compliance with the conditions of marketing authorization. The authorization holder must be subject to legislation in the country that issued the marketing authorization, which normally means being physically located in the country.<sup>36</sup>

**National Regulatory Agency (NRA):** Public authority or government agency responsible for exercising autonomous authority over some area of human activity in a regulatory or supervisory capacity.<sup>37</sup>

**Originator Product:** A medicine which has been licensed by the national regulatory authorities on the basis of a full registration dossier; i.e. the approved indication(s) for use were granted on the basis of full quality, efficacy and safety data.<sup>38</sup>

**Pharmacodynamics:** Is the exploration of what the Medicinal Product does to the body.<sup>39</sup>

**Pharmacoepidemiology:** Study of the use and effects of drugs in large populations.<sup>40</sup>

**Pharmacovigilance (PV):** The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.<sup>41</sup>

**Signal:** Reported information on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, the relationship being unknown or incompletely documented previously. Usually more than a single report is required to generate a signal, depending upon the seriousness of the event and the quality of the information. The publication of a signal usually implies the need for some kind of review or action.<sup>42</sup>

**Similar Biotherapeutic Product (SBP) or Biosimilar:** A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product. Note: The WHO prefers to use the term SBP.<sup>43</sup>

<sup>28</sup>The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center, September 29, 2014 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>29</sup>Idem.

<sup>30</sup>WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

<sup>31</sup>FDA (2010) Guidance for Industry - Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. US Food and Drug Administration, December 12, 2014 [online]. <http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm052498.pdf>

<sup>32</sup>The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center, January 5, 2015 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>33</sup>Idem.

<sup>34</sup>WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

<sup>35</sup>WHO (2004) The Health Academy Avoiding Tuberculosis – Self Study Program on Tuberculosis. World Health Organization, January 16, 2015 [online]. [http://www.who.int/healthacademy/WHO\\_TB.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthacademy/WHO_TB.pdf?ua=1)

<sup>36</sup>WHO (1998) Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for Drug Regulatory Authorities - Regulatory Support Series No. 005. World Health Organization, February 23, 2015 [online]. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2273e/10.html>

<sup>37</sup>FDA (2015) Glossary of Terms. US Food and Drug Administration, January 5, 2015 [online]. <http://www.fda.gov/forpatients/clinicaltrials/ucm410359.htm>

<sup>38</sup>WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

<sup>39</sup>EMA (2010) EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency, January 6, 2015 [online]. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU\\_Clinical\\_Trials\\_Register\\_Glossary.pdf](https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf)

<sup>40</sup>The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. January 5, 2015 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>41</sup>WHO (2014) Essential Medicines and Health Products: Pharmacovigilance. World Health Organization, February 3, 2014 [online]. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)

<sup>42</sup>The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. September 29, 2014 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

<sup>43</sup>WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1)

## *About IFPMA:*

IFPMA represents the research-based pharmaceutical companies and associations across the globe. The research-based pharmaceutical industry's 2 million employees research, develop and provide medicines and vaccines that improve the life of patients worldwide.

Based in Geneva, IFPMA has official relations with the United Nations and contributes industry expertise to help the global health community find solutions that improve global health.

[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

## *About AIPM:*

The Association was established in 1994. It comprises more than 60 international pharmaceutical companies that provide over 80% of the world's pharmaceutical products and over 60% of medicines imported to the Russian Federation, which is more than 60% of the entire Russian pharmaceuticals market in money terms.

[www.aipm.org](http://www.aipm.org)

### **Photography**

Cover: Crucell

Page 1: Eisai

Page 3: Lundbeck

Page 7: Novartis

Page 12: GlaxoSmithKline





**International Federation  
of Pharmaceutical  
Manufacturers & Associations**



**IFPMA**



Association of International Pharmaceutical Manufacturers    Ассоциация международных фармацевтических производителей

Chemin Des Mines 9  
P.O. Box 195  
1211 Geneva 20  
Switzerland

Tel: +41 22 338 32 00  
Fax: +41 22 338 32 99

[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

123001, Москва,  
Трехпрудный пер., 9, стр. 2,  
офис 313

Тел: +7 (495) 933-7040  
Факс: +7 (495) 933-7041

[www.aipm.org](http://www.aipm.org)

ISBN 978-2-940498-44-4



9 782940 498444 >