



Система фармаконадзора в России и ЕАЭС

Авторы:

Сергей Сименев

Директор

X7 Research, КИО;

Ольга Латышева

Руководитель отдела фармаконадзора

X7 Research, КИО;

Дмитрий Крючков

Исполнительный директор

X7 Research, КИО;

Павел Федоров

Директор по развитию бизнеса

X7 Research, КИО;

Татьяна Сырова

Руководитель проектного менеджмента

X7 Research, КИО.

27.12.2017



Фармаконадзор (pharmacovigilance) – вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов [1].

Лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, ветеринарных специалистов, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов [2]. Система фармаконадзора в Российской Федерации имеет уже почти полувековую историю с момента «талидомидовой трагедии» и зарождения мировой системы мониторинга безопасности лекарств до настоящего времени. Однако череда реорганизаций, упразднений, забвений и воссозданий не могла не сказаться на эффективности её деятельности. Пионером в области мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС) в СССР был Отдел учёта, систематизации и экспресс-информации о побочном действии ЛС (1969 г.), который в 1973 г. был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств. Эта структура была упразднена в 1991 г. вместе с Минздравом СССР, что полностью приостановило работу по мониторингу эффективности и безопасности ЛС в стране практически на 7 лет. В течение 10 лет, начиная с 1997, регуляторные органы, призванные обеспечивать функции фармаконадзора, не могли в полной мере справиться с возложенными на них обязанностями ввиду отсутствия адекватной законодательной базы и ресурсов.

Новый виток в развитии системы фармаконадзора в России датирован 2007 годом, когда был организован Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора.



Созданная в 2008 г. Росздравнадзором автоматизированная информационная система (АИС-Росздравнадзор) стала единой централизованной базой данных по нежелательным реакциям (НР) ЛС в России. Новая череда преобразований в системе фармаконадзора была связана с принятием в 2010 г. нового Федерального закона РФ от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2]. В соответствии с ним, субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в Росздравнадзор обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению ЛС, о серьёзных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении ЛС, об особенностях взаимодействия с другими ЛС, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении ЛС. Порядок осуществления мониторинга безопасности ЛС был регламентирован Приказом Минздравсоцразвития №757 от 26.08.10. [3].

С 01.01.2017 вступили в силу Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета Евразийской Экономической Комиссии №87 от 03.11.2016 2016 [1]. Соглашения стран ЕАЭС об общих принципах обращения лекарственных препаратов говорит о том, что национальные системы фармаконадзора приводятся в соответствие GVP (good pharmacovigilance practices), при этом переходный период не предусмотрен. В связи с этим Росздравнадзором подготовлен приказ «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 №1071 (Зарегистрирован Минюстом России 20.03.2017 № 46039), гармонизированный с правилами Надлежащей практики фармаконадзора (GVP) и Надлежащей клинической практики (GCP) Евразийского Экономического Союза. В соответствии с этим приказом, фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) путем анализа представляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях лекарственных средств, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости,



отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов, выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, пациентов и их защиты от применения таких лекарственных препаратов [4].

Приказом регламентированы:

- Организация экспертизы поступающих в Росздравнадзор данных по безопасности лекарственных препаратов в подведомственной экспертной организации Росздравнадзора;
- Детальные требования к срочному сообщению отдельных видов нежелательных реакций для держателей регистрационных удостоверений (РУ), организаций, проводящих клинические исследования (КИ), и медицинских организаций;
- Требования к предоставлению периодических отчетов по безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов (ПОБ) и отчетов по безопасности лекарственных препаратов, изучаемых в клинических исследованиях (РООБ);
- Требования к держателям регистрационных удостоверений предоставлять в Росздравнадзор планы управления рисками (ПУР) при выявлении новых проблем безопасности лекарственных препаратов;
- Гармонизированные с руководствами ICH и GVP ЕАЭС формы основных документов в области (извещение о нежелательной реакции на зарегистрированный лекарственный препарат, извещение о НР на препарат в клиническом исследовании, ПОБ, РООБ, ПУР).



Информация о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) должна содержаться в мастер-файле системы фармаконадзора (МФСФ). МФСФ представляет собой подробное описание системы фармаконадзора и процедур обеспечения безопасности, которые предприятие выполняет при создании продукта. МФСФ позволяет убедиться, что система ФН внедрена согласно требованиям законодательства государств-членов ЕАЭС; подтвердить соответствие системы действующим требованиям; получить информацию о недостатках системы; получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по ФН. Именно МФСФ, в первую очередь, изучают внутренние и внешние аудиты по ФН. Содержание МФСФ подробно описано в третьей главе Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. Краткое резюме:

1. Уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ);
2. Организационная структура держателя регистрационного удостоверения (ДРУ);
3. Источники получения данных по безопасности;
4. Компьютерные системы и базы данных;
5. Процессы;
6. Применение системы ФН;
7. Система управления качеством;
8. Приложения.

В соответствии с п. 2.14. Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) должен назначить и иметь в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ) в государствах-членах, обладающее требуемой квалификацией. УЛФ может быть не обязательно врачом или



фармацевтом, возможна подготовка в других областях естественных наук. ДРУ проводит обучение УЛФ в области своей системы ФН перед тем, как УЛФ займет должность. На сегодняшний день экспертные организации (НЦЭСП) проводят обучающие семинары с выдачей сертификатов, удостоверяющих квалификацию УЛФ. Законодательством РФ предусмотрено обязательное проживание уполномоченного по фармаконадзору на территории РФ. Одним из неурегулированных вопросов в области фармаконадзора в ЕАЭС является отсутствие процедуры утверждения транснациональных уполномоченных в ЕАЭС, постулируется, что в каждой системе ФН должно быть только одно УЛФ. К обязанностям УЛФ ДРУ относятся:

- Нести ответственность за создание и функционирование системы ФН ДРУ;
- Обладать полномочиями и ответственностью в отношении мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ);
- Выполнять обзор профилей безопасности ЛП;
- Владеть полной информацией о мерах минимизации рисков;
- Принимать участие в изучении и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;
- Владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности, включая их результаты;
- Дополнять планы управления рисками;
- Обеспечивать выполнение функций по ФН и представлять все документы, имеющие отношение к ФН, согласно требованиям законодательства государств-членов;
- Обеспечивать необходимое качество данных по ФН, представляемых в уполномоченные органы государств-членов;



- Представлять любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения «польза –риск», в уполномоченные органы;
- Оказывать помощь в подготовке регуляторных мер в ответ на чрезвычайные ситуации безопасности;
- Осуществлять контроль функционирования всех аспектов системы ФН;
- Функционировать в качестве единого контактного лица по ФН с обеспечением 24-часового доступа.

УЛФН должно подчиняться непосредственно генеральному директору ДРУ, т.е. быть независимым от руководителей других отделов, в т.ч. клинического и отдела маркетинга. Более того, УЛФН в рамках своих полномочий должен участвовать в проверке деятельности других отделов, обучать сотрудников основам ФН.

В правилах надлежащей практики ФН ЕАЭС (п. 2.18) впервые предусмотрена законодательно закреплённая возможность делегирования всех или части полномочий ДРУ по ФН, включая функции УЛФ, другой организации или лицу (если к такому лицу могут быть применены такие же требования, как к организации). При этом ответственность за выполнение задач и обязанностей по ФН несет ДРУ. К аутсорсингу ФН целесообразно прибегать при небольшом количестве продуктов препаратов в портфеле компании, когда содержание собственной системы ФН становится необоснованно затратным. В таком в мастер-файле системы ФН ДРУ должно содержаться детальное описание аутсорсинга, в т.ч. результаты аудитов организации, обеспечивающей систему ФН, со стороны ДРУ.

Важнейшим этапом жизненного цикла лекарственного препарата является пострегистрационный период. Соотношение «польза-риск» - динамический показатель, изменяющийся с увеличением опыта применения препарата. Например, в 2016 году ЕМА отозвана регистрация препаратов, содержащих в качестве действующего вещества



фузафнгнин, в связи с частыми НР при незначительной клинической эффективности, то же касается препаратов прямого действия для лечения вирусного гепатита С, под вопросом дальнейшая судьба контрастных препаратов на основе гадолиния в связи с вновь выявленными НР. В связи с этим, одним из основных отчетных документов в отношении безопасности лекарственных средств является периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ, periodic safety update report – PSUR). Основной целью ПООБ является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения «польза – риск» лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и кумулятивного влияния этих данных на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата. Структура ПООБ приведена в разделе 8 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. Периодичность и сроки очередных ПООБ для международных непатентованных наименований (МНН) и группировочных названий утверждаются Росздравнадзором. Такой перечень сейчас разрабатывается. В соответствии с гармонизированным законодательством в области ФН РФ и ЕАЭС, для лекарственных препаратов, МНН или группировочное наименование которых не включены в указанный перечень, периодичность представления ПООБ составляет: каждые 6 месяцев от международной даты регистрации в течение первых 2 лет; ежегодно в течение последующих 2 лет; далее – каждые 3 года. Срок подачи ПООБ составляет не более 90 календарных дней с даты окончания сбора данных. В перспективе развития законодательства ЕАЭС в области ФН – разработка гармонизированного перечня «дат рождений» ЛП и сроков подачи периодических отчетов по безопасности.

Требуемый пакет документов при подаче ПООБ: направляющее письмо, ПООБ, резюме (в т.ч. с переводом на русский язык), актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Оптимальный путь подачи ПООБ - АИС Росздравнадзора, подсистема «Фармаконадзор» (в базе данных присваивается номер). Очередной ПООБ вносится в базу данных АИС Росздравнадзора как первичное сообщение. Как повторные сообщения в АИС Росздравнадзора вносятся: дополняющие данные за отчетный период



(приложения к ПООБ, перевод резюме и т.д.), сведения об ошибках и опечатках, повторный отчет по запросу Росздравнадзора. Подается один ПООБ на одно действующее вещество. Исключение составляют случаи, когда действующее вещество в разных препаратах представлено в разной лекарственной форме и применяется по разным показаниям (например, в форме таблеток для снижения артериального давления или в форме глазных капель для лечения глаукомы). Необходимо учитывать комментарии экспертов Росздравнадзора относительно наиболее частых ошибок в ПООБ (Поликарпова Т.С., 2017):

- Несоответствие сроков;
- Несоответствие формы;
- Несоответствие содержания разделов требуемому;
- Информация о лекарственном препарате отличается от таковой, полученной Росздравнадзором (например, количество НР);
- Отсутствие важной и актуальной информации научно-клинического характера (литературные данные, зарубежные регуляторные решения);
- Информация в инструкции по медицинскому применению значительно отличается от информации, представленной в Справочной информации по безопасности (Reference safety information);
- Непредставление ПООБ.

Еще один важнейший документ в рамках ФН – план управления рисками (ПУР, risk management plan) – подробное описание системы управления рисками. В соответствии с российским законодательством, ПУР необходим на пострегистрационном этапе жизненного цикла препарата, исключение составляют биологические препараты – для них ПУР подается в составе регистрационного досье. В то же время, в Правилах надлежащей практики



фармаконадзора ЕАЭС указано, что подача ПУР необходима в составе регистрационного досье на любой ранее незарегистрированный в ЕАЭС лекарственный препарат, в т.ч. ранее незарегистрированной комбинации. Регуляторный орган может потребовать представление ПУР в следующих случаях:

- При внесении значительных изменений в существующее удостоверение о государственной регистрации, область применения, аспекты производственного процесса:
 - ❖ Новая лекарственная форма;
 - ❖ Новый способ введения;
 - ❖ Новый способ производства биотехнологических ЛС;
 - ❖ Введение педиатрических показаний;
 - ❖ Другие значительные изменения в показаниях.
- По требованию национального регуляторного органа, если существует проблема по безопасности, оказывающая влияние на соотношение пользы и риска;
- При продлении удостоверения о государственной регистрации, если в отношении ЛС имеется существующий план управления рисками.

Структура ПУР подробно представлена в разделе 6.2.4 Правил.

Фармаконадзор в процессе проведения клинических исследований регламентируется также пунктами 29-33 Приказа Росздравнадзора от 15 февраля 2017 года №1071 – подача периодических отчетов по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата (РООБ). Экспресс-отчетность организаций, на имя которых выдано разрешение на проведение КИ:



- 7 календарных дней – летальные или угрожающих жизни серьезные непредвиденные НР на исследуемый ЛП в России, если иное не предусмотрено протоколом;
- 15 календарных дней:
 - ❖ иные серьезные непредвиденные НР на исследуемый ЛП выявленных в клинических исследованиях, разрешенных к проведению в России;
 - ❖ угроза жизни и здоровью вследствие неэффективности ЛП;
 - ❖ превышение частоты серьезных НР на исследуемый ЛП по сравнению с описанной в документации КИ;
 - ❖ угроза жизни и здоровью, выявленная в ходе доклинических и иных клинических исследований ЛП.
- Реакции, связанные с плацебо, не подлежат отчетности;
- Реакции на зарегистрированный ЛП направляются в порядке постмаркетинговой экспресс-отчетности.

Приказом Росздравнадзора от 15 февраля 2017 года №1071 регламентирована не только деятельность ДРУ в области фармаконадзора, но и деятельность медицинских организаций. Субъекты обращения лекарственных средств (медицинские организации) обязаны в срок не более 3 рабочих дней сообщать в Росздравнадзор о серьезных нежелательных реакциях с летальным исходом или угрозой жизни. Субъекты обращения лекарственных средств (медицинские организации) в срок, не превышающий 15 календарных дней, сообщают в Росздравнадзор о следующих нежелательных реакциях и иной информации по безопасности и эффективности, выявленной данной медицинской организацией, за



исключением нежелательных реакций, выявленных в ходе проведения клинических исследований:

1. Серьёзных нежелательных реакциях на лекарственные препараты, за исключением серьезных нежелательных реакций, указанных в пункте 35 настоящего Порядка;
2. Случаях передачи инфекционного заболевания через лекарственный препарат;
3. Случаях отсутствия заявленной эффективности лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, лекарственных препаратов для предотвращения беременности, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;
4. Нежелательных реакциях, возникших вследствие злоупотребления препаратом, в случаях умышленной передозировки лекарственного препарата, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, или в случаях использования лекарственного препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека.

Приказом предполагается назначение уполномоченного лица по фармаконадзору не только держателем РУ, но и в медицинских организациях. Руководству медицинских организаций необходимо понимать, что в оценку качества работы медицинских организаций теперь входит, помимо других критериев, соблюдение требований законодательства в области фармаконадзора. Примерные критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору (Глаголев С. В., 2017):

- Знание сотрудниками медицинской организации законодательства в сфере мониторинга безопасности лекарственных средств (Федеральный закон от



12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071;

- Наличие внутренних документов (приказы, инструкции), регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в ЛПУ и передаче сведений о них в Росздравнадзор;
- Наличие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор;
- Организация взаимодействия с Территориальным органом Росздравнадзора;
- Организация информирования центрального аппарата Росздравнадзора или Территориальных органов Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты в течение 3 рабочих дней с момента, когда произошла данная реакция;
- Наличие персонализированного доступа в портал АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор»;
- Среднее число выявляемых нежелательных реакций, количество сообщений, направленных в Росздравнадзор;
- Наличие навыков заполнения извещений о нежелательной реакции на ЛС (в электронной форме или на бумажном носителе);
- Фиксация сведений о выявленных в медицинском учреждении нежелательных реакциях лекарственных препаратов в медицинской документации пациентов;



- Направление в течение 5 рабочих дней врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости, явившихся основанием для выписки ЛС по торговым наименованиям;
- Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях, проводимых руководством медицинского учреждения (утренние конференции, планерки);
- Консультирование медицинского персонала, проведение совещаний, учебных семинаров, направленных на повышение сообщаемости и качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов.

Таким образом, в России и в ЕАЭС активно функционирует строго регламентированная система фармаконадзора, вовлекающая всех заинтересованных субъектов обращения лекарственных средств (производители и ДРУ, медицинские организации и мед. работники, пациенты, регуляторные органы). Законодательство РФ в области фармаконадзора гармонизировано с Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. Среди задач регуляторики в области фармаконадзора на ближайшую перспективу можно назвать следующие (Глаголев С. В., 2017):

- Разработка гармонизированного перечня «дат рождений» ЛП и сроков подачи периодических отчетов по безопасности;
- Участие в разработке документов ЕАЭС по инспектированию систем фармаконадзора
- Перевод MedDRA на русский язык
- Обучение специалистов.

Дальнейшее совершенствование фармаконадзора в России и ЕАЭС позволит обеспечить систему здравоохранения качественными и безопасными лекарственными препаратами.



Список литературы:

1. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. Утверждены решением совета евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87. Евразийская Экономическая Комиссия, 2016.
2. Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” от 12.04.2010 N 61-ФЗ.
3. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). 2013. № 2. Р. 40–45.
4. Приказ Росздравнадзора «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 №1071 (Зарегистрирован Минюстом России 20.03.2017 № 46039). Росздравнадзор, 2017.