

# Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе

Асецкая И.Л.<sup>1,2</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>, Колбин А.С.<sup>3</sup>, Белоусов Д.Ю.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — «Центр фармаконадзора» ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>3</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>4</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

**Аннотация.** В статье рассматриваются основные положения базового документа — «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», который регулирует деятельность по изучению и предотвращению нежелательных реакций и других проблем, связанных с лекарственными средствами, в государствах — членах Союза, в том числе в Российской Федерации. Также Правила устанавливают требования к организации системы фармаконадзора в фармацевтических компаниях, детализируют работу производителей в области управления рисками, а также определяют порядок информирования сотрудниками фармацевтической индустрии и специалистами медицинских учреждений уполномоченных органов о выявляемых проблемах безопасности при применении лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; надлежащая практика фармаконадзора; пострегистрационные исследования безопасности; Евразийский экономический союз

#### Для цитирования:

Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С. 53—72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10059.

#### Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union

Asetskaia I.L.<sup>1,2</sup>, Zyryanov S.K.<sup>2</sup>, Kolbin A.S.<sup>3</sup>, Belousov D.Yu.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — «Pharmacovigilance Center» of Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» of Roszdravnadzor, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

<sup>4</sup> — LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow

**Abstract.** The article deals with the main provisions of the basic document — «Rules of good practice of pharmacovigilance of the Eurasian economic Union», which regulates the study and prevention of adverse reactions and other problems associated with drugs in the member States of the Union, including the Russian Federation. Also, the Rules establish requirements for the organization of pharmacovigilance system in pharmaceutical companies, detail the work of manufacturers in the field of risk management, as well as determine the procedure for informing employees of the pharmaceutical industry and specialists of medical institutions of the authorized bodies about the identified safety problems in the use of medicines.

**Keywords:** pharmacovigilance; good pharmacovigilance practice; post-authorization safety studies; Eurasian Economic Union

#### For citations:

Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYu. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2018;4:53—72. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10059.

#### Введение

В 2014 году государства — члены Евразийского экономического союза (ЕАЭС) подтвердили намерение сформировать общий рынок лекарственных средств (ЛС) с целью укрепления здоровья населения наших стран путём обеспечения доступа к безопас-

ным, эффективным и качественным лекарственными препаратами (ЛП). Для реализации данного намерения в первую очередь необходимо было создать единую нормативную правовую базу, регулирующую обращение ЛС в рамках ЕАЭС. В 2016 году был завершён основной этап работы, представленный несколькими блоками основополагающих документов.

Один из блоков включал документы, касающиеся разработки и проведения исследований ЛП, а также оценки их безопасности.

Безопасность современных ЛП является актуальной проблемой медицины XXI века, успешное решение которой возможно только при правильной организации и эффективном функционировании системы фармаконадзора как на национальном, так и на наднациональном уровнях. 3 ноября 2016 г. Совет Европейской экономической комиссии утвердил «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее GVP ЕАЭС, от англ. — *Good Pharmacovigilance Practice*), которые были разработаны международной рабочей группой специалистов государств — членов Союза. Данный документ регулирует все действия, направленные на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения ЛС.

С учётом «Соглашения» о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС нормы и требования «GVP ЕАЭС» должны соблюдаться всеми странами — участниками Союза, что обуславливает необходимость унификации существующих национальных систем фармаконадзора.

Новые правила основаны на лучших мировых фармацевтических практиках и во многом соответствуют «GVP», принятой в Европейском Союзе в 2012 году.

Государства — члены обеспечивают эффективную работу национальных систем фармаконадзора, уполномоченные органы осуществляют контроль в данной сфере, оперативный взаимный обмен информацией об изменениях соотношения «польза-риск» ЛП и принимают решения, направленные на минимизацию выявленных рисков.

Важным положением «GVP ЕАЭС» является повышение ответственности держателей регистрационных удостоверений (РУ) и компаний-производителей за надлежащую организацию фармаконадзора, а также за качество и безопасность их продукции. «Правилами» предусматривается обязательное наличие в фармацевтической компании уполномоченного по фармаконадзору (УЛФ).

«Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС» представляют собой объемный документ, который должен быть подробно изучен профильными специалистами, и, в ряде случаев, потребует неоднократного повторного обращения к нему. В данной статье мы рассматриваем основные аспекты отдельных глав/модулей «GVP ЕАЭС».

Правила GVP ЕАЭС состоят из 13 глав, схожих по содержанию с соответствующими модулями GVP EU (англ. — *European Union*):

- Определения
- Требования к системе качества
- Мастер-файл системы фармаконадзора
- Инспектирование системы фармаконадзора
- Аудит системы фармаконадзора

- Система управления рисками
- Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты
- Периодический обновляемый отчёт по безопасности
- Управление сигналом
- Пострегистрационные исследования безопасности
- Информирование по безопасности
- Меры минимизации риска
- Дополнительный мониторинг

### Мастер-файл системы фармаконадзора

**Мастер-файл системы фармаконадзора** (Pharmacovigilance System Master File, PSMF, МФСФ) — это подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения по отношению к данным об одном или нескольких зарегистрированных лекарственных препаратах.

МФСФ предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения её соответствия требованиям законодательства, он позволяет осуществить планирование и выполнение аудитов системы фармаконадзора держателем РУ, а также инспектирование уполномоченными органами здравоохранения. МФСФ включает обзор системы фармаконадзора держателя РУ, что позволяет сделать её общую оценку регулирующими органами на регистрационном и пострегистрационном этапах.

Составление МФСФ и поддержание информации в нём на актуальном уровне позволяет держателю РУ и уполномоченному лицу по фармаконадзору:

- подтвердить соответствие системы действующим требованиям;
- убедиться в том, что система внедрена согласно требованиям законодательства и Належащей практики фармаконадзора;
- получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;
- получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определённых направлений деятельности по фармаконадзору.

Использование информации МФСФ способствует:

- оптимизации процесса надлежащего управления системой;
- совершенствованию системы фармаконадзора;
- планированию и эффективному проведению инспекций национальными компетентными органами на основании методов оценки рисков.

В Мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана система фармаконадзора одного или более лекарственных препаратов держателя. К разным категориям лекарственных препаратов

держатель РУ может применять разные системы фармаконадзора. Каждая такая система должна быть описана в отдельном Мастер-файле системы фармаконадзора. Эти Мастер-файлы должны в целом охватывать все лекарственные препараты держателя РУ, на которые выдано удостоверение о государственной регистрации.

Структура МФСФ должна содержать следующие обязательные элементы:

- Оглавление
- Список сокращений
- Обязательная информация:
- Уполномоченное лицо по фармаконадзору
- Организационная структура держателя РУ (включает деятельность по фармаконадзору, передаваемую на аутсорсинг)
- Источники получения данных по безопасности
- Компьютерные системы и базы данных
- Процессы
- Применение системы фармаконадзора
- Система качества: процедурные документы, обучение персонала, аудит
- Приложения:
- Перечень лекарственных препаратов, на которые распространяется данный МФСФ.
- Перечень контрактных договорённостей, касающихся делегированной деятельности по фармаконадзору, включая соответствующие лекарственные препараты и территории.
- Перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору.
- Список всех завершённых за 10-летний период аудитов и список запланированных аудитов.
- Перечень показателей деятельности по фармаконадзору.
- Перечень находящихся в ведении держателя регистрационных удостоверений других Мастер-файлов системы фармаконадзора.

Информация в МФСФ должна быть исчерпывающей, правильной и отражать действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обязательное обновление информации мастер-файла, при необходимости выполнение пересмотра с учётом полученного опыта, технического и научного прогресса, изменений в нормах регулирования. Уполномоченными органами государств-членов может быть запрошен полный МФСФ в любое время (например, при возникновении вопросов по системе фармаконадзора или профилю безопасности лекарственного препарата в ходе оценки заявления на регистрацию лекарственного препарата), он также должен быть постоянно доступен для инспекции независимо от того, было сделано заранее соответствующее уведомление или нет. По запросу держатель РУ предоставляет копию МФСФ в течение 7 рабочих дней.

### Инспектирование системы фармаконадзора

В целях подтверждения соблюдения держателями РУ требований и выполнения обязательств по фармаконадзору уполномоченные органы государств ЕАЭС обязаны проводить инспекции держателей РУ или иных организаций, привлечённых держателем РУ для выполнения обязательств по фармаконадзору.

Инспекции должны проводиться инспекторами, назначаемыми национальными регулирующими органами, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и МФСФ у держателя РУ или иных организаций, привлечённых держателем РУ для выполнения обязательств по фармаконадзору.

Инспекции системы фармаконадзора, как и инспекции других видов деятельности, подразделяют на плановые и внеплановые. Плановые инспекции проводятся в соответствии с предварительно составленной программой инспекций, при этом используется «риск-ориентированный» подход. Внеплановые инспекции проводятся в случае выявления иницирующего фактора (системной проблемы). Иницирующие факторы четко прописаны в рассматриваемом документе, к ним, например, относятся факторы в части соотношения «польза-риск» ЛП, а также в части обязательств по предоставлению информации по безопасности.

### Аудит системы фармаконадзора

Аудит представляет собой систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев, способствующих улучшению процессов управления рисками, контроля и управления процессами.

Факты состоят из записей, документальных подтверждений или иной информации, которая имеет отношение к критериям аудита и поддаётся проверке. Критерии аудита должны отражать требования, предъявляемые к системе фармаконадзора, в том числе его системе качества, выполняемых процедур по фармаконадзору, которые определяются требованиями законодательства и правил GVP ЕАЭС.

### Система управления рисками

Применение любого лекарственного препарата связано с определёнными рисками. **Риск** — это вероятность возникновения последствия чего-то. Термин «риск» не всегда, но часто указывает на нечто негативное. В случае лекарственного препарата понятие «риск» ассоциируется с понятием «нежелательная реакция» (НР).

Полагаясь на *спонтанные сообщения*, можно принимать такие экстренные регулирующие решения, как отзыв лекарства с рынка, отсрочка или аннулирование регистрации. Однако принятие только радикальных мер может стать причиной уменьшения пользы для целевой популяции больных. Такого рода решения возможны только в том случае, если соотношение «польза-риск» является неприемлемым или риски выходят из-под контроля и становятся управляемыми. Очевидным является тот факт, что предупреждение возникновения неблагоприятных последствий фармакотерапии более целесообразно, чем применение мер по их устранению, поэтому произошло смещение акцентов при осуществлении фармаконадзора в сторону *управления рисками*.

**Основная цель управления рисками** — это обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом.

Управлять необходимо важными рисками, которые оказывают влияние на соотношение «польза-риск», увеличивая компоненту риска в этом соотношении. Такие риски могут быть идентифицированными, для них существуют адекватные доказательства связи неблагоприятного последствия с применением определённого лекарственного препарата. Потенциальные риски — неблагоприятные последствия фармакотерапии, в отношении которых существует подозрение на наличие их связи с определённым лекарственным препаратом, но данная взаимосвязь не была подтверждена надлежащим образом. К важным рискам также может относиться и «отсутствующая информация», то есть недостаток клинически значимых сведений по безопасности или об особенностях применения ЛП у определенных групп пациентов (например, у беременных, детей).

Если не управлять рисками, связанными с применением лекарственных препаратов, это может привести к *кризису*, который отразится на состоянии здоровья населения, на производителях лекарств и регулирующих органах.

Таким образом, управление рисками является единственным способом решения проблемы после выявления важного риска.

**План управления рисками (Risk management plan, ПУР)** — это подробное описание системы управления рисками.

В ПУР должна быть представлена оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата. При этом ПУР должен быть пропорционален рискам. Проведение пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ) или эффективности может быть условием регистрации, что также должно быть отображено в ПУР, как и результативность мероприятий по управлению рисками. С учётом того, что все процессы в фармаконадзоре должны быть

прозрачными, уполномоченные органы обеспечивают взаимную доступность отчётов по результатам оценки представляемых ПУР и резюме ПУР через соответствующий веб-портал.

Существует 3 стадии управления рисками:

- характеристика полного профиля безопасности лекарственного препарата;
- планирование деятельности по фармаконадзору для определения характера рисков и идентификации новых рисков, а также пополнение знаний о профиле безопасности лекарства;
- планирование и внедрение мер по минимизации и снижению рисков, а также оценка их действенности.

**Структура ПУР** включает в себя 7 информационных частей:

- Часть I. Обзорная информация по лекарственному препарату
- Часть II. Спецификация по безопасности
  - Модуль CI: Эпидемиология показания(ий) по целевой(ым) популяции(ям)
  - Модуль CII: Доклиническая часть
  - Модуль CIII: Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований
  - Модуль CIV: Популяции, не изученные в ходе клинических исследований
  - Модуль CV: Пострегистрационный опыт применения
  - Модуль CVI: Дополнительные требования к спецификации по безопасности
  - Модуль CVII: Идентифицированные и потенциальные риски
  - Модуль CVIII: Обобщённая информация по проблемам безопасности
- Часть III. План по фармаконадзору
- Часть IV. План пострегистрационных исследований эффективности
- Часть V. Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)
- Часть VI. Резюме Плана управления рисками
- Часть VII. Приложения

Если ПУР составляется на несколько лекарственных препаратов, для каждого из них должна быть предусмотрена отдельная часть.

**Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»** должна содержать следующие обязательные элементы:

- Информация об активном веществе:
  - Активное(ые) вещество(а)
  - Фармакотерапевтическая(ие) группа(ы) (код АТХ/АТС)
  - Название держателя РУ
  - Дата и страна первой регистрации в мире (если применимо)



- Дата и страна, в которой было начато медицинское применение (если применимо)
- Количество лекарственных препаратов, которые включены в ПУР
- Административная информация о ПУР:
  - Дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР
  - Дата представления и номер версии
  - Перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз обновлялась и/или представлялась часть/модуль
- Информация для каждого лекарственного препарата, включённого в ПУР:
  - Торговое(ые) наименование(ия) в государствах — членах ЕАЭС
  - Краткое описание лекарственного препарата, включающее:
    - химический класс
    - краткое описание механизма действия
    - важная информация о его составе (например, происхождение активного вещества)
- Показания:
  - одобренные (если применимо)
  - предлагаемые (если применимо)
- Режим дозирования:
  - одобренный (если применимо)
  - предлагаемый (если применимо)
- Лекарственные формы и дозировка:
  - одобренная (если применимо)
  - предлагаемая (если применимо)
- Общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации/отказа, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии)

Основным разделом ПУР, на котором базируются все активности по фармаконадзору и минимизации рисков, является **часть II «Спецификация по безопасности»:**

- Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме:
  - важных идентифицированных рисков лекарственных препаратов
  - важных потенциальных рисков
  - важной отсутствующей информации
- Спецификация безопасности в ПУР включает:
  - 8 основных модулей
  - дополнительные элементы:
    - параметры качества лекарственных препаратов и их влияние на профиль безопасности и эффективности лекарственных препаратов
    - риски, связанные с формой выпуска и т. д.
    - иные аспекты, модифицирующие профиль безопасности

Заявитель должен определиться, достаточно ли будет рутинного фармаконадзора, или существует необходимость дополнительных мер по нему, которые также должны быть представлены в соответствующем ПУР.

**Часть III «План по фармаконадзору»** помогает исследовать, изучить проблемы безопасности лекарственных препаратов, получить дополнительную информацию относительно важных рисков, включая недостающую информацию, однако он не минимизирует риски.

Целью плана по фармаконадзору является определение того, каким образом держатель РУ планирует далее:

- выявление новых проблем по безопасности;
- анализ/исследования известных проблем по безопасности, включая определение факторов риска;
- исследования потенциальных проблем по безопасности;
- определение методов получения важной отсутствующей информации.

План по фармаконадзору должен быть основан на проблемах по безопасности, обобщённых в модуле CVIII раздела II.

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные и дополнительные мероприятия.

**Часть IV «Планирование пострегистрационных исследований эффективности»** посвящена исследованиям исключительно одобренных показаний.

Приводится краткая оценка необходимости проведения дальнейших исследований по следующим аспектам:

- применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;
- факторы, которые могут повлиять на эффективность лекарственного препарата в повседневной медицинской практике;
- вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

Приводится сводная таблица запланированных исследований с указанием сроков и основных этапов выполнения.

**В части V ПУР «Меры минимизации риска»** заявитель обосновывает и представляет, каким путём он намерен минимизировать важные риски, если таковые существуют.

Мероприятия по минимизации рисков представляют собой действия, направленные на:

- предотвращение развития нежелательных явлений (НЯ);
- снижение частоты развития или степени тяжести НЯ;

- минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии НЯ лекарственных препаратов.

Для минимизации рисков в определённых ситуациях бывает достаточно рутинных мер, а иногда требуется проведение дополнительных мероприятий.

**Рутинные меры** распространяются на все лекарственные препараты и включают мероприятия, которые проводятся в отношении каждого лекарства.

К рутинным мерам относятся изменения в:

- маркировке;
- содержании Инструкции по медицинскому применению;
- краткой информации о препарате;
- ограничении количества готовых лекарственных форм в упаковке;
- правовом статусе лекарственного препарата (перевод из безрецептурного в рецептурный отпуск).

Инструкция по медицинскому применению представляет собой контролируемый и стандартизуемый формат информирования медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов о лекарственных препаратах.

При ограничении количества единиц выписанного лекарства пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через определённые меньшие промежутки времени, что оптимизирует процесс контроля его состояния и сократит время его нахождения без соответствующего наблюдения.

Выпуск упаковок на небольшое количество дозированных единиц (в особых случаях — на одну дозированную единицу) также может быть полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка.

Контроль условий, при которых лекарственный препарат делается доступным, может помочь снизить риски, связанные с его использованием или неправильным применением, т. е. подлежит ли лекарственный препарат продаже по рецепту или без рецепта. Он также может ограничивать места распространения (например, только в стационарном учреждении).

Рецептурные лекарственные препараты иногда необходимо классифицировать как препараты, которые можно приобрести только по специальному рецепту (например, наркотики или сильнодействующие препараты).

**Дополнительные меры** должны быть научно обоснованными, разрабатываться и выполняться квалифицированными специалистами. Любые дополнительные мероприятия следует чётко ориентировать на цели минимизации рисков. К дополнительным мерам по минимизации риска относится проведение обучения или осуществление контроля поставок.

Обучающие материалы не должны носить рекламный характер, при их создании дизайн и используемые формулировки полезно согласовать со специалистами в области здравоохранения, коммуникаций, а также пациентами. Рекомендуется «пилотировать» материалы перед запуском.

Регулярно следует оценивать эффективность мероприятий по минимизации рисков и проводить в случае необходимости их коррекцию.

**Часть VI «Резюме Плана управления рисками»** должно быть доступно общественности и включать ключевые элементы ПУР с особым выделением:

- мероприятий по минимизации рисков;
- важной информации об идентифицированных и потенциальных рисках;
- важной отсутствующей информации.

Данный раздел ПУР должен содержать обобщённую информацию из частей II (модуль I, VIII), IV, V:

- обзор эпидемиологии (заболеваемости, распространённости и т. д.);
- обобщённые данные по оценке эффективности (пользы);
- информацию по проблемам безопасности (на языке, понятном широкой общественности); включая:
  - частоту и степень тяжести состояний, обусловленных проблемами безопасности;
  - причины возникновения важных потенциальных рисков (например, риск характерен для соединений данного класса, но не был выявлен в клинических исследованиях данного лекарственного препарата);
  - в отношении важной отсутствующей информации указывается, как она может повлиять на целевую популяцию;
- обобщённую информацию по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем безопасности;
- план пострегистрационного развития (в отношении оценки эффективности и фармаконадзора);
- изменения, внесённые в ПУР (краткое резюме изменений в хронологическом порядке).

**Часть VII «Приложения к Плану управления рисками»** должна содержать следующие приложения:

- Текущая версия (или предлагаемая, если лекарственный препарат не зарегистрирован) «Общей характеристики лекарственного препарата», «Инструкции по медицинскому применению» и листка-вкладыша.
- Краткий обзор выполняемых и завершённых программ клинических исследований.
- Краткий обзор выполняемых и завершённых программ фармакоэпидемиологических исследований.

- Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части III ПУР.
- Специальные формы последующего наблюдения за НР.
- Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части IV ПУР.
- Новые доступные отчёты об исследованиях.
- Подробная информация о предложенных дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (если применимо).
- Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал).

### **Требования к представлению ПУР**

Согласно GVP ЕАЭС, представление ПУР может потребоваться в любое время в течение всего жизненного цикла лекарственного препарата.

ПУР представляется в следующих случаях:

- При первичной подаче заявления на государственную регистрацию:
  - ранее не зарегистрированного действующего вещества;
  - ранее не зарегистрированной комбинации действующих веществ;
  - лекарства биологического происхождения.
- По требованию национального регулирующего органа:
- 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 препаратов;
  - введение педиатрических показаний;
  - другие значительные изменения в показаниях;
- если существует проблема безопасности, оказывающая влияние на соотношение пользы и риска;
- при продлении удостоверения о государственной регистрации, если в отношении лекарственного препарата имеется существующий ПУР.

### **Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты**

Регулирующим органам и держателям РУ следует принимать соответствующие меры, чтобы проводить сбор и упорядочение всех сообщений о подозреваемых НР, связываемых с применением лекарственного препарата, полученных из различных источников *без предварительного запроса* и поступивших *по запросу*.

### **Сообщения, полученные не по запросу**

**Спонтанное сообщение (spontaneous report)** — это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляют в адрес регулирующего органа, держателя РУ или другой организации без предварительного запроса со стороны последних и которое описывает одну или более подозреваемых НР у пациента, которому назначался один или более ЛП.

К спонтанным не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных форм организованного сбора данных.

Первоисточником подозреваемой НР является лицо, которое представило информацию о случае развития НР. Если информация об одной НР поступает от нескольких первоисточников, таких как работник системы здравоохранения, пациент или потребитель, данные по всем источникам должны быть включены в раздел «Данные сообщающего лица» формы-извещения о НР.

Стимулированное получение сообщений, являющееся следствием обращений к специалистам системы здравоохранения, публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения или судебных исков в отношении класса лекарственного препарата, следует также считать спонтанными сообщениями.

Сообщения пациента или потребителя о НР следует обрабатывать как спонтанные сообщения независимо от последующего медицинского подтверждения. В случае получения спонтанного сообщения, в котором отсутствует указание о наличии *причинно-следственной связи*, данное сообщение рассматривается как НР.

Все поступающие спонтанные сообщения, представляемые работниками системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как подозреваемые НР исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи.

Исключение составляют сообщения, в которых автором сделано указание об отсутствии взаимосвязи между НЯ и приёмом подозреваемого лекарственного препарата.

**Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе.** Научно-медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения «польза-риск» препарата, особенно для обнаружения новых сигналов. Необходимо проводить систематический обзор литературы (например, из Medline, Excerpta Medica, Embase, elibrary.ru, местных медицинских изданий), предпочтительно не реже **1 раза в неделю**, с целью выявления сообщений о подозреваемых НР, в том числе абстрактов в материалах конференций или монографий.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных препаратов, то необходимо рассматривать только те из них, которые определяются автором(ами) публикации как имеющие по меньшей мере возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными подозреваемыми НР.

Сообщения, оценённые как валидные, подлежат представлению в уполномоченные органы согласно требованиям действующего законодательства.

Отсчёт времени, установленного для представления сообщения о НР, начинается с момента, когда появилась информация о НР, отвечающая требованиям по минимальной информации для срочного сообщения.

Следует оформлять один случай НР для каждого идентифицируемого пациента, о котором сообщается, и в сообщении следует представлять важную для оценки медицинскую информацию.

Ссылку(и) на публикацию следует приводить как источник сообщения о НР.

**Сообщения из других источников.** Если становится известно о сообщении о подозреваемой НР из немедицинского источника, например из непрофильной прессы или других средств информации, его следует обрабатывать как спонтанное сообщение. Следует приложить все усилия, чтобы проработать случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о НР.

**Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из Интернета или цифровых средств информации.** Следует регулярно просматривать Интернет или цифровые средства информации на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых НР. В данном контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, если держатель РУ владеет, оплачивает или контролирует их. Следует обеспечить такую периодичность просмотра указанных источников, чтобы выполнялось требование по времени представления потенциальных валидных сообщений о НР в уполномоченные органы, считая с даты, когда информация была размещена.

Рекомендуется активный мониторинг специальных интернет-сайтов или цифровых средств информации, таких как сайты поддержки пациентов с определёнными заболеваниями, чтобы проверять, описывают ли они важные вопросы безопасности, которые могут потребовать составления сообщения в соответствии с действующими требованиями. Периодичность мониторинга этих сайтов или цифровых средств информации должна определяться рисками, связанными с мониторируемым лекарственным препаратом.

В отношении случаев НР из Интернета или цифровых средств информации идентифицируемость составителя сообщения относится к существованию

реального лица, то есть возможности проверить правильность контактных данных составителя отчёта (например, был представлен действительный адрес электронной почты). Контактные данные следует использовать только для целей фармаконадзора. Если отсутствует страна первоисточника, то следует указывать страну, где информация была получена, в зависимости от того, где выполняется мониторинг.

Если становится известно о сообщении о подозреваемой НР, описанной в цифровых средствах информации, следует оценить сообщение, чтобы определить, подпадает ли оно под требования о выполнении срочного информирования уполномоченных органов.

### **Сообщения, полученные по запросу**

**Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу** — это сообщения, полученные от систем организованного сбора данных, которые включают клинические исследования, неинтервенционные исследования, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, другие программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников или сбор данных по эффективности или приверженности пациентов к лечению.

Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу, не следует считать спонтанными сообщениями.

Сообщения о НР, полученные по запросу, следует классифицировать как сообщения, полученные в ходе исследований, и выполнять соответствующую оценку причинно-следственной связи с целью их соответствия условиям срочного представления сведений в уполномоченные органы.

### **Валидация сообщений**

Срочному представлению в уполномоченные органы подлежат только индивидуальные сообщения о НР, которые имеют положительные результаты валидации на наличие **минимальной требуемой информации**, которая включает:

- идентификацию заявителя;
- идентификацию пациента;
- наличие по меньшей мере одного подозреваемого лекарства;
- наличие по меньшей мере одной подозреваемой НР.

Отсутствие одного из четырёх содержательных элементов минимальной информации означает, что случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного представления сообщения о нежелательных реакциях.



Если первоисточник сделал утверждение, что исключается наличие причинно-следственной связи между назначением лекарственного препарата и НЯ, и получатель (уполномоченный орган здравоохранения или держатель РУ) согласен с этим, сообщение определяется как **невалидное** индивидуальное сообщение о НЯ, поскольку минимальная требуемая информация является неполной.

Сообщение также определяется как невалидное, если сообщается, что пациент перенёс НР, и не представлено указание или описание перенесённой НР.

При сборе сообщений о подозреваемых НР через Интернет или цифровые средства информации термин «идентифицируемый» относится к возможности проверки существования заявителя и пациента.

Уполномоченные органы и держатели РУ должны проявлять должную тщательность в работе по сбору недостающих данных в сообщениях. Тем не менее сообщения о НР, по которым минимальная информация является неполной, следует регистрировать в рамках системы фармаконадзора для использования в текущей деятельности по оценке безопасности.

Если одной стороне (уполномоченному органу здравоохранения или держателю РУ) становится известно, что заявитель мог сообщить о подозреваемой НР также другой заинтересованной стороне, сообщение тем не менее следует считать валидным. Сообщение о НР должно включать всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

В случае *пострегистрационных неинтервенционных исследований*, если имеется несогласие между исследователем и держателем РУ или компанией-организатором клинического исследования в оценке причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного препарата и развитием НР, не следует переводить случай в более низкую по степени достоверности взаимосвязи категорию. В сообщении о НР следует представить мнения исследователя, компании-организатора и держателя РУ.

#### **Последующая работа с сообщениями о НР**

При первоначальном получении сообщения о подозреваемых НР информация в них может быть неполной. В этих случаях следует получить дополнительную подробную информацию, являющуюся важной для научной оценки случаев развития НР.

Методы последующей работы следует нацелить на оптимизацию сбора недостающей информации. Насколько возможно, следует получать письменное подтверждение сведений, представленных устно.

В случаях, когда информация получена непосредственно от пациента или потребителя, предполагающего наличие НР, и является неполной, следует предпринять попытки получения согласия на контакт с соответствующим медицинским работником, чтобы получить дополнительную информацию. Если меди-

цинский работник подтвердил (полностью или частично) такой случай, следует точно отразить данную информацию в индивидуальном сообщении о НР.

В отношении подозреваемых НР, связанных с лекарственным препаратом биологического происхождения, особую важность имеет точная идентификация соответствующего лекарственного препарата в отношении его изготовления. Поэтому следует принимать все надлежащие меры для точного указания торгового названия лекарства и номера партии.

#### **Управление данными**

Электронные данные и бумажные сообщения о подозреваемых НР следует хранить и обращаться с ними таким же образом, как и с другими медицинскими записями, включая выполнение требований по обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и заявителей, и в соответствии с требованиями национального законодательства о защите персональных данных.

При вводе данных в электронные базы используется специальная терминология, которая должна систематически мониториться и валидироваться. Персонал должен быть проинструктирован в части ввода данных по использованию терминологии, квалификация персонала должна периодически подтверждаться.

Сообщения о НР, полученные от заявителя, следует обрабатывать непредвзято, без внесения изменений и приписываний. Сообщения должны включать дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный дословный текст следует кодировать с использованием соответствующей терминологии.

Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать прослеживаемость («документальный след») всех введённых или изменённых данных, в том числе даты и источников полученных данных, а также даты и места, в которое данные передаются.

Следует регулярно проверять базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о НР.

#### **Управление качеством**

Уполномоченным органам здравоохранения и держателям РУ следует иметь систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие необходимым стандартам на каждой стадии обращения с сообщениями о НР: сбор, передача, управление, кодирование и архивирование данных, валидация и оценка случая, получение последующей информации и представление индивидуальных сообщений о НР.

Следует проводить соответствующее обучение персонала, который непосредственно ведёт деятельность по фармаконадзору, а также персонала других отделов, которые могут получать или обрабатывать сообщения по безопасности (например, отдел кли-

нической разработки, продаж, медицинской информации, юридический, контроля качества). Обучение должно включать соответствующие разделы законодательства и руководств в сфере фармаконадзора, а также специальное обучение по обработке отчётов.

### Особые ситуации

**Беременность.** Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, в которых эмбрион или плод могли подвергаться воздействию лекарств (посредством либо воздействия на мать, либо передачи препарата через сперму после воздействия на отца), чтобы собрать информацию об исходе беременности и возможном влиянии на развитие ребёнка. Если действующее вещество (или один из его метаболитов) имеет длительный период полувыведения, это следует принимать во внимание при оценке возможности воздействия на плод, в случае если препарат принимался до зачатия.

Следует обеспечить наличие наиболее подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарств во время беременности с целью возможности выполнения оценки причинно-следственной связи. Для этих случаев могут быть разработаны и использоваться стандартные вопросники.

Серьёзные нежелательные реакции во время беременности, которые подлежат **срочному** репортированию в уполномоченные органы:

- врождённые аномалии или отставание в развитии у плода или ребёнка;
- смерть плода и самопроизвольный аборт;
- подозреваемые НР у новорождённого, которые классифицируются как серьёзные.

Не подлежат срочному репортированию случаи о:

- прерывании беременности без информации о врождённом пороке развития;
- воздействии ЛП на течение беременности без данных об исходе или сообщения, в которых имеется нормальный исход, поскольку не имеется подозреваемой НР.

Однако данные сообщения следует обрабатывать, как и другие сообщения о НР.

В определённых случаях все сообщения о воздействии лекарственных препаратов в период беременности могут подлежать срочному сообщению в уполномоченные органы. Данное условие может быть включено в ПУР и, как правило, обусловлено наличием противопоказания по применению ЛП во время беременности или его выраженной тератогенностью и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга.

Следует незамедлительно уведомлять уполномоченные органы о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, группа сходных аномальных исходов).

**Кормление грудью.** Следует сообщать о подозреваемых НР, которые имеются у младенцев после воздействия лекарственного препарата при его проникновении в грудное молоко.

### **Использование лекарственных препаратов в педиатрии и у пожилых людей**

Следует прилагать все возможные усилия для указания возраста или возрастной группы пациента, чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы о безопасности, характерные для определённой возрастной группы населения.

Если использование ЛП распространено среди групп пациентов, не включённых в одобренную Инструкцию по медицинскому применению, важно, чтобы осуществлялся мониторинг безопасности.

**Сообщения о передозировке, злоупотреблении, неправильном применении, медицинских ошибках или воздействии, связанном с профессиональной деятельностью.** В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка, воздействие, связанное с профессиональной деятельностью, не привели к развитию НР, они не подлежат процедуре срочной отчётности в уполномоченные органы. Эти данные следует учитывать в соответствующем ПООБ и ПУР, если это применимо. Если эти сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение «польза-риск» лекарственного препарата, о них следует уведомлять уполномоченные органы в соответствии с требованиями законодательства.

**Отсутствие терапевтической эффективности.** Сообщения об отсутствии терапевтической эффективности следует регистрировать.

Данные сообщения не подлежат срочной отчётности в уполномоченные органы; они учитываются в ПООБ.

В определённых случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности **в течение 15-дневного срока:**

- угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо развитием нового устойчивого штамма бактерии, ранее считавшегося восприимчивым;
- если подозреваемыми лекарственными препаратами являются вакцины и контрацептивы.

В отношении вакцин следует сообщать о случаях отсутствия эффективности, в частности, чтобы выделить потенциальные сигналы о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцин, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы могут потребовать оперативных действий и дальнейшего изучения в ПРИБ.

**Срочное представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственных препаратов**

Представлению в уполномоченные органы подлежат только сообщения о НР, *прошедшие валидацию*. Отсчёт времени начинается с того момента, когда репортеру стала доступна информация по 4 минимальным критериям (см. выше).

Если была привлечена Контрактная исследовательская организация (КИО) для сбора информации по безопасности лекарственных препаратов, выполнения поиска в литературе и/или составления сообщений о НР (переданы функции фармаконадзора), то необходимо, чтобы у КИО были прописаны СОП с временными шкалами процедуры обработки НР и обязанностью представлять сообщения о НР в уполномоченные органы.

Следует избегать дублирования представления сообщений в уполномоченные органы.

Если получена дополнительная *важная* информация в отношении ранее представленного сообщения о НР, отсчёт времени для составления последующего сообщения начинается снова для подачи последующего сообщения от даты получения важной последующей информации.

Несущественная дополнительная информация включает:

- обновлённые комментарии по оценке случаев;
- исправления ошибок в предыдущей версии случая.

***Требования по срочному представлению сообщений о нежелательных реакциях***

Держатели РУ в срок **до 15 календарных дней от даты получения** держателем РУ или его представителем *минимальной требуемой информации*, сообщают в уполномоченный орган государства-члена ЕАЭС сведения о:

- серьёзной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории государства-члена;
- серьёзной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территориях иных государств.

Установленный срок уведомления применяется к первичной и к последующей информации о НР.

**Способ и форма представления сообщений о нежелательных реакциях.** Индивидуальные сообщения о НР следует представлять в уполномоченный орган государства ЕАЭС в электронном виде.

Формат индивидуальных сообщений о НР должен соответствовать руководству Международной конференции по гармонизации технических требований к ЛП (ICH) «Управление данными по клинической безопасности — элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций» (E2B).

При составлении сообщений о НЯ следует руководствоваться Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, Всемирной организацией здравоохранения (МКБ-10) или терминологией, рекомендованной действующей версией Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности ICH (MedDRA).

**Требования по срочному представлению иной информации по безопасности лекарственного средства.** В срок **не более 15 календарных дней** подлежит срочному представлению информация, которая может свидетельствовать об изменениях в соотношении «польза-риск» лекарственного средства, а именно:

- а) превышение ожидаемой частоты СНР, которое может оказать влияние на соотношение «польза-риск»;
- б) ограничения в распространении лекарственного препарата, отзыв лекарственного препарата с рынка, непродление, аннулирование или приостановка действия РУ на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью, инициированные регулирующими органами или держателями РУ;
- в) внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью;
- г) проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного, клинического или доклинического исследования;
- д) данные по безопасности, установленные в результате деятельности по выявлению сигнала;
- е) проблемы по безопасности, связанные с применением off-label (применение препарата по неутверждённым показаниям);
- ж) проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в Инструкции по медицинскому применению или в маркировке;
- з) недостаточная эффективность (или её отсутствие) при патологии, представляющей угрозу для жизни, а также вакцин и контрацептивных средств;
- и) проблемы по безопасности, обусловленные поставками сырья.

Также срочному репортированию подлежат:

- подозреваемые НР, связанные с дефектом качества или фальсифицированными ЛП;
- подозреваемая передача инфекционного агента через ЛП.

**Периодически обновляемый отчёт по безопасности**

ПООБ представляет собой документ по фармаконадзору, который позволяет держателю РУ представлять оценку соотношения «польза-риск» ЛП на определенных этапах пострегистрационного периода.



Такая оценка должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла ЛП. Информация по безопасности и эффективности ЛП собирается на протяжении определенного промежутка времени, который составляет отчетный период.

ПООБ и ПУР дополняют друг друга. Представление их в уполномоченные органы зависит от того, на каком этапе жизненного цикла находится лекарственный препарат. Главной целью ПООБ является интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью ПУР является пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование. ПООБ рассматривает общий профиль безопасности как часть интегрированной оценки риска и пользы ЛП в установленные временные периоды, поэтому в нем рассматривается гораздо более широкий диапазон возможных НР. При этом лишь небольшая часть рисков будет классифицироваться как важные идентифицированные или важные потенциальные риски и рассматриваться в качестве проблем по безопасности в рамках ПУР.

Подготавливается один ПООБ для всех лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям, способам введения, формам выпуска и режимам дозирования. В определённых случаях может потребоваться представление данных по отдельным показаниям, формам выпуска, способам введения или режимам дозирования в отдельном разделе ПООБ с соответствующим отражением аспектов профиля безопасности, без подготовки отдельного ПООБ. Подготовка отдельного ПООБ может быть обоснована в исключительных случаях, например, при наличии формы выпуска ЛП с полностью отличными показаниями к медицинскому применению.

Периодичность и сроки представления ПООБ определяются согласно перечню, утверждаемому уполномоченными органами государств ЕАЭС.

Для лекарственных препаратов, международное непатентованное наименование (МНН) или группировочное наименование (ГН) которых не включено в указанный перечень, периодичность представления ПООБ составляет:

- каждые 6 месяцев от международной даты регистрации на протяжении первых 2 лет;
- ежегодно на протяжении последующих 2 лет;
- далее — каждые 3 года.

Срок подачи ПООБ от даты окончания сбора данных составляет **не более 90 календарных дней**.

ПООБ подлежит подаче незамедлительно, в срок **до 60 календарных дней** от даты получения письменного запроса уполномоченного органа государства ЕАЭС.

ПООБ подлежат подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском или ан-

глийском языках с обязательным переводом на русский язык следующих разделов:

- краткого изложения основного содержания;
- интегрированного анализа соотношения «польза-риск» по одобренным показаниям;
- заключения.

По запросу уполномоченного органа необходимо **в течение 30 календарных дней представить перевод на русский язык** других разделов ПООБ.

### Управление сигналом

Термин «сигнал» в фармаконадзоре — это информация, поступающая из одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала.

Таким образом, сигнал — это новая информация о потенциальном риске применения ЛП. Сигналом может быть ещё неизвестное НЯ или изменение тяжести, характера, частоты уже известной НР. Сигнал безопасности позволяет выдвинуть гипотезу о новом риске применения ЛП, собственно, он сам является гипотезой, которая требует дальнейшей тщательной проверки.

Источники получения сигнала включают в себя все данные, получаемые при применении ЛП. Например, это могут быть спонтанные сообщения. Для генерирования сигнала обычно необходимо более 1 сообщения с однотипной информацией. При этом учитывается серьёзность события и качество сообщений. В исключительных случаях даже одного качественного сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и приёмом ЛП может быть достаточно для генерации сигнала (например, случай развития анафилактического шока или эпидермального некролиза или апластической анемии).

### Процесс обработки сигналов

Процесс обработки сигналов включает в себя следующие этапы:

- а) выявление сигнала;
- б) валидация сигнала;
- в) анализ;
- г) оценка сигнала;
- д) рекомендации по дальнейшим действиям;
- е) обмен информацией.

Указанная логическая последовательность работы с сигналом может изменяться в зависимости от источника информации.



### Выявление сигнала

Для выявления сигналов в настоящее время используются качественные и количественные методы. При выборе метода, прежде всего, необходимо учитывать объем получаемых данных. Качественные методы (например, обзор индивидуальных отчетов по безопасности) позволяют проводить оценку небольшого количества сообщений, но будут малоэффективны при работе с большими электронными базами данных. Для обнаружения сигналов в таких базах применяются количественные методы с использованием принципов непропорциональной статистики. Статистические методы позволяют проводить автоматизированный скрининг соответствующих индивидуальных сообщений. Следует помнить, что генерированный с использованием любого количественного метода сигнал требует обязательной последующей клинической оценки, которая проводится квалифицированным экспертом.

Работа по выявлению сигнала должна проводиться регулярно в соответствии с установленной периодичностью.

### Валидация сигнала

Валидация сигнала — это процесс первичной оценки данных, на основании которых был генерирован сигнал. Необходимо убедиться, что имеющаяся документация достаточна для предположения наличия потенциальной причинно-следственной связи между приемом подозреваемого ЛП и новым НЯ или новым аспектом известной НР.

На этапе валидации сигнала принимается во внимание:

- Клиническая значимость, в том числе:
  - уровень и качество доказательств (экспозиция препарата, количество и качество сообщений, наличие временной связи, правдоподобный механизм НР с учётом известных или предполагаемых фармакологических свойств подозреваемого препарата или класса препаратов, реакция на отмену и повторное назначение, наличие альтернативных объяснений);
  - серьезность и тяжесть НР, её исходы;
  - новизна реакции;
  - возможность нового лекарственного взаимодействия;
  - развитие НР в особых группах пациентов.
- Отсутствие информации о новом сигнале:
  - в справочной информации о безопасности препарата, в инструкции по медицинскому применению;
  - в периодически обновляемых отчетах по безопасности ЛП, в планах управления рисками.
- Наличие информации о новом сигнале в других источниках:

- литературные данные;
- экспериментальные данные;
- в более крупных базах данных (например, объединенные базы данных;
- уполномоченных органов стран, входящих в ЕАЭС, EudraVigilance, Vigibase и др.).

Валидированный сигнал требует дальнейшей его оценки. Сигнал, который был генерирован, но не прошел этап валидации, должен оставаться под контролем. Держатели РУ и уполномоченные органы обеспечивают отслеживание и сбор дополнительной информации по таким сигналам.

### Анализ сигнала

Ключевым моментом в процессе управления сигналом является своевременное выявление валидированных сигналов, которые могут повлиять на общественное здоровье или оценку соотношения «польза-риск» при медицинском применении ЛП. Такие сигналы имеют приоритетное значение и должны анализироваться без задержки.

В процессе выделения приоритетных сигналов учитывают многие факторы, в частности:

- а) уровень и согласованность доказательств (биологическая и фармакологическая достоверность, большое количество случаев, быстрый их рост за непродолжительный период времени, поступление информации из разных источников или стран);
- б) влияние НР на пациента (серьезность, тяжесть, обратимость, возможность предотвратить её развитие, клинические исходы);
- в) влияние на общественное здоровье (степень использования ЛП в общей популяции и в отдельных группах повышенного риска — беременные, дети, пожилые; возможность неправильного применения ЛП, совершения ошибки и др.).

К приоритетным могут быть отнесены сигналы, выявленные в период решения вопроса о регистрации нового действующего вещества, сигналы на конкретные ЛП или явления, которые находятся под особым контролем уполномоченных органов или потенциально могут привлечь высокое внимание средств массовой информации.

### Оценка сигнала

Целью оценки валидизированного сигнала является определение степени достоверности причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и подозреваемым ЛП, а также решение вопроса о необходимости сбора дополнительных данных или принятия регуляторных мер.

В отношении нового сигнала о серьезной или тяжелой НР, когда первоначальная оценка доступной информации подтверждает гипотезу о потенциаль-

ном риске, можно принять временные меры, позволяющие быстро предотвратить или свести к минимуму возможный риск.

В других случаях собирается вся имеющаяся информация по соответствующему сигналу. Проводится полный анализ всех фармакологических, доклинических и клинических данных, литературных статей, спонтанных сообщений, неопубликованной информации от держателей РУ и уполномоченных органов государств.

При работе с сигналом необходимо пользоваться признанной международной терминологией и классификацией НР по системно-органным классам.

Следует помнить, что в процессе оценки сигнала новые данные по безопасности могут распространяться на другие препараты данного класса, а выявленные новые НР иметь более серьезные последствия. Так, неврит зрительного нерва может быть первым признаком более тяжелого осложнения — множественного склероза, удлинение интервала QT приводить к тяжелым аритмиям, а дегидратация — к развитию острой почечной недостаточности.

#### *Рекомендации по дальнейшим действиям*

По результатам оценки сигнала уполномоченные органы государств-членов Союза составляют рекомендации, определяющие дальнейшие действия. При этом следует помнить, что принятие регуляторных мер возможно на любом этапе управления сигналом.

Наиболее часто рекомендации касаются необходимости действий со стороны держателей РУ. К ним относятся: разработка программ, стимулирующих получение дополнительной информации, составление ПУР, обзор сигнала в ПООБ. Если по выявленному сигналу имеется ограниченная информация, и её нельзя получить из других источников, уполномоченный орган может обязать держателя РУ провести пострегистрационные исследования безопасности, в том числе, проспективные. Сроки выполнения устанавливаются с учётом серьёзности изучаемой проблемы безопасности и её влияния на общественное здоровье.

В случае отсутствия риска для пациентов уполномоченный орган может принять решение об отсутствии необходимости дальнейших действий. В случае наличия высокого риска для пациентов или населения могут вводиться временные меры, включая временное приостановление применения ЛП. Вопрос продления или снятия временных мер должен решаться динамично.

#### *Обмен информацией*

На всех этапах работы с сигналами безопасности важен оперативный обмен информацией между заинтересованными сторонами (прежде всего между уполномоченными органами государств-членов, держателями РУ) и своевременное информирование общественности о новых рисках и изменениях соотношения «польза-риск» при применении ЛП.

### **Пострегистрационное исследование безопасности**

Пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ) лекарственного препарата может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем РУ добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него регулирующим органом как условие выдачи РУ или после выдачи РУ, если существует предположение о наличии рисков уже зарегистрированных ЛП, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

ПРИБ может быть интервенционным клиническим исследованием или может иметь дизайн неинтервенционного.

Задачи ПРИБ могут включать:

- количественную оценку потенциальных или идентифицированных рисков;
- изучение факторов риска и факторов, модифицирующих действие лекарства;
- оценку рисков лекарства, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе;
- оценку риска, связанного с длительным применением лекарства;
- подтверждение отсутствия рисков лекарств;
- оценку стандартной клинической практики назначения лекарств с получением дополнительных сведений о безопасности медицинской продукции;
- оценку эффективности мер по минимизации риска.

Проведение ПРИБ, предоставлении данных в уполномоченные органы, деятельность уполномоченных органов по оценке протоколов исследований и отчетов об исследованиях регулируется требованиями «Правил надлежащей клинической практики» ЕАЭС, а также следует принимать во внимание актуальные версии научных руководств, методических стандартов по фармакоэпидемиологии.

Новым требованием «GVP ЕАЭС» является процедура **обязательных** пострегистрационных исследований безопасности. Данное требование возникает, если есть обоснованное экспертное мнение относительно отсутствия важных данных, характеризующих профиль безопасности зарегистрированного ЛП, для получения которых необходимо выполнение активных методов по причине невозможности надлежащего изучения при помощи рутинных методов фармаконадзора. Такое требование регулирующего органа должно быть надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности, должно быть зафиксировано в письменном виде и включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования. Требование может также включать рекомендации по ключевым характери-

кам исследования (например, дизайн, условия, воздействие, исходы, целевая популяция). В число рекомендуемых методов могут входить методы активного мониторинга (например, мониторинг на определённых клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры), сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование типа «случай-контроль», исследование серии случаев и иные), клинические исследования, исследования потребления, фармакоэпидемиологические исследования.

### Информирование по безопасности

В правилах «GVP ЕАЭС» чётко сформулированы положения о процессе информирования по безопасности.

Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование по безопасности, являются:

- работники системы здравоохранения;
- пациенты;
- средства массовой информации (СМИ).

Распространение информации по безопасности через СМИ оказывает влияние на общественное восприятие, поэтому важно, чтобы СМИ получали информацию от уполномоченных органов в дополнение к той информации, которую они получают из других источников (например, от держателей РУ).

Информация по безопасности:

- не должна вводить в заблуждение, а также содержать каких-либо материалов и сообщений, которые могут представлять собой рекламу и иную информацию, направленную на продвижение лекарственного препарата;
- должна быть представлена объективно.

Каналы передачи информации о безопасности для достижения целевых аудиторий, которые следует использовать:

- Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения (чаще всего, через соответствующие информационные письма).
- Информация для неспециалистов: пациентов, населения (через медицинские интернет-порталы, организации здравоохранения).
- Пресса: пресс-релизы и пресс-конференции.
- Веб-сайт и веб-приложения.
- Информационные письма и бюллетени, рассчитанные на большую аудиторию.
- Научные журналы.

**Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения** — это представление держателями РУ или уполномоченными органами важной информации по безопасности напрямую работникам системы здравоохранения с целью со-

общения им о необходимости совершения определённых действий или адаптации их практики в отношении лекарственного препарата в соответствии с новыми данными по безопасности.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения не является ответом на вопросы работников системы здравоохранения либо учебными материалами в рамках рутинной деятельности по минимизации рисков.

Разработка информационного материала предполагает:

- сотрудничество между держателем РУ и уполномоченным органом;
- получение одобрения уполномоченного органа в части содержания информационного материала и плана информирования до начала его распространения.

У держателя РУ есть не менее **2 рабочих дней** для представления комментариев на замечания уполномоченного органа. В случае необходимости на данную процедуру может быть выделено больше времени по усмотрению уполномоченного органа, сроки могут быть адаптированы с учётом срочности ситуации.

При наличии нескольких держателей РУ на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо выпустить информацию, сообщение должно носить **единый согласованный характер**.

При подготовке информации рекомендуется привлекать в соответствующих случаях организации здравоохранения или научные общества, чтобы гарантировать, что представляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения может выступать в качестве дополнительных мер минимизации рисков.

Информация должна распространяться при необходимости принятия неотложных мер или изменения существующей практики в отношении лекарственного препарата в следующих случаях:

- а) приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации, обусловленные изменениями профиля безопасности лекарственного препарата;
- б) важное изменение в рекомендациях по применению лекарственного препарата по причине ограничения показаний к применению, нового противопоказания или изменения в рекомендуемых дозах, обусловленных изменением профиля безопасности;
- в) ограничения в доступности или прекращение производства лекарственного препарата, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи.

Ситуации, при которых должна рассматриваться необходимость непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения:

- а) появление в рекомендациях по применению лекарственного препарата новых важных предостережений или особых указаний;
- б) новые данные о выявлении ранее неизвестного риска, а также изменения частоты или степени тяжести известного риска;
- в) появление обоснованных данных о том, что лекарственный препарат является не столь эффективным, как считалось ранее;
- г) новые рекомендации по предотвращению развития, или купированию нежелательных реакций либо злоупотреблений, или снижению риска медицинских ошибок;
- д) информация по результатам постоянной оценки важных потенциальных рисков, доступные данные по которым на определённый момент являются недостаточными для принятия регуляторных мер (в этом случае непосредственное обращение должно содействовать тщательному мониторингу проблемы по безопасности в клинической практике, представлению сообщений о нежелательных реакциях, а также информировать о мерах минимизации потенциального риска).

#### **Информация для неспециалистов и информация в прессе**

Информация в прессе — это пресс-релизы и пресс-конференции, которые в первую очередь предназначены для журналистов.

Информационный материал для публикации в прессе должен быть написан простым (непрофессиональным) языком (например, в формате вопросов и ответов), помогать пациентам и населению разобраться в научных данных и регуляторных мерах, касающихся проблем по безопасности.

Документы на непрофессиональном языке должны содержать рекомендации и советы уполномоченных органов по минимизации рисков для пациентов и работников системы здравоохранения в отношении проблем, связанных с безопасностью, и должны сопровождаться соответствующей справочной информацией.

Уполномоченные органы размещают информацию для неспециалистов на медицинских интернет-порталах и могут дополнительно распространять их среди соответствующих сторон, например пациентов и организаций здравоохранения.

Рекомендуется привлекать пациентов и работников системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на непрофессиональном языке, чтобы гарантировать, что представляемая информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

Уполномоченные органы могут направлять пресс-релизы напрямую журналистам в дополнение к их размещению на сайтах уполномоченных органов, что позволит журналистам напрямую получить

информацию, которая соответствует научной оценке уполномоченного органа.

Взаимодействие со СМИ является важным способом охвата более широкой аудитории, а также способствует укреплению доверия к регуляторной системе.

Держатели РУ **могут подготовить и опубликовать пресс-релиз** с представлением своей позиции по проблеме, связанной с безопасностью, но он должен **содержать ссылки** на все регуляторные меры, принимаемые уполномоченным органом. Соответствующие выполняемые обзоры должны быть указаны в любой информации, представляемой держателем РУ.

Поскольку пресс-релизы, помимо журналистов, могут быть прочитаны другими читателями (например, работниками системы здравоохранения, пациентами и широкой аудиторией), в них необходимо делать ссылку на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях, если готовится также непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения, следует обеспечить их информирование, либо *до публикации*, либо *одновременно с публикацией* или распространением пресс-релиза, чтобы предоставить возможность медицинским работникам быть подготовленными к ответам на вопросы пациентов.

В случае, если проблема по безопасности представляет повышенный интерес для СМИ, либо в случае необходимости доведения до населения многоплановой и сложной информации по важному для здоровья населения вопросу, уполномоченными органами в качестве эффективного метода информирования общественности может быть рассмотрен вопрос проведения пресс-конференции с журналистами.

**Веб-сайт** представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и работников системы здравоохранения).

Уполномоченные органы, а также держатели РУ должны гарантировать, что важная информация по безопасности, размещённая на контролируемых ими веб-сайтах, будет легкодоступной и понятной пользователям.

Информация на сайтах должна постоянно обновляться, а любая устаревшая информация должна быть отмечена соответствующим образом или удалена.

**Другие средства интернет-коммуникаций.** Информация по безопасности может также распространяться в информационно-телекоммуникационной сети Интернет посредством других веб-приложений. При использовании более новых, высокоскоростных каналов связи следует принять необходимые меры, чтобы не допустить нарушения точности передаваемой информации.



В коммуникационной практике следует учитывать появляющиеся новые средства коммуникации, используемые различными целевыми аудиториями.

Информационные письма и бюллетени предназначены для регулярного представления новой информации о лекарственных препаратах и их безопасности и эффективности.

С помощью этих механизмов информирования уполномоченные органы могут охватить большую аудиторию, используя веб-приложения и другие доступные средства.

**Ответы на запросы населения.** Держатели РУ должны располагать действующими системами реагирования на запросы отдельных граждан о лекарственных препаратах.

Ответы должны содержать информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и работников системы здравоохранения, представленные уполномоченными органами.

Если вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению, пациенту следует порекомендовать обратиться к специалистам системы здравоохранения.

**Другие средства передачи информации.** Кроме рассмотренных выше способов информирования, существуют другие инструменты и каналы передачи информации по безопасности (например, публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций). Некоторые инструменты и способы информирования могут использоваться в области управления рисками, мероприятия по минимизации рисков часто включают в себя специальные программы информирования о рисках.

**Эффективность информации по безопасности**  
Информация по безопасности считается эффективной, если передаваемое сообщение принимается и понимается целевой аудиторией так, как это было задумано, и целевая аудитория реагирует на информацию принятием соответствующих мер.

Для оценки эффективности информации должны применяться соответствующие механизмы, основанные на чётких параметрах (показателях). На основании выполненной оценки эффективности должны быть сделаны выводы, определены приоритеты в отношении дальнейшей деятельности по информированию, а также при необходимости выполнена адаптация инструментов и практики в направлении соответствия потребностям целевой аудитории.

Держатели РУ несут ответственность за оценку эффективности прямого информирования медицинских работников по проблемам безопасности.

Держатели РУ должны информировать уполномоченные органы о полученных результатах оценки эффективности прямого информирования, а также любых выявленных трудностях (например, пробле-

мах со списком получателей или сроками и механизмами распространения). Соответствующие корректировочные и предупредительные меры должны быть приняты во всех случаях выявления недостаточной эффективности непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

Требования к системе качества информирования по безопасности — это наличие соответствующих Стандартных операционных процедур (СОП), обеспечивающих соответствие информирования по безопасности. Должно быть обеспечено выполнение и документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

**Требования к держателям регистрационных удостоверений.** Держатель РУ **обязан** информировать уполномоченные органы о своём намерении сделать публичное сообщение, или информирование, или размещение информации, относящейся к фармаконадзору или проблемам, связанным с безопасностью, а также с применением соответствующего лекарственного препарата.

Представление информации уполномоченным органам с целью информирования и получения согласования должно быть сделано с условием **запрета на её публикацию до истечения срока, как минимум 24 часа до её публикации.**

Уведомление уполномоченных органов одновременно с представлением информации населению возможно только в исключительных случаях и по веским причинам. К таким случаям и причинам относятся:

- обоснованная угроза жизни, здоровью или благополучию широких слоёв населения;
- случаи, определённые и обоснованные (исходя из прецедентного опыта) в Руководстве по качеству системы фармаконадзора.

Держатель РУ **несёт ответственность за объективность и точность представляемой населению информации.**

В случае если держатель РУ получает информацию о том, что третья сторона намеревается распространить информацию, которая может повлиять на соотношение «пользы-риска» лекарственного препарата, держатель РУ должен сообщить об этом в соответствующие уполномоченные органы здравоохранения.

Взаимодействие с третьими сторонами. Третьим сторонам (научным журналам, научным обществам, организациям пациентов и другим) *рекомендуется* информировать уполномоченные органы о появляющейся новой информации по безопасности лекарственных препаратов. В случае если планируется публикация данной информации, *необходимо ознакомить с ней уполномоченные органы до её публикации.*

## Меры минимизации риска

*Меры минимизации риска представляют собой действия, направленные на предотвращение развития, снижение частоты развития или степени тяжести НР, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии НР. Меры минимизации риска могут быть рутинными или дополнительными.*

Данный модуль содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска и выбору инструментов минимизации риска; он должен рассматриваться в контексте основной части требований к системе минимизации риска (раздел 6 настоящих Правил).

Большинство проблем по безопасности могут быть соответствующим образом рассмотрены при осуществлении рутинных мероприятий по минимизации рисков. Тем не менее в отношении некоторых рисков рутинные мероприятия могут быть недостаточными.

Дополнительные меры минимизации риска могут иметь различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры могут использоваться с целью обеспечения:

- процедуры выбора соответствующих пациентов, для которых польза применения лекарственного препарата превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного препарата противопоказано;
- мониторинга терапии, имеющего отношение к контролю важных рисков и/или управления НР в случае её развития.

Дополнительно могут быть разработаны специфические меры в отношении риска медицинской ошибки и/или в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного препарата, в случаях, когда является практически неосуществимым достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном препарате в Инструкции по медицинскому применению или на этикетке. Если сделан запрос на дополнительные меры, его обоснование должно быть задокументировано, указаны конкретные проблемы по безопасности и представлено детальное планирование этапов выполнения и оценки.

Дополнительные меры могут включать:

- образовательную программу;
- программу дополнительного контролируемого доступа;
- другие меры по минимизации риска.

Образовательная программа основана на целевом информировании с представлением информации, содержащейся в Инструкции по медицинскому применению и листке-вкладыше. Данная образовательная программа должна исключать рекламные цели.

Программа дополнительного контролируемого доступа может включать требования, которые должны быть выполнены до назначения лекарственного препарата, и/или отпуска, и/или использования в программе контролируемого доступа (индивидуально или в комбинации с другими требованиями), например:

- специфические методы контроля и/или обследования пациента для обеспечения соответствия строго определённым клиническим критериям;
- врач, фармацевтический работник и/или пациент документально подтверждают со своей стороны получение и осознание информации в отношении наличия серьёзного риска, сопряжённого с применением лекарства;
- точные процедуры по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации в специальной системе сбора данных, например в регистре пациентов;
- требования о проведении специального обследования или контроля состояния пациента (например, ЭКГ, анализы функции печени, почек, регулярные анализы крови, тест на беременность и пр.) до лечения и / или в процессе.

К другим мерам минимизации риска относятся:

- программа предотвращения беременности (при наличии тератогенного риска);
- ограничение максимального срока действия рецепта 30 днями;
- непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения.

## Дополнительный мониторинг

Государственная регистрация лекарственных препаратов осуществляется на основании положительного на момент регистрации соотношения «польза-риск» для определённой целевой популяции пациентов, в пределах одобренного(ых) показания(ий) и рекомендаций по применению. Однако не все риски могут быть выявлены к моменту первоначальной регистрации, иногда это происходит на пострегистрационном этапе при широком применении лекарственных препаратов на протяжении всего их жизненного цикла.

Для обеспечения контроля безопасности лекарственных препаратов пропорционально уровню риска, сопряжённого с их применением, формируются перечни ЛП, требующие расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами здравоохранения должен создаваться, поддерживаться в актуальном

состоянии и публиковаться единый список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

Данные лекарственные препараты в Инструкции по медицинскому применению и листке-вкладыше обозначаются перевёрнутым чёрным равнобедренным треугольником (▼), который сопровождается следующей пояснительной надписью: «Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях».

Для лекарственных препаратов, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных препаратов биологического происхож-

дения начальный период включения в список дополнительного мониторинга составляет 5 лет от даты государственной регистрации.

На протяжении всего жизненного цикла возможно неоднократное включение лекарственных препаратов в список подлежащих дополнительному мониторингу.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовки данной статьи.

**Участие авторов.** Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Асецкая Ирина Львовна

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: asetskayail@gmail.com

к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;

ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва

главный специалист «Центра фармаконадзора» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва

### Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

### Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова;

профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург

### Белоусов Дмитрий Юрьевич

e-mail: clinvest@mail.ru

тел. + 7 (910) 449-22-73

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

### Asetskaya Irina

*Corresponding author*

e-mail: asetskayail@gmail.com

MD, PhD, assistant of professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» of Roszdravnadzor, Moscow, Russia

Chief specialist of «Pharmacovigilance Center» of Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» of Roszdravnadzor, Moscow, Russia

### Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-code: 6912-3783

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

### Belousov Dmitry

e-mail: clinvest@mail.ru

Tel. + 7 (910) 449-22-73

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-code: 6067-9067

General Director of LLC «Center for Pharmacoeconomics Research»



## Литература / References

- База данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. [База данных «Farmakonadzor» AIS Roszdravnadzora. (In Russ.)] Режим доступа: [http://www.rozdravnadzor.ru/services/npr\\_ais](http://www.rozdravnadzor.ru/services/npr_ais).
- Информационное письмо № 01И-14/10 от 12.01.2010 г. «О предоставлении информации о неблагоприятных реакциях ЛС в рамках клинических исследований через «АИС Росздравнадзора». [Informacionnoe pis'mo № 01И-14/10 от 12.01.2010 г. «O predostavlenii informacii o neblagopriyatnyh reakciyah LS v ramkah klinicheskikh issledovanij cherez «AIS Roszdravnadzora». (In Russ.)]
- Информационное письмо № 01И-869/17 от 12.04.2017 г. «О новых законодательных требованиях в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов». [Informacionnoe pis'mo № 01И-869/17 от 12.04.2017 г. «O novyx zakonodatel'nyh trebovaniyah v oblasti monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh preparatov». (In Russ.)]
- Информационное письмо № 04-1192/11 от 28.11.2011 г. «Об информационных письмах Росздравнадзора по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств». [Informacionnoe pis'mo № 04-1192/11 от 28.11.2011 г. «Ob informacionnyh pis'mah Roszdravnadzora po voprosam monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh sredstv». (In Russ.)]
- Методические рекомендации «Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 22 октября 2009 г.). [Metodicheskie rekomendacii «Algoritm vzaimodejstviya uchastnikov sistemy farmakonadzora po vyyavleniyu i rabote so spontannymi soobshcheniyami» (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya 22 o Oct. 2009 g.). (In Russ.)]
- Методические рекомендации «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы)» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 07.10.2008 г.). [Metodicheskie rekomendacii «Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoj svyazi «neblagopriyatnaya pobochnaya reakciya — lekarstvennoe sredstvo» (klassifikaciya i metody)» (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya 07.10.2008 g.). (In Russ.)]
- Методические рекомендации «Подготовка разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения 4 июня 2013 г.). [Metodicheskie rekomendacii «Podgotovka razrabotchikami i proizvoditelyami lekarstvennyh preparatov, nahodyashchihся v obrashchenii na territorii Rossijskoj Federacii, periodicheskikh otchetov po bezopasnosti lekarstvennyh preparatov» (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya 4 June 2013 g.). (In Russ.)]
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 04.06.2014 г. № 497-ст). [Nacional'nyj standart RF GOST R ISO 14155-2014 «Klinicheskie issledovaniya. Nadležashchaya klinicheskaya praktika» (utv. Prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 04.06.2014 g. № 497-st). (In Russ.)]
- Постановление Правительства РФ № 1043 «Об утверждении положения о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств» от 15.10.2012 г. [Postanovlenie Pravitel'stva RF № 1043 «Ob utverzhenii polozheniya o federal'nom gosudarstvennom nadzore v sfere obrashcheniya lekarstvennyh sredstv» ot 15.10.2012 g. (In Russ.)]
- Постановление Правительства РФ № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» от 30.06.2004 г. [Postanovlenie Pravitel'stva RF № 323 «Ob utverzhenii Polozheniya o Federal'noj sluzhbe po nadzoru v sfere zdravoohraneniya» ot 30.06.2004 g. (In Russ.)]
- Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 03.11.2016 г.). [Pravila nadležashchej klinicheskoj praktiki Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza (utv. resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoi komissii № 79 ot 03.11.2016 g.). (In Russ.)]
- Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016 г.). [Pravila registracii i ehkspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya (utv. resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoi komissii № 78 ot 03.11.2016 g.). (In Russ.)]
- Приказ Минздравсоцразвития РФ № 1413н «Об утверждении Методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации» от 23.11.2011 г. [Prikaz Minzdravsoctzavitiya RF № 1413н «Ob utverzhenii Metodicheskikh rekomendacij po sodержaniyu i oformleniyu neobhodimyh dokumentov, iz kotoryh formiruetsya registracionnoe dos'e na lekarstvennyj preparat dlya medicinskogo primeneniya v celyah ego gosudarstvennoj registracii» ot 23.11.2011 g. (In Russ.)]
- Приказ Минздравсоцразвития РФ № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» от 26.08.2010 г. [Prikaz Minzdravsoctzavitiya RF № 757н «Ob utverzhenii poryadka osushchestvleniya monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya, registracii pobochnyh dejstvij, ser'joznyh nezhelatel'nyh reakcij, nepredvidennyh nezhelatel'nyh reakcij pri primenenii lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya» ot 26.08.2010 g. (In Russ.)]
- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 г. [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF № 200н «Ob utverzhenii pravil nadležashchej klinicheskoi praktiki» ot 01.04.2016 g. (In Russ.)]
- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 г. [Prikaz Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zdravoohraneniya № 1071 «Ob utverzhenii poryadka osushchestvleniya farmakonadzora» ot 15.02.2017 g. (In Russ.)]
- Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Reshenie № 79 «Ob utverzhenii Pravil nadležashchej klinicheskoi praktiki Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ.)]
- Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Reshenie № 87 «Ob utverzhenii Pravil nadležashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ.)]
- Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях — производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) от 05.10.2009 г. [Rukovodstvo po organizacii sistemy monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh sredstv (farmakonadzora) v kompaniyah — proizvoditelyah lekarstvennyh sredstv ili derzhatelyah registracionnyh udostoverenij (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya) ot 05.10.2009 g. (In Russ.)]
- Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии № 88 от 03 ноября 2016 г.). [Trebovaniya k instrukcii po medicinskomu primeniyu lekarstvennogo preparata i obshchej karakteristike lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya (utv. resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoi komissii № 88 ot 03 Nov. 2016 g.). (In Russ.)]
- Федеральный закон РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. (ред. от 03.07.2016 г., с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017 г.). [Federal'nyj zakon RF № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 g. (red. ot 03.07.2016 g., s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2017 g.). (In Russ.)]
- EMA: Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). 30 March. 2017.
- EMA: Note for Guidance on Clinical Safety Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95). June 1995.
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacovigilance Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. 2013 May.
- Food and Drug Administration. Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorization safety studies. 26 September 2012.
- International Conference on Harmonization. Harmonized Tripartite Guideline. «Guideline for Good Clinical Practice» (E6R2). 2016 November.
- MedDRA dictionary. Режим доступа: <http://www.meddra.org>
- Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public, WHO, 2012.
- The Importance of Pharmacovigilance — Safety Monitoring of Medicinal Products. WHO. — 2012. — 52 p.