



Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

**Надлежащая практика фармаконадзора
Российской Федерации и Евразийского
экономического союза,
гармонизация с международными подходами и
практиками**

С.В. Глаголев, M.Sc. (Pharm. Med), заместитель начальника Управления - начальник
отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного
контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора

Международная научно-практическая конференция
ФАРМАКОНАДЗОР. Современные вызовы и возможности

10 октября 2018 года, г. Москва, Россия

Эволюция подходов к обеспечению качества, эффективности и безопасности лекарственных средств

- Предпосылки**
- Снижение роли «блокбастерной» стратегии
 - Развитие «рациональных» технологий поиска лекарственных средств (rational drug discovery)
 - Развитие биотехнологий необходимость управления рисками биологических ЛС
 - Сегментация рынка, орфанные ЛС
 - Рост доли биоаналогов
 - Глобализация и необходимость трансфера технологий
 - Возрастание нагрузки на регуляторные органы вследствие усложнения разработки и производства ЛС



Интеграция принципов

«встроенного качества» в :

1. разработку ЛС
2. управление рисками
3. обеспечение качества

Обеспечивает:

- раннее выявление и предупреждение дефектов качества и проблем безопасности;
- безопасное использование «сложных» продуктов;
- Ускорение вывода на рынок «специальных» лекарственных средств;
- постоянное совершенствование продукта;
- снижение административных барьеров («профилактика» дефектов качества и прогнозирования изменений);
- снижение себестоимости;
- повышение эффективности фармаконадзора;
- непрерывное научно-обоснованное развитие регуляторных требований.

Источники:

- Debnath, S., Raj, V. P., Prasanth, G., & Babu, M. N. (2013). Quality by design: a modern approach to pharmaceutical development. *American Journal of Pharm Research*, 3(7)
- Rathore AS, Mhatre R (2009), *Quality by Design for Biopharmaceuticals: Principles and Case Studies*, Wiley
- PriceWaterhouseCooper (2007) *Pharma 2020: The vision Which path will you take?*

Единая нормативная база в области регулирования рынка лекарственных средств

Статья 30 Договора о ЕАЭС от 29.05.2014 г.

Соглашение «О единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС» от 09.10.2014 г.

Единая информационная система ЕАЭС (10)
(Реестры + Маркировка/Упаковка + ОТС-сегмент + Номенклатура ЛФ + Терминология)

Безопасность

Эффективность

Качество (контроль/обеспечение)

GLP (1)

GVP (1)

GCP (1)

BE/BA (2)

GMP (1)

PI (4)

GPhP (2)

GDP (1)

Нормативно-правовая база фармаконадзора

- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития»
- Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза, утвержденные Советом Евразийской Экономической Комиссии 03.11.2016 2016 № 87
- Правила надлежащей клинической практики (GCP) ЕАЭС, утверждённые Советом ЕЭК 03.11.2016 2016 № 79
- Приказ Росздравнадзора «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 № 1071
- Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 758н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения»(зарегистрирован Минюстом России 31.08.2010 № 18325)

Элементы GVP



Заповеди GVP

- 1) Понять и принять философию СМК
- 2) Установить персональную ответственность
- 3) Создать простые документы на основе реальных процессов (критические процессы фармаконадзора!)
- 4) Фиксировать все события (в т.ч. в программных ресурсах)
- 5) Провести обучение всего персонала (как минимум, ISO 9001 и GVP)
- 6) Работать над изменениями и отклонениями
- 7) Не усложнять работу и учитывать ресурсы
- 8) Не обманывать себя (поддерживать связь документов с реальной жизнью)
- 9) Ежедневно развиваться и работать над собой

Мастер-файл СФ: обязательная информация



Методические
рекомендации
Росздравнадзора от
15.01.2018
«Типовой мастер-файл
системы
фармаконадзора»
<http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/49042>

Информация об **УЛФ**

Организационная структура,
делегированная деятельность по ФН

Источники информации по безопасности

Источники информации по безопасности

Процессы: процедурная документация,
описание процессов

Методы мониторинга СФ

СК СФ (процедурная документация,
обучение, аудит)

Приложения

Функции уполномоченного лица по фармаконадзору



Обзор профиля безопасности и соотношения
польза-риск

Владение полной информацией о **ММР, иных
обязательствах** в отношении безопасности
ЛП

ПРИБ: участие в разработке и утверждении протоколов;
владение полной информацией по назначенным,
проводимым и их результатам

ПУР: участие в разработке, дополнение

Функции по фармаконадзору: обеспечение выполнения

Чрезвычайные ситуации по безопасности:
помощь в подготовке регуляторных мер

РО: обеспечение качества представляемых данных
Представление полных и своевременных **ответов на
запросы**

Представление всей информации в отношении
соотношения польза-риск

Функционирование как единое **контактное лицо** с 24-
часовым доступом

Критические процессы системы фармаконадзора держателя РУ

Непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения польза-риск

Внедрение, реализация и оценка системы управления рисками

Процедуры работы с индивидуальными сообщениями о НР

Выявление и оценка сигналов безопасности

Разработка и представление ПОБ

Обеспечение соответствия информации в ИМП

Взаимодействие, ответы на запросы, представление информации

Извещение о нежелательной реакции

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Первичное

Дополнительная информация к сообщению
№ _____ от _____

Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* _____ Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Вес _____ кг							
Возраст _____ Беременность <input type="checkbox"/> срок _____ недель							
Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____							
Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция					Дата начала НР _____		
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)					Критерии серьезности НР:...		
					<input type="checkbox"/> Смерть		
					<input type="checkbox"/> Угроза жизни		
					<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление		
					<input type="checkbox"/> Инвалидность		
					<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии		
Дата разрешения НР _____					<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие		
					<input type="checkbox"/> Не применимо		
Предпринятые меры							
<input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС							
<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)							
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия _____							
Исход							
<input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений							
<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____							
<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо							
Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да Результат _____ <input type="checkbox"/> Не применимо							
Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							
Данные сообщającego лица							
<input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной							
Контактный телефон/e-mail:* _____							
Ф.И.О. _____							
Должность и место работы _____							
Дата сообщения _____							

* поле обязательно к заполнению

Сообщение может быть отправлено:

- e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru,
- факс: +7(495)698-15-73,
- он-лайн на сайте www.npr.roszdravnadzor.ru
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Экспресс отчетность держателей РУ

Сообщения в течение 15 календарных дней (пункты 7.1.7.1 и 7.1.7.3 GPRV ЕАЭС):

1. серьезные НР в Российской Федерации
2. серьезные непредвиденные НР, выявленные на территории иных государств
3. превышение ожидаемой частоты развития серьезных НР, которое может оказать влияние на соотношение "польза - риск"
4. регуляторные ограничения по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью в других государствах (включая изменения инструкции)
5. проблема по безопасности, выявленная в ходе клинического или доклинического исследования
6. сигналы безопасности, которые могут оказать влияние на соотношение «польза – риск»
7. проблемы по безопасности, связанные с применением ЛП off-label
8. проблемы по безопасности, связанные с ошибками инструкции или маркировки
9. недостаточная эффективность ЛП, применяемых при жизнеугрожающей патологии, а также вакцин и контрацептивных средств
10. проблемы по безопасности, связанные с исходным сырьем для производства ЛП (или) его поставками

Этапы обработки спонтанных сообщений

- Проверка валидированного минимума информации
- Кодирование
- Причинно-следственная связь
- Необходимость срочного информирования регулятора
- Серьезность
- Тяжесть
- Предвиденность
- Достаточность информации (необходимость запроса дополнительных данных)
- Медицинские ошибки
- Дефекты качества
- Наличие сигнала
- Архивирование



СИГНАЛ

- **Междисциплинарная группа**
- **Без маркетинговых подразделений**
- **Перечень сигналов с периодичностью анализа**

Работа с сигналами

1. Выявление

- спонтанные сообщения (качественные методы, статистические методы, периодическая отчетность)
- Доклинические исследования и КИ
- Литература

2. Валидация (сопоставление данных из разных источников, (в т.ч. результатов качественного и статистического анализа спонтанных сообщений))

3. Приоритизация (цифровые/цветовые шкалы)

Варианты действий:

1. Закрытие сигнала
2. Срочный сбор информации/ доп. исследования
3. Мониторинг
3. Срочные меры по минимизации рисков

4. Анализ:

- индивидуальные и агрегированные сообщения
- данные доклинических-клинических исследований
- аналогичные проблемы в данном фармакологическом классе
- влияние на соотношение пользы и риска

Рекомендации по действиям (управление рисками)

Обмен информацией (информирование регулятора, врачей, пациентов, смежных подразделений компании)

Приказ Росздравнадзора «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 № 1071

Периодические отчеты по безопасности

(пункты, 8.4, 8.5 и 8.8 GVP ЕАЭС).

- Формат- ICH PRBER (GVP ЕАЭС)
- Периодичность и сроки очередных ПОБ для МНН и группировочных наименований утверждаются Росздравнадзором (перечень разрабатывается)
- Для ЛП, не включенных в перечень, срок
 - от даты первой регистрации в мире:
 - 1) каждые 6 месяцев на протяжении первых 2-х лет;
 - 2) ежегодно на протяжении последующих 2-х лет;
 - 3) далее – каждые 3 года
- ПОБ представляются в срок, не превышающий 90 календарных дней от даты окончания сбора данных
- Внеочередной ПОБ
 - может быть запрошен при выявлении непредвиденных НР или данных по безопасности, изменяющих отношение польза/риск
 - представляется в срок, не превышающий 60 календарных дней со дня запроса Росздравнадзора

Источники информации для подготовки ПОБ



Периодический отчет по безопасности

Представление исчерпывающего и критического анализа соотношения польза-риск лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и их кумулятивного влияния на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата

Обзор сигналов, оценка сигналов: новые, рассматриваемые, завершённые

Обобщенная информация по проблемам безопасности (важные идентифицированные риски, потенциальные риски, отсутствующая информация)

Оценка пользы

Оценка рисков, характеристика рисков

Интегрированный анализ соотношения польза-риск, оценка процедуры анализа

Заключения, действия

План управления рисками

План управления рисками (ПУР) содержит:

- подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку, предотвращение или минимизацию рисков ЛП
- оценку эффективности данных мероприятий

Обязателен для представления в составе регистрационного досье биологических препаратов

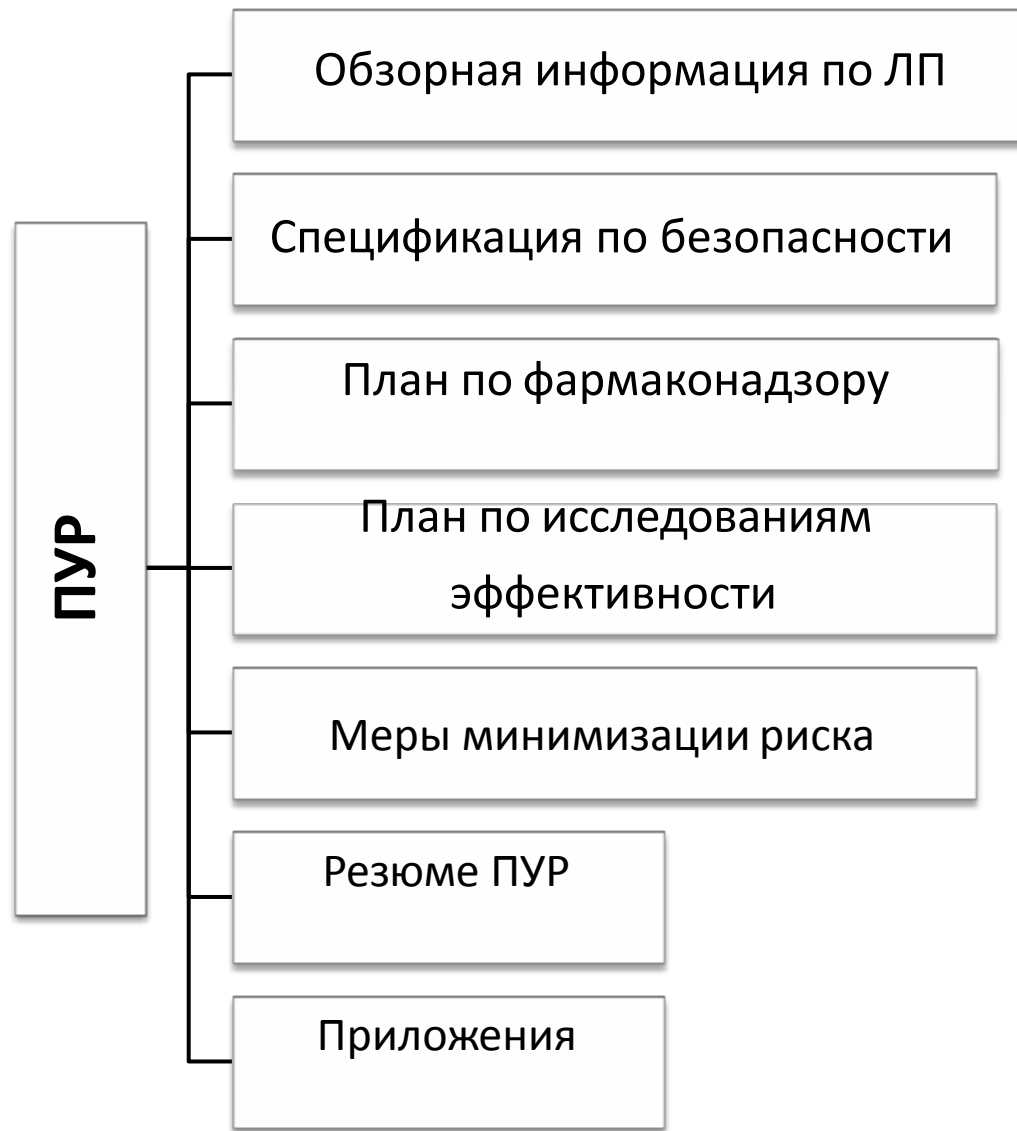
Может быть представлен держателем РУ самостоятельно

Росздравнадзор в течении 30 рабочих дней после получения результатов проверки достоверности новых данных по безопасности вправе запросить ПУР у держателя РУ

ПУР представляется в течении 60 рабочих дней после получения запроса

ПУР подлежит согласованию Росздравнадзором (максимальный срок согласования – 30 рабочих дней)

Структура ПУР



Некоторые меры минимизации риска



Базовые

Дополнительные

Качественное выполнение критических процессов фармаконадзора!

Письма для специалистов здравоохранения и пациентов, включая адресное информирование

Изменения первичной упаковки (ампулы, порты пакетов и т.д.)

Маркировка (шрифты, цвет, размер, расположение)

Изменения количества единиц дозирования в упаковке

Рецептурный статус, ПКУ, стационарное применение

Образовательные программы

Программы контролируемого доступа

Другие ММР (например)

- Программа предотвращения беременности
- непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения

Выводы

- Надлежащая практика фармаконадзора ЕАЭС является обязательным стандартом организации работы по мониторингу безопасности лекарственных препаратов держателей регистрационных удостоверений
- Переход на стандарты GVP повышает защищенность пациентов, создает условия для безопасного использования инновационных и прорывных препаратов, повышает экспортный потенциал отечественной индустрии
- Организация работы в соответствии с требованиями GVP требует наличия на предприятии СМК, знакомства специалистов с документами ICH и CIOMS по фармаконадзору и наличия достаточных кадровых ресурсов
- Структура ключевых документов системы фармаконадзора (мастер-файл, ПОБ, ПУР) соответствуют требованиям руководств ICH и EU GVP
- Выполнение требований GVP ЕАЭС будет контролироваться в ходе инспекций фармаконадзора регуляторными органами ЕАЭС



Спасибо за внимание!

Телефон: (495) 578-01-31

Факс: (495) 698-15-73

Email: GlagolevSV@roszdravnadzor.ru