

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-201-213>

Обзор / Review



# План управления рисками: экспертная оценка представления в зависимости от типа лекарственного препарата при регистрации в ЕАЭС (обзор)

Т.М. Букатина<sup>✉</sup>, Е.В. Шубникова

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

✉ Букатина Татьяна Михайловна [bukatina@expmed.ru](mailto:bukatina@expmed.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** План управления рисками (ПУР) — важный документ для оценки и управления рисками при применении лекарственного препарата (ЛП) в составе регистрационного досье ЛП. Требования к представлению ПУР и объему информации в каждом разделе этого документа зависят от вида процедуры регистрации и типа ЛП. Экспертная систематизация требований к предоставлению этого документа, изложенных в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 78) и Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87), будет способствовать корректному составлению ПУР держателями регистрационных удостоверений ЛП.

**ЦЕЛЬ.** Анализ требований к представлению частей и модулей плана управления рисками в зависимости от типа регистрируемого лекарственного препарата в рамках регистрационных процедур Евразийского экономического союза.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проанализированы и систематизированы требования к разработке ПУР, к представлению/непредставлению в составе ПУР основных частей (I–VI) и модулей части II (CI–CVIII) в зависимости от типа ЛП и процедуры регистрации. Описаны принципы представления информации в трех основных разделах ПУР: спецификация по безопасности (часть II); план по фармаконадзору (часть III); план по минимизации рисков (часть V). Информация о мероприятиях по фармаконадзору и мерах по минимизации рисков для ПУР обобщена в виде графических схем. Систематизированы данные об условиях, которые необходимо учитывать при анализе и оценке информации в основных частях (I–VI) и модулях части II (CI–CVIII) ПУР.

**ВЫВОДЫ.** Систематизация требований Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 и Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 к представлению ПУР в составе регистрационного досье и комментарии экспертов по поводу специфики подготовки этого документа в зависимости от типа ЛП и вида регистрационной процедуры позволят повысить качество разрабатываемых ПУР и в целом уровень безопасности ЛП, разрешенных к применению на территории государств — членов Евразийского экономического союза.

**Ключевые слова:** план управления рисками; фармаконадзор; система управления рисками; идентифицированные риски; потенциальные риски; оценка рисков; безопасность лекарственных препаратов; спецификация по безопасности; регистрация лекарственных препаратов; Евразийский экономический союз

**Для цитирования:** Букатина Т.М., Шубникова Е.В. План управления рисками: экспертная оценка представления в зависимости от типа лекарственного препарата при регистрации в ЕАЭС (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):201–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-201-213>

© Т.М. Букатина, Е.В. Шубникова, 2024

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Risk Management Plan: Expert Review of Applications for Marketing Authorisation in the EAEU Depending on the Type of Medicinal Product (Review)

Tatyana M. Bukatina , Elena V. Shubnikova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Tatyana M. Bukatina [bukatina@expmed.ru](mailto:bukatina@expmed.ru)

## ABSTRACT.

**INTRODUCTION.** A risk management plan (RMP) is an important document for assessing and managing risks when using a medicinal product. An RMP is provided as part of the marketing authorisation application for a medicinal product. The requirements for the need to submit an RMP and the information in its sections depend on the type of medicinal product and marketing authorisation procedure. Marketing authorisation holders will benefit from an expert systematisation of the requirements for RMP submission outlined in the Eurasian Economic Union (EAEU) Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use and Rules of Good Pharmacovigilance Practice (Eurasian Economic Commission Council Decisions Nos. 78 and 87 dated 03.11.2016, respectively), as this systematisation will contribute to a more accurate drafting of RMPs.

**AIM.** This study aimed to analyse the requirements for submitting parts and modules of an RMP depending on the type of medicinal product being authorised according to the EAEU marketing authorisation procedures.

**RESULTS.** This review analyses and systematises the requirements for the development of an RMP and the submission/non-submission of its main parts (I–VI) and Part II modules (CI–CVIII) depending on the type of medicinal product and marketing authorisation procedure. The article describes the principles for providing information in three main RMP sections: Safety Specifications (Part II), Pharmacovigilance Plan (Part III), and Risk Minimisation Measures (Part V). Flow charts illustrate summarised information on pharmacovigilance activities and risk minimisation measures that is included in an RMP. The article systematises the considerations for the analysis and evaluation of information for the main parts (I–VI) and Part II modules (CI–CVIII) of an RMP.

**CONCLUSIONS.** The systematisation of the requirements of Eurasian Economic Commission Council Decisions Nos. 78 and 87 dated 03.11.2016, as well as the expert comments on considerations for RMP submission depending on the type of medicinal product and marketing authorisation procedure will help to improve the quality of RMPs and, in general, the safety of medicinal products authorised in the EAEU.

**Keywords:** risk management plan; pharmacovigilance; risk management system; identified risks; potential risks; risk assessment; drug safety; safety specification; marketing authorisation; Eurasian Economic Union

**For citation:** Bukatina T.M., Shubnikova E.V. Risk management plan: expert review of applications for marketing authorisation in the EAEU depending on the type of medicinal product (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):201–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-201-213>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Документы о системе фармаконадзора входят в состав регистрационного досье (РД)

при подаче заявления для получения регистрационного удостоверения на лекарственные препараты (ЛП), содержащие как известное

действующее вещество (комбинацию действующих веществ), так и новое действующее вещество (комбинацию действующих веществ)<sup>1</sup> [1]. Регистрационное удостоверение на ЛП выдается на основании того, что при одобренных и/или предполагаемых показаниях к применению на момент регистрации соотношение «польза–риск» для всей целевой популяции пациентов признано положительным. Однако могут существовать подгруппы пациентов, для которых риск применения ЛП выше, чем для целевой популяции в целом, либо польза ЛП не столь велика. Кроме того, безопасность ЛП в условиях клинических исследований (КИ) может не отражать истинную безопасность применения ЛП в повседневной медицинской практике, так как проведение КИ сопряжено со множеством ограничений: относительно небольшое количество участников по сравнению с предполагаемой целевой группой; ограниченность числа участников по возрасту, полу и этнической принадлежности; ограниченность в исследуемой группе пациентов с сопутствующими заболеваниями, сопутствующей терапией; ограниченность условий применения ЛП, относительно небольшая продолжительность воздействия ЛП и последующего наблюдения; сложность статистической обработки результатов КИ<sup>2</sup>. Некоторые риски могут быть выявлены только на пострегистрационном этапе применения ЛП. При этом отдельные риски могут различаться по степени тяжести, вероятности возникновения, воздействию на отдельных пациентов и влиянию на общественное здоровье [2]. Поэтому изменение соотношения «польза–риск» ЛП, установленного на момент выдачи регистрационного удостоверения, на пострегистрационном этапе является неизбежным.

Управление рисками – это глобальная деятельность по фармаконадзору. Большая часть требований к спецификации безопасности одинакова независимо от того, где используется ЛП. Но в связи с различиями в системах здравоохранения в разных странах в показаниях к применению ЛП целевые группы пациентов могут отличаться. Кроме того, распространенность и тяжесть заболеваний может зависеть от ре-

гиона, и, соответственно, польза от применения ЛП также может быть различной. Поэтому мероприятия по минимизации риска должны быть адаптированы к системе здравоохранения, действующей в конкретной стране. Таким образом, могут возникнуть дополнительные риски или уменьшится риск возникновения уже установленных проблем по безопасности применения ЛП [3].

Для обеспечения безопасного применения ЛП на протяжении всего жизненного цикла держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) должны внедрять системы фармаконадзора, облегчающие идентификацию рисков, их характеристику и минимизацию [2]. Система управления рисками ЛП представляет собой действия и мероприятия по фармаконадзору, необходимые для выявления рисков, их оценки, минимизации или предотвращения, включая оценку эффективности данных действий и мероприятий, а также меры по информированию специалистов в области здравоохранения о проблемах безопасности ЛП для пациентов. План управления рисками (ПУР) служит формой для представления описания системы управления рисками ЛП [4]. ПУР – это прежде всего инструмент упреждающего планирования для выявления, описания и управления важными идентифицированными и важными потенциальными рисками, а также недостающей информацией по безопасности на протяжении всего жизненного цикла ЛП [2].

Требования к подготовке ПУР представлены в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78)<sup>3</sup> и Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87)<sup>4</sup>. Систематизация требований к представлению частей и модулей ПУР в составе РД ЛП в зависимости от типа ЛП и процедуры регистрации будет способствовать пониманию заявителями и держателями регистрационных удостоверений необходимости его разработки и позволит повысить качество подготовки этого документа.

**Цель работы** – анализ требований к представлению частей и модулей плана управления

<sup>1</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>2</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2). EMA/838713/2011 Rev 2\*. EMA; 2017.

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>4</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

рисками в зависимости от типа регистрируемого лекарственного препарата в рамках регистрационных процедур Евразийского экономического союза.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Описание системы управления рисками предоставляется ДРУ в формате ПУР для всех ЛП, разрешенных к применению на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), при их регистрации, а также в исключительных случаях – при приведении РД ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС, например, при «расширении географии», то есть при регистрации ЛП в государствах – членах ЕАЭС, где он не был зарегистрирован ранее, и/или при внесении изменений в РД ЛП<sup>5</sup>. Требования к представлению ПУР в зависимости от типа ЛП и вида регистрационной процедуры обобщены в *таблице 1*.

В соответствии с подразделом РД 11.1 «Требования к составу регистрационного досье, представляемого в рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза» (введен Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20.10.2023 № 114<sup>6</sup>) при приведении РД ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС заявитель может представить документы по фармаконадзору в разделе 1.10.3 модуля 1 РД при необходимости. Поэтому в случаях, когда ПУР для ЛП не требуется, то и раздел 1.10.3 РД можно не представлять<sup>7</sup>.

На пострегистрационном этапе ПУР вводится в состав РД при внесении изменений в систему управления рисками ЛП в следующих случаях: 1) получение новой информации по безопасности ЛП, которая может привести к значительному изменению соотношения «польза–риск»; 2) введение новых дополнительных мероприятий по фармаконадзору и/или дополнительных мер минимизации рисков; 3) получение важных данных по безопасности по результатам проведенных дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мер минимизации риска; 4) внесение нового показания к применению

или изменение одобренного показания к применению; 5) добавление новой лекарственной формы, новой дозы, нового пути введения, модификация процесса производства биотехнологических ЛП; 6) добавление новой целевой группы для применения ЛП (например, дети, пациенты пожилого возраста). Также регуляторный орган вправе запросить ПУР при возникновении проблемы по безопасности ЛП, оказывающей влияние на соотношение «польза–риск»<sup>8</sup>.

ПУР состоит из 7 частей: часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»; часть II «Спецификация по безопасности»; часть III «План по фармаконадзору»; часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата»; часть V «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)»; часть VI «Резюме плана управления рисками»; часть VII «Приложения». Часть II ПУР «Спецификация по безопасности» подразделяется на несколько модулей (CI–CVIII), что позволяет адаптировать содержание спецификации по безопасности к особенностям ЛП. Модульная структура предназначена для облегчения обновления документа и обеспечения возможности применения упрощенных требований к содержанию определенных модулей, при этом ПУР представляется в виде единого документа, включая все модули и приложения<sup>9</sup>.

Объем информации, особенно в части II ПУР «Спецификация по безопасности», зависит от типа ЛП и стадии его жизненного цикла. Система управления рисками должна быть пропорциональна идентифицированным и потенциальным рискам ЛП, а также необходимости получения пострегистрационных данных по безопасности ЛП. Это может быть достигнуто следующими способами<sup>10</sup>: 1) непредставление информации в некоторых модулях спецификации по безопасности в зависимости от типа ЛП с обоснованием ДРУ в ПУР причину ее отсутствия (например, ЛП с хорошо изученным медицинским применением, воспроизведенный ЛП) (*табл. 2*),

<sup>5</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>6</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 20.10.2023 № 114 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>7</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>8</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>9</sup> Там же.

<sup>10</sup> Там же.

**Таблица 1.** Требования к представлению плана управления рисками в составе регистрационного досье лекарственного препарата  
**Table 1.** Requirements for risk management plan submission in the marketing authorisation application for a medicinal product

Тип лекарственного препарата <i>Type of medicinal product</i>	Вид регистрационной процедуры лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения* (раздел документа) <i>Type of marketing authorisation procedure according to the Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use* (by document section)</i>					
	Регистрация (главы V, VI) <i>Authorisation (sections V, VI)</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII)</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС с расширением географии** <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements with territorial expansion**</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) + внесение изменений в РД с расширением географии** <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII) + submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**</i>	Внесение изменений в РД (приложение 19) <i>Submitting variations to the MAA (Appendix 19)</i>	Внесение изменений в РД (приложение 19) с расширением географии** <i>Submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**</i>
Оригинальный <i>Original</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Биологический <i>Biological</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Воспроизведенный <i>Generic</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Гибридный <i>Hybrid</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Биоаналогичный <i>Biosimilar</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Радиофармацевтический <i>Radiopharmaceutical</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением <i>Well-established</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Растительный <i>Herbal</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Растительный (с упрощенным регистрационным досье) <i>(with a simplified marketing authorisation application)</i>	-	-	-	-	-	-
Гомеопатический <i>Homeopathic</i>	+	●/■	+	+	◆	+



Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

Тип лекарственного препарата <i>Type of medicinal product</i>	Вид регистрационной процедуры лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения* (раздел документа) <i>Type of marketing authorisation procedure according to the Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use* (by document section)</i>				
	Регистрация (главы V, VI) (sections V, VI)	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) (Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII))	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС с расширением географии** (Bringing the MAA into requirements (section XIII) with territorial expansion**)	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) + внесение изменений в РД с расширением географии** (Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII) + submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**)	Внесение изменений в РД (приложение 19) с расширением географии** (Submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**)
Гомеопатический (с упрощенным регистрационным досье) (with a simplified marketing authorisation application)	-	-	-	-	-
Комбинированный (известная комбинация) (Combination (known))	+	●/■	+	+	+
Комбинированный (новая комбинация) (Combination (new))	+	●/■	+	+	+

Таблица составлена авторами/ The table is prepared by the authors

Примечание. РД – регистрационное досье лекарственного препарата; ЕАЭС – Евразийский экономический союз.

\* Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78).

\*\* Расширение географии – добавление страны признания, в которой лекарственный препарат ранее не был зарегистрирован.

«-» – план управления рисками не представляется в составе РД.

«>» – план управления рисками представляется в составе РД.

«●» – план управления рисками не представляется в составе РД, если выполняется п. 350 и не выполняется п. 351 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87) (НПФН ЕАЭС).

«■» – план управления рисками представляется в составе РД, если не выполняется п. 350 и/или выполняется п. 351 НПФН ЕАЭС.

«♦» – план управления рисками представляется в составе РД, если выполняется п. 352 НПФН ЕАЭС.

Note. MAA, marketing authorisation application; EAEU, Eurasian Economic Union; RMP, Risk Management Plan.

\* Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use (Eurasian Economic Commission (EEC) Council Decision No. 78, 03.11.2016).

\*\* "Geographical expansion" stands for adding a Member State where the medicinal product concerned has not received marketing authorisation.

- The RMP shall not be submitted as part of the MAA.

> The RMP shall be submitted as part of the MAA.

● The RMP shall not be submitted as part of the MAA if the requirements of item 350 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice (EEC Council Decision No. 87, 03.11.2016) are fulfilled and the requirements of item 351 thereof are not fulfilled.

■ The RMP shall be submitted as part of the MAA if the requirements of item 350 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice are not fulfilled and/or the requirements of item 351 thereof are fulfilled.

♦ The RMP shall be submitted as part of the MAA if the requirements of item 352 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice are fulfilled.

**Таблица 2.** Основные требования к формату представления и содержанию плана управления рисками в зависимости от типа лекарственного препарата (по данным<sup>11</sup>)

**Table 2.** Minimum requirements for the submission format and the content of a risk management plan depending on the type of medicinal product (according to<sup>11</sup>)

Тип лекарственного препарата <i>Type of medicinal product</i>	План управления рисками (ПУР) / <i>Risk management plan (RMP)</i>													
	Часть I <i>Part I</i>	Часть II / <i>Part II</i>								Часть III <i>Part III</i>	Часть IV <i>Part IV</i>	Часть V <i>Part V</i>	Часть VI <i>Part VI</i>	Часть VII <i>Part VII</i>
		Модули / <i>Modules</i>												
		CI	CII	CIII	CIV	CV	CVI	CVII	CVIII					
Воспроизведенный <i>Generic</i>	+	–	–	–	–	–	–	Ω/φ	+	+	◇	●/■	+	+
Биологический* <i>Biological*</i>	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гибридный <i>Hybrid</i>	+	⌘	–	⌘	–	–	–	⌘	+	+	+	●/■	+	+
Комбинированный (известная комбинация) <i>Combination (known)</i>	+	–	⌘	⌘	–	–	–	Ω/φ	+	+	◇	●/■	+	+
Комбинированный (новая комбинация)▼ <i>Combination (new)▼</i>	+	∞	∞	∞	∞	∞	∞	+	+	+	+	+	+	+
Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением <sup>∞</sup> <i>Well-established<sup>∞</sup></i>	+	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+
Гомеопатический* <i>Homeopathic*</i>	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Растительный* <i>Herbal*</i>	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Таблица адаптирована авторами из нормативного документа / The table is adapted by the authors from the regulatory document  
«+» – информация представляется в полном объеме в соответствии с требованиями п. 242, п.п. 246–344 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87) (НПФН ЕАЭС).

«–» – указанные модули части II ПУР могут не представляться.

«Ω» – модуль CVII части II ПУР представляется в полном объеме в соответствии с требованиями п.п. 274–284 НПФН ЕАЭС, если референтный лекарственный препарат (ЛП) не имеет одобренного ПУР и резюме ПУР не опубликовано на сайте уполномоченного органа в сети Интернет (абзац 3 п. 354 «б», абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«φ» – модуль CVII части II ПУР может не представляться, если референтный ЛП имеет ПУР и перечень проблем по безопасности действующего(их) вещества(в) ЛП опубликован на сайте уполномоченного органа в сети Интернет либо референтный ЛП не имеет ПУР, но актуализированный перечень проблем по безопасности действующего(их) вещества(в) ЛП опубликован на сайте уполномоченного органа в сети Интернет (абзац 1 и 2 п. 354 «б», абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

\* – при разработке ПУР необходимо учитывать требования п. 358 «а–в» раздела VI НПФН ЕАЭС.

«●» – в части V ПУР может быть приведено указание о соответствии информации в общей характеристике и в инструкции по медицинскому применению ЛП информации по безопасности в общей характеристике и в инструкции по медицинскому применению референтного ЛП (абзац 1 п. 354 «д», абзац 1 п. 355, абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«■» – часть V ПУР представляется в полном объеме в соответствии с требованиями п.п. 307–324 НПФН ЕАЭС, если по отношению к референтному ЛП выполняются дополнительные мероприятия по минимизации рисков (абзац 2 п. 354 «д», абзац 1 п. 355, абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«⌘» – требования к информации в модулях CI–CIII части II ПУР основываются на принципе пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных о безопасности ЛП, а также возможных отличий от референтного препарата.

«∞» – информация в модулях CI–CVI части II ПУР представляется с более подробным описанием и оценкой в отношении нового действующего(их) вещества(в) (абзац 1 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«◇» – часть IV ПУР может не представляться, если в отношении референтного ЛП не назначены пострегистрационные исследования эффективности (п. 354 «г» и абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

▼ – при разработке ПУР необходимо учитывать требования, установленные п. 353 раздела VI НПФН ЕАЭС для ЛП с полным содержанием модулей 1–5 регистрационного досье (абзац 1 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

∞ – при разработке ПУР необходимо учитывать требования п. 357 «а–в» раздела VI НПФН ЕАЭС.

◆ – при несоответствии критериям представления упрощенного регистрационного досье (условия для непредставления ПУР при приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, п. 350 «б», п. 350 «в» раздела VI НПФН ЕАЭС) требования к информации определяются исходя из типа заявления на регистрацию (п. 359 раздела VI НПФН ЕАЭС).

+ The information shall be submitted in full, in line with the requirements of items 242 and 246–344 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice (Eurasian Economic Commission Council Decision No. 87, 03.11.2016).

– The marked modules of RMP Part II are not required.

Ω RMP Part II Module CVII shall be submitted in full, in line with the requirements of items 274–284 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice, if the reference medicinal product has no approved RMP and no RMP summary is published on the website of the competent authority (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (b) paragraph 3 and item 356 paragraph 2).

ϕ RMP Part II Module CVII shall not be required if the reference medicinal product has an RMP and the list of safety issues for the active substance(s) has been published on the website of the competent authority or if the reference medicinal product has no RMP but the updated list of safety issues for the active substance(s) has been published on the website of the competent authority (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (b) paragraphs 1 and 2 and item 356 paragraph 2).

\* The RMP shall be developed in line with the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 358 (a–c).

● RMP Part V may state that the summaries of product characteristics and package leaflets of the reference medicinal product and the medicinal product concerned contain the same safety information EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (e) paragraph 1, item 355 paragraph 1, and item 356 paragraph 2).

■ RMP Part V shall be submitted in full, in line with the requirements of items 307–324 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice, if additional risk minimisation measures have been introduced for the reference medicinal product (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (e) paragraph 2, item 355 paragraph 1, and item 356 paragraph 2).

✱ The requirements for the information presented in RMP Part II Modules CI–CIII are based on the concept of proportionality to the respective risks in the light of new safety data for the medicinal product concerned and its potential differences from the reference medicinal product.

∞ The information in RMP Part II Modules CI–CVI shall be submitted with a more detailed description and assessment of the new active substance(s) (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 356 paragraph 1).

◇ RMP Part IV shall not be required if post-marketing efficacy studies have not been required for the reference product (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (d) and item 356 paragraph 2).

▼ The RMP shall be developed with consideration of the requirements of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 353 set for medicinal products with full Modules 1–5 of the marketing authorisation application (MAA) (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 356 paragraph 1).

∞ The RMP shall be developed with consideration of the requirements of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 357 (a–c).

◆ In the case of non-compliance with the criteria for simplified MAA submission (conditions for waiving RMP submission when bringing the MAA into compliance with the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 350 (b–c)), the requirements for the information to be submitted are determined on the basis of the application type (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 359).

2) обеспечение того, чтобы требования к пострегистрационным исследованиям по безопасности ЛП и мероприятиям по минимизации рисков отражали все важные риски и отсутствующую информацию.

Объем информации, представляемой в разделах ПУР при подаче заявления для получения регистрационного удостоверения на ЛП, регламентирован требованиями Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87. В спецификации по безопасности ЛП (часть II ПУР) представление или непредставление информации в модулях CI–CVII, а также ее специфика зависят от типа ЛП. При невключении в документ данных модулей необходимо привести в них обоснование соответствия ЛП условиям п. 353, п. 354 «б», п. 355, п. 356 Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87.

Для воспроизведенных ЛП ДРУ могут не представлять в части II ПУР модули CI–CVI, а также модуль CVII при наличии ПУР у референтного ЛП либо при его отсутствии, но при условии нали-

чия опубликованного на сайте уполномоченного органа актуального перечня проблем по безопасности действующего(их) вещества(в) ЛП.

Для гибридных ЛП отсутствуют требования к представлению в составе ПУР модулей CII, CIV–CVI части II. Требования к информации в модулях CI, CIII и CVII основываются на соблюдении ее пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных по безопасности, а также возможных отличий гибридного ЛП от референтного. Тот же принцип должен быть соблюден при представлении данных в модулях CII и CIII части II ПУР для комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ. Требования к представлению модуля CVII для комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ, аналогичны требованиям для воспроизведенного ЛП.

Для комбинированных ЛП, содержащих новое(ые) действующее(ие) вещество(а), инфор-

<sup>11</sup> Там же.



мация в модулях СI–СVI части II ПУР должна быть представлена с более подробным описанием и оценкой спецификации по безопасности в отношении нового(ых) действующего(их) вещества(в).

Кроме того, для воспроизведенных ЛП и для комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ, информация в части IV ПУР может не представляться, если для референтного ЛП не назначены пострегистрационные исследования эффективности.

Для воспроизведенных ЛП, гибридных и комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ, в части IV ПУР может быть приведено только указание о соответствии информации по безопасности в общей характеристике ЛП и в инструкции по медицинскому применению ЛП. Однако если для референтного ЛП необходимы дополнительные мероприятия по минимизации рисков, то информация в части IV ПУР должна быть представлена в полном объеме.

Оценка профиля безопасности ЛП с описанием проблем по безопасности, требующих дальнейшей оценки и/или разработки и проведения мер минимизации рисков, а также мероприятий по фармаконадзору для предотвращения или снижения риска их возникновения у целевой популяции, приводится в трех основных разделах документа<sup>12</sup> [2, 5, 6]:

1) спецификация по безопасности (часть II ПУР) – обобщение всей информации о профиле безопасности ЛП, известной ДРУ на момент подготовки документа, с акцентом на проблемы безопасности ЛП, которые требуют дальнейшей характеристики или действий по минимизации риска их возникновения;

2) план по фармаконадзору (часть III ПУР) – описание необходимых действий ДРУ с целью повышения осведомленности о проблемах безопасности, связанных с ЛП;

3) план по минимизации рисков (часть V ПУР) – описание действий ДРУ, направленных на минимизацию рисков, связанных с ЛП.

В спецификации по безопасности (часть II ПУР) описывают профиль безопасности ЛП, то есть известную информацию о важных идентифицированных рисках, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации. Идентифицированный риск определяется как нежелательный клинический исход, для ко-

торого имеются достаточные научные доказательства наличия причинно-следственной связи с ЛП. Потенциальный риск определяется как нежелательный клинический исход, в отношении которого имеются научные данные, позволяющие предполагать возможность наличия причинно-следственной связи с ЛП, но при этом этих данных недостаточно для ее подтверждения. В ПУР приводится описание и оценка только тех выявленных и потенциальных рисков, которые могут влиять на соотношение «польза–риск» ЛП или иметь последствия для общественного здоровья. Отсутствующая информация – это указание на то, каких сведений в настоящее время недостаточно для подтверждения безопасности ЛП, например при длительном применении или при применении у определенных групп пациентов. Совокупность важных идентифицированных рисков, важных потенциальных рисков и отсутствующая информация определяют комплекс проблем безопасности применения ЛП [5, 6].

В плане по фармаконадзору (часть III ПУР) описывают действия, направленные на дальнейшую характеристику и количественную оценку установленных важных рисков ЛП, выявление новых важных рисков и объединение данных для исключения отсутствующей информации. Кроме того, в плане по фармаконадзору указывают конкретные мероприятия, предназначенные для оценки эффективности дополнительных мер по минимизации риска, отраженных в плане минимизации риска. Деятельность по обеспечению безопасности ЛП состоит из двух типов мероприятий: рутинные мероприятия по фармаконадзору, выходящие за рамки сообщений о нежелательных реакциях и обнаружении сигналов, и дополнительные мероприятия по фармаконадзору (рис. 1) [5, 6].

В плане по минимизации рисков (часть V ПУР) представляют информацию о мерах по минимизации рисков, направленных на предотвращение или уменьшение риска возникновения нежелательных реакций, связанных с ЛП, либо на уменьшение степени их тяжести, тем самым повышая безопасность ЛП для целевой группы пациентов за счет оптимизации соотношения «польза–риск». План по минимизации рисков так же, как и план по фармаконадзору, включает в себя рутинные меры по минимизации рисков с акцентом на рекомендации по конкретным клиническим мерам для устранения важных рисков и на дополнительные меры по минимизации

<sup>12</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

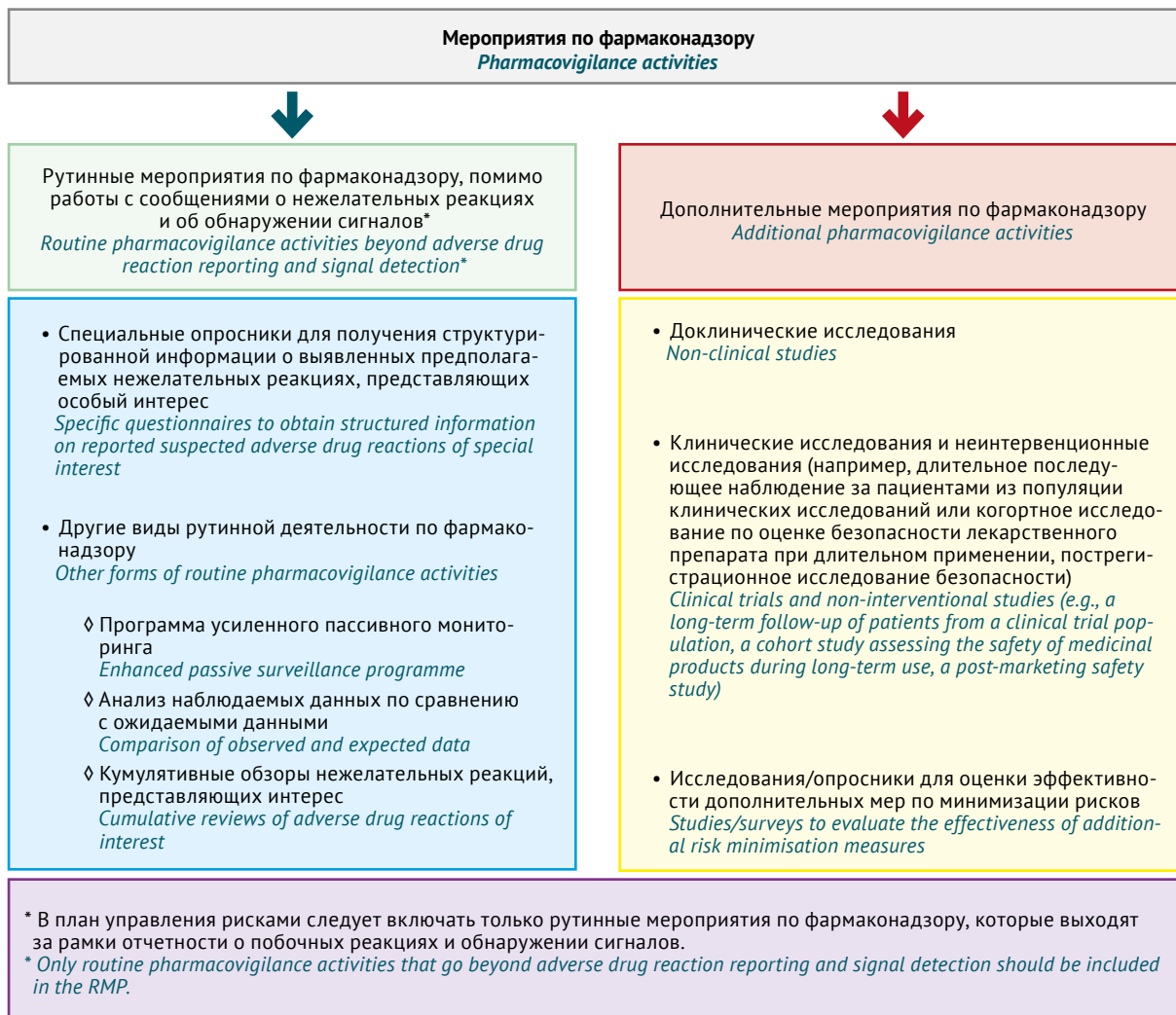


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 1.** Мероприятия по фармаконадзору для планирования управления рисками

**Fig. 1.** Pharmacovigilance activities for risk management planning

рисков, введение которых считается необходимым для безопасного и эффективного применения ЛП (рис. 2) [7, 8].

При анализе и оценке информации в спецификации по безопасности, плане по фармаконадзору и плане по минимизации рисков, а также при их разработке и написании необходимо учитывать следующие общие моменты<sup>13</sup>.

Спецификация по безопасности (часть II ПУР):

1. Включены ли все соответствующие части спецификации безопасности?

1.1. Были ли рассмотрены все соответствующие данные при составлении спецификации безопасности? Например: имеются ли важные

(нерешенные) проблемы, которые не обсуждались в спецификации по безопасности ЛП?

1.2. Если часть целевой популяции не была изучена, были ли включены соответствующие проблемы по безопасности в связи с потенциальными рисками и с отсутствующей информацией?

1.3. Имеются ли ограничения в базе данных по безопасности (например, связанные с объемом исследуемой популяции, критерии включения и исключения) и каковы их последствия для профиля безопасности ЛП? Были ли данные о популяционных группах, которые могут подвергнуться воздействию ЛП во время его предполагаемого или ожидаемого использо-

<sup>13</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

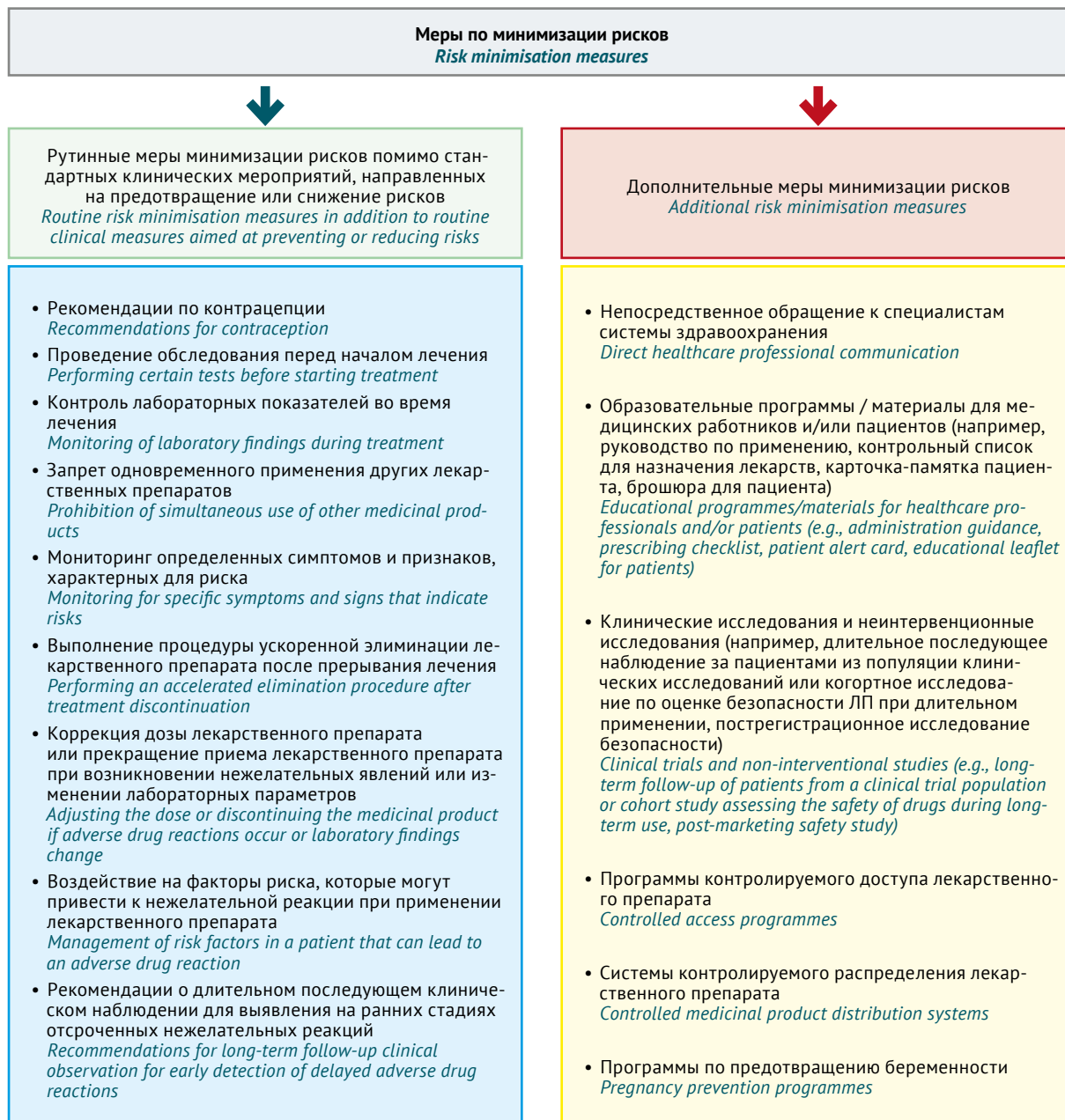


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 2.** Мероприятия по минимизации рисков для планирования управления рисками

**Fig. 2.** Risk minimisation measures for risk management planning

вания в медицинской практике? Обеспечивает ли спецификация по безопасности истинное отражение проблем, связанных с безопасностью (например, важные идентифицированные риски, важные потенциальные риски и/или важная отсутствующая информация) ЛП?

2. Включены ли в спецификацию по безопасности для воспроизведенных или гибридных ЛП все аспекты безопасности из последней версии

ПУР референтного ЛП или из перечня проблем безопасности, опубликованного на сайте регуляторного органа?

2.1. Если нет, было ли предоставлено соответствующее обоснование и предложен ли перечень проблем по безопасности ЛП?

2.2. Если информация о профиле безопасности референтного ЛП отсутствует (нет плана управления рисками или перечня проблем

безопасности, опубликованного на сайте регуляторного органа), был ли составлен профиль безопасности ЛП с учетом всей доступной соответствующей информации (например, данных научной медицинской литературы, данных собственных исследований заявителя/держателя регистрационного удостоверения)?

План по фармаконадзору (часть III ПУР):

1. Включены ли все проблемы по безопасности ЛП, указанные в спецификации по безопасности?

2. Достаточно ли рутинных мероприятий по фармаконадзору или необходимы дополнительные мероприятия по фармаконадзору?

3. Четко ли определены, описаны и подходят ли мероприятия, отраженные в плане по фармаконадзору, для выявления или характеристики рисков или представления отсутствующей информации?

4. Четко ли определены исследования по безопасности, введенные регуляторным органом, в качестве условий регистрации?

5. Если существуют проблемы по безопасности, связанные с ошибками в приеме ЛП, включены ли в ПУР соответствующие предложения по их мониторингу?

6. Являются ли предлагаемые дополнительные исследования необходимыми, выполнимыми, носящими не рекламный характер и способными обеспечить требуемую дополнительную характеристику риска(ов) и изучение научных вопросов?

7. Являются ли сроки и основные этапы подпадающими и осуществимыми для предлагаемых мер, в том числе для представления результатов?

План по минимизации рисков (часть V ПУР):

1. Достаточно ли рутинных мер по минимизации рисков или существует необходимость в разработке дополнительных мер по минимизации рисков?

2. Были ли предложены дополнительные меры по минимизации риска, и если да, то являются ли они достаточно обоснованными и пропорциональными риску? Возможна ли их реализация во всех государствах-членах?

3. Были ли заранее определены критерии эффективности дополнительных мер по минимизации рисков?

4. Хорошо ли описаны и адекватны ли методы оценки эффективности мер по минимизации рисков?

В случае необходимости проведения ДРУ пострегистрационных исследований по безопасности (ПРИБ) ЛП как особого обязательства или условия при регистрации или процедурах, связанных с регистрацией, следует учитывать требование о представлении в части IV ПУР результатов этих исследований.

Критериями оценки данных, представляемых в части VI ПУР, являются их соответствие информации в основных частях документа (часть II ПУР (модуль CVII), части IV–V ПУР, часть III ПУР (при условии проведения ПРИБ)), а также отсутствие информации рекламного характера<sup>14</sup>.

## ВЫВОДЫ

1. Систематизированы требования Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 и Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 к представлению ПУР в зависимости от типа ЛП и процедуры регистрации.

2. Структурированы и систематизированы требования к представлению/непредставлению в ПУР основных частей (I–VI) и модулей части II (CI–CVIII) в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87.

3. Описаны принципы представления информации в трех основных разделах ПУР: спецификация по безопасности (часть II), план по фармаконадзору (часть III), план по минимизации рисков (часть V).

4. Систематизирована информация об условиях, которые необходимо учитывать при разработке основных частей (I–VI) и модулей части II (CI–CVIII) ПУР, а также при анализе и оценке данных в этом документе.

Систематизация требований Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 и Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 к представлению ПУР в составе РД и комментарии экспертов по поводу подготовки этого документа в зависимости от типа ЛП и вида регистрационной процедуры позволят повысить качество разрабатываемых ПУР, сократить время на обработку подаваемых документов и в целом на процедуру регистрации. В итоге это позволит ускорить вывод ЛП на фармацевтический рынок, включая ЛП, предназначенные для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний, и повысить уровень безопасности ЛП, разрешенных к применению на территории государств – членов ЕАЭС.

<sup>14</sup> Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2. EMA; 2018.

## Литература / References

1. Potts J, Genov G, Segec A, Raine J, Straus S, Arlett P. Improving the safety of medicines in the European Union: from signals to action. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(3):521–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1678>
2. Holm JEJ, Ruppert JG, Ramsden SD. Impact of changing regulations and the dynamic nature of European risk management plans for human medicines on the lifecycle of safety concerns. *Pharmaceut Med.* 2022;36(1):33–46. <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00414-8>
3. Butler D, Vucic K, Straus S, Cupelli A, Micallef B, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Regulatory experience of handling risk management plans (RMPs) for medicinal products in the EU. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(7):815–26. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1909569>
4. Ezaki A, Hirakawa A, Hanaoka H, Uyama Y. Factors influencing classifications of safety specifications in a risk management plan for anti-neoplastic agents approved in Japan: a review and descriptive analysis. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(5):1075–81. <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00309-5>
5. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. *Drug Saf.* 2017;40(10):855–69. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0572-8>
6. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, Otero-Lobato M, Noël W, Geldhof A, et al. Risk management plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (revision 2) – a company experience. *J Pharm Health Care Sci.* 2022;8(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40780-022-00244-z>
7. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика.* 2019;(3):33–43. Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Good Clinical Practice.* 2019;(3):33–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10081>
8. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(1):6–12. Bukatina TM, Shubnikova EV. Critical overview of the contents of risk management plans for medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(1):6–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.М. Букатина – сбор, систематизация и анализ нормативных документов и литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Е.В. Шубникова – анализ нормативных документов, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Tatyana M. Bukatina collected, analysed, and systematised regulatory documents and scientific literature; drafted and edited the manuscript. Elena V. Shubnikova analysed regulatory documents, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions.

## ОБАВТОРАХ /AUTHORS

**Букатина Татьяна Михайловна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

**Шубникова Елена Владимировна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

**Tatyana M. Bukatina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

**Elena V. Shubnikova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Поступила 27.04.2024

После доработки 03.06.2024

Принята к публикации 06.06.2024

Received 27 April 2024

Revised 3 June 2024

Accepted 6 June 2024