

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ УПРАВЛЕНИЯ СИГНАЛАМИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Б. К. Романов¹, В. К. Лепяхин¹, Е. О. Журавлева¹, А. В. Астахова²,
С. В. Глаголев³, В. А. Поливанов⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

³ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, 109074, Москва, Россия

⁴ Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств
Росздравнадзора, 109074, Москва, Россия

Статья поступила 11.01.2016. Принята к печати 18.01.2016.

Резюме: Представлена системная оценка принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Рассмотрены источники получения сигналов, подходы к обнаружению сигналов, процессы обработки и выявления, валидации, анализа и приоритизации, оценки сигналов. Дан обзор индивидуальных отчетов о безопасности. Показан статистический анализ в больших базах данных и процессы регулирования. Даны практические рекомендации по выявлению сигналов в национальных и международных базах данных.

Ключевые слова: управление, сигнал, безопасность, лекарственное средство, лекарственный препарат, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Романов БК, Лепяхин ВК, Журавлева ЕО, Астахова АВ, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; (1): 10–20.

Термин «сигнал» является одним из ключевых понятий современной системы фармаконадзора [1, 2].

Сигнал — это информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи (или нового аспекта известной взаимосвязи) между воздействием лекарственного препарата (ЛП) и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Как правило, для генерирования сигнала требуется более одного единичного сообщения в зависимости от серьезности НЯ и качества информации [3–5].

В том случае, если в процессе выполнения валидации сигнала и оценке подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой потенциальной причинно-

следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого ЛП и развитием неблагоприятного последствия либо для предположения о важной отсутствующей информации, тогда полученная информация является достаточным основанием для выработки научно обоснованного административного решения, например — внесения изменений в нормативную документацию, приостановления либо прекращения обращения ЛП для медицинского применения (МП) [3, 4].

Объектом настоящего исследования является методология фармаконадзора в части управления сигналами по безопасности ЛП.

Цель исследования — совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения (ЛП для МП).

В процессе работы проводили теоретические исследования менеджмента сигналов и разрабатывали возможные способы повыше-

ния его эффективности, используя практический опыт отечественных и международных систем мониторинга лекарственной безопасности.

В качестве обязательной части системы сигнального менеджмента использовали Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) для государств-членов Евразийского экономического союза (в редакции от 06.11.2014 г.), дополнив некоторые из их 17 принципов рекомендациями по повышению эффективности их практического применения.

Далее представлены (**полужирным шрифтом**) обязательные элементы менеджмента сигналов по безопасности («сигнальный менеджмент»), дополненные (*курсивом по тексту*) рекомендациями по повышению эффективности их практического применения.

1. Источники получения сигналов включают все данные, получаемые при применении ЛП, включая доклинические, клинические данные, данные методов фармаконадзора и системы контроля качества. Данные могут включать сведения, получаемые системой спонтанного репортирования, системами активного мониторинга, в результате проведения неинтервенционных исследований, клинических исследований и из других источников информации.

Сигналы из спонтанных сообщений можно обнаружить в индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях (НР), включенных в базы данных о НР, статьях из научной литературы, периодических отчетах по безопасности или другой информации, представленной держателями регистрационных удостоверений в рамках нормативно-правовых процедур (например, изменения и дополнения, продление, обязательства по пострегистрационным исследованиям) или постоянно выполняемого мониторинга соотношения польза-риск ЛП.

Сигналы могут быть выявлены при проведении различных видов исследований, включая доклинические, интервенционные и неинтервенционные исследования, систематические обзоры, мета-анализы.

Различные виды активного мониторинга могут помогать в выявлении сигналов, а также стимулировать процесс репортирования специалистами определенных типов НР.

Другие источники информации включают интернет, цифровые средства (такие как общедоступные веб-сайты, социальные сети, блоги) или другие системы, через которые пациенты и потребители могут сообщить о случаях развития НР на ЛП для МП [3, 4].

Для повышения эффективности сигнального менеджмента авторы рекомендуют:

1. Создать единую базу данных о НР, по отчетам о безопасности для разрабатываемых и зарегистрированных ЛП, и по административным решениям в их отношении на основе Государственного реестра ЛС, привязывая записи к разрешениям на проведение клинических исследований и к номерам регистрационных удостоверений соответственно.

2. Включить в состав единой базы данных о НР классификатор MedDRA, переведенный на русский язык.

3. Включить в состав единой базы данных о НР интерфейс для поиска информации по безопасности ЛП для ветеринарного применения (в Российской Федерации — базы Россельхознадзора «Гален» и «Ирена»), а также информации (по возможности) по безопасности ЛП для специального применения (в спорте, в космической и профессиональной медицине, в силовых структурах, и т.п.), а также ранее полученную информацию из баз данных по безопасности ЛС (в Российской Федерации — базы АИС-Фармаконадзор, МКИЛС, СНЯ-КИ БЛС и ГРЛС).

4. Формат записей о НР на ЛС должен обеспечивать автоматическую передачу данных (кроме персональных) в международную базу данных *VigiBase*.

2. Обнаружение сигналов. Необходимо придерживаться структурированной и признанной методологии, которая может варьироваться в зависимости от вида ЛП, по которому выполняется процедура.

С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, необходимо применять структурированную и признанную методологию, которая должна принимать во внимание клиническую значимость, степень достоверности взаимосвязи, согласованность данных, взаимосвязь степени воздействия и реакции, причинно-следственную связь, биологическую правдоподобность, экспериментальные результаты, возможные сходные по характеру явления данные. При приоритизации сигналов учи-

тывают различные факторы: новизну выявленной взаимосвязи или ЛП, факторы, имеющие отношение к значимости взаимосвязи, серьезности соответствующей реакции и факторы, имеющие отношение к документированию сообщения [3, 4].

Авторы считают, что при создании алгоритма обнаружения сигнала в базах данных минимально достаточным условием является следующая методология. В базе данных спонтанных сообщений о случаях НР при применении ЛП либо в базах данных с информацией по безопасности клинических исследований необходимо наличие следующих информационных полей:

1. *Отметка о непредвиденности НР. Рекомендуется избегать прямого обозначения «является ли данная НР непредвиденной?» и т.п., поскольку это может приводить к ошибочному указанию заявителем НР, уже описанных в инструкции по медицинскому применению или в документации клинического исследования, либо к тому, что данное поле не заполняется вовсе. Рекомендуется использование следующих формулировок обозначения этого поля в базе данных: «Имеется ли описание данной НР в инструкции по медицинскому применению или в документации клинического исследования ЛП?» и т.п.*

2. *Отметка о степени достоверности причинно-следственной связи (СД П-СС) между применением ЛП для МП и НР (СД П-СС «ЛП-НР»). Для оценки СД П-СС рекомендуется использование способов, описанных в Руководстве по экспертизе лекарственных средств (для случаев монотерапии, при одновременном применении нескольких ЛП, при проведении клинических исследований, при вакцинации) и метод Наранжо (во всех остальных случаях) [6].*

Алгоритм обнаружения сигнала заключается в автоматическом выделении сообщений, имеющих одновременно отметку о непредвиденности НР и отметку о высокой СД П-СС «ЛП-НР» («связано», «вероятно связано», «возможно связано» для клинических исследований, или «поствакцинальное осложнение» для случаев вакцинации, либо «определенная», «вероятная», «возможная» для остальных случаев).

3. Процесс обработки сигналов включает все стадии от выявления сигнала до выработки рекомендаций. Правила выполне-

ния обработки сигналов имеют отношение ко всем заинтересованным сторонам, участвующим в контроле безопасности зарегистрированных ЛП. Процесс обработки сигналов включает следующие стадии: выявление, валидацию, анализ и приоритизацию, оценку сигнала, рекомендации по действиям, обмен информацией.

Несмотря на то, что эти стадии, как правило, придерживаются логической последовательности, широкий ряд доступных источников информации, используемых для обнаружения сигналов, может потребовать гибкости в обработке сигналов, например:

а) когда обнаружение сигналов в основном базируется на обзоре индивидуальных сообщений о НР, процедура может включать верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;

б) если сигнал выявлен по объединенным результатам исследования, как правило, невозможно оценить каждое индивидуальное сообщение, и в результате валидации может потребоваться сбор дополнительных данных;

в) рекомендации по действиям (с последующим принятием решения согласно действующему законодательству) и обмен информацией являются компонентами, которые необходимо учитывать на каждой стадии процесса [3, 4].

Авторы считают, что процесс обработки сигналов должен осуществляться всеми заинтересованными сторонами (разработчиком, держателем регистрационного удостоверения, регуляторами), участвующими в контроле безопасности и авторизованными в базе данных по НР. Например, УМС (Уппсала, Швеция) сотрудничает по вопросам обнаружения и обработки сигналов с фармацевтическими компаниями (Bayer-Schering Pharma и др.), международными проектами (PROTECT, ОМОР и др.), учебными, научными и лечебными учреждениями (университеты Лондона, Стокгольма, Утрехта и др.).

4. Выявление сигнала. Ко всем методам выявления сигнала применяются следующие требования:

а) используемый метод должен соответствовать объему данных; например, использование сложных статистических методов может не подходить для небольшого объема данных;

б) необходимо учитывать данные из всех соответствующих источников;

в) в наличии должны быть системы, гарантирующие качество выполняемой деятельности по обнаружению данных;

г) результаты обзора кумулятивных данных должны своевременно и надлежащим образом оцениваться квалифицированным лицом;

д) при обнаружении угрозы общественному здоровью должны предприниматься незамедлительные и эффективные действия;

е) процесс выявления сигналов должен быть надлежащим образом документирован, включая обоснование метода и периодичности выполнения действий по обнаружению сигналов.

Обнаружение сигналов по безопасности можно осуществлять на основании обзора баз данных индивидуальных сообщений о НР, статистического анализа больших баз данных или на основании комбинированного подхода, основанного на сочетании этих двух методов [3, 4].

Авторы считают, что процесс выявления сигналов должен осуществляться всеми заинтересованными сторонами (разработчиком, держателем регистрационного удостоверения, регуляторами), участвующими в контроле безопасности и авторизованными в базе данных по НР.

5. Обзор индивидуальных отчетов о безопасности — индивидуальные сообщения о НР могут быть получены из системы спонтанных сообщений, активных форм мониторинга, клинических исследований или из медицинской литературы. Даже одного сообщения о серьезной или тяжелой НР (например, одно сообщение об анафилактическом шоке) может быть достаточно для того, чтобы обратить на это сообщение внимание и предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, должна включать количество сообщений (после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (например, возраст и пол), подозреваемый ЛП (например, введенная доза) и НР (например, признаки и симптомы), временную взаимосвязь, клинический исход в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного препарата, наличие потенциальных альтернативных причин развития НЯ, оценку от-

правителем сообщения ПСС и достоверность биологической и фармакологической связи [3, 4].

Авторы считают, что к обзору каждого сообщения необходимо привлекать как минимум двух специалистов.

6. Статистические анализы в больших базах данных — существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов исходя из непропорциональности количества отчетов, т.е. более высокий уровень репортирования о предполагаемой подозреваемой НР на соответствующее ЛС по сравнению с другими ЛС в базе данных. Использование статистических методов подходит не для всех ситуаций. При использовании статистических методов и выборе критериев идентификации сигналов следует учитывать объем данных, полноту доступной информации и серьезность НР.

Периодичность выполнения статистического анализа базы данных и генерирования статистического отчета зависит от характеристики ЛС, показаний к применению и потенциальных или идентифицированных рисков [3, 4].

Авторы считают, что используемые статистические методы должны основываться и реализовываться на открытых решениях с прозрачным алгоритмом. Примером такого подхода является реализация выделения (цветом и возможностью фильтрации) сообщений, являющихся описанием серьезных НР, НР с летальным исходом, НР на ЛС одной серии, первичные сообщения, сообщения о случаях непредвиденных НР.

7. Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов о безопасности — статистические отчеты могут быть предназначены для выявления подозреваемых НР, соответствующих предварительно определенным критериям частоты, степени тяжести, клинической значимости, новизны или статистической взаимосвязи. Такие фильтрующие методы могут упростить отбор наиболее важных индивидуальных сообщений о НР, рассматриваемых на первой стадии процедуры. Предельное значение показателя, используемое в этом фильтрующем процессе (например, не менее трех сообщений), может варьироваться в зависимости от клинической значимости подозреваемой НР и сигнала, влияния на общест-

венное здоровье и степени распространенности использования ЛП.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие индивидуальные сообщения о НР следует в дальнейшем изучать по отдельности. Независимо от используемого статистического метода, процедура обнаружения сигналов всегда должна включать клиническую оценку. Статистический метод является дополнительным методом процесса выявления и валидации сигнала [3, 4].

Авторы считают, что минимально достаточным уровнем наполнения статистического отчета является ранжирование по количеству сообщений на одно ЛС.

8. Валидация сигнала — при выявлении сигнала далее выполняется оценка данных с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или новом аспекте ранее установленной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

При выполнении процедуры валидации сигнала, независимо от источника его получения, необходимо учитывать следующее:

а) Клиническая значимость, например:

- уровень доказательности в отношении причины явления (количество сообщений с учетом воздействия, временной взаимосвязи, правдоподобности/вероятности механизма развития НР, результатов отмены и повторного назначения ЛП, альтернативного объяснения;

- серьезность НР и ее исход;

- новизна реакции (новые и серьезные НР);

- клинический контекст (подозрение на клинический синдром, включая другие реакции);

- возможные лекарственные взаимодействия и реакции у особых групп пациентов.

б) Предшествующая информация:

- информация уже включена в краткую характеристику ЛП или листок-вкладыш;

- сигнал уже оценен регуляторным органом в Периодическом отчете по безопасности ЛП (ПОБ) или плане управления рисками (ПУР), либо обсужден на уровне научного экспертного комитета, либо являлся основанием для регуляторной процедуры.

Как правило, валидации подлежат сигналы, не относящиеся к вышеуказанным. Одна-

ко по уже известным сигналам может потребоваться проведение валидации в случае подозреваемого выявления отличий по частоте развития, длительности персистирования, степени тяжести или исхода (например, выявленный во взаимосвязи летальный исход) по сравнению с данными, включенными в инструкцию по медицинскому применению или ранее рассматриваемыми регуляторным органом.

в) наличие других соответствующих источников информации с большим объемом данных по определенной НР:

- литературные данные о подобных сообщениях;

- экспериментальные результаты или биологические механизмы;

- обзор более крупных баз данных (объединенные базы данных регуляторных органов).

Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации всей имеющейся информации свидетельствует о предположительно новой ПСС или новом аспекте известной взаимосвязи, и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственной связь или новый аспект известной взаимосвязи, может потребовать выполнения дальнейшего анализа, например, в случаях недостаточности количества документации по соответствующему случаю НР.

В подобных случаях новые сообщения о НР или результаты последующего наблюдения по ранее полученным случаям из периода пострегистрационного наблюдения должны пересматриваться через соответствующие периоды времени с целью обеспечения учета и рассмотрения всех соответствующих сообщений.

Держатели регистрационных удостоверений и регуляторные органы должны иметь системы отслеживания с целью учета результатов валидации сигналов, включая изучение и отслеживание причин, по которым сигналы не были приняты как свидетельствующие о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, а также информации, которая помогла бы в поиске подобных случаев и оценке сигналов [3, 4].

Авторы считают, что обязательным условием валидации сигнала является наличие минимального уровня компетенций у специалиста — высшее медицинское образование (для ОТС-препаратов и оценки доклинических исследований допустимо фармацевтическое, ветеринарное либо биологическое образование).

9. Анализ и приоритизация сигналов — ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье или соотношение польза-риск ЛП у пациентов, подвергающихся воздействию. Процесс приоритизации должен включать в себя:

а) доказательность и согласованность информации, например, биологическая достоверность, большое количество достоверных случаев, сообщенных в течение непродолжительного периода времени, высокие значения показателя о диспропорциональности, быстрое увеличение этого показателя с течением времени, идентификация сигнала в разных условиях применения (например, в амбулаторной и клинической практике), источники или страны, из которых получены данные;

б) влияние на пациентов, в зависимости от степени тяжести, обратимости, потенциала предотвращения и клинического исхода НР, результаты прекращения лечения применительно к течению заболевания и другие терапевтические показатели;

в) влияние на общественное здоровье, в зависимости от степени использования ЛП в общей группе пациентов и в популяционных группах риска (например, ЛП, используемые беременными женщинами, детьми или пожилыми людьми) и способа использования ЛП (например, неправильное использование или использование не по заявленным показаниям). Влияние на общественное здоровье может включать оценку количества пациентов, у которых может развиться серьезная НР. Это количество должно быть изучено по отношению к общей выборке пациентов в общей группе, группе пациентов с целевым заболеванием и группе пациентов, подвергшихся воздействию;

г) повышенная частота или степень тяжесть известного нежелательного действия;

д) новизна подозреваемой НР, например, когда неизвестная подозреваемая НР разви-

вается вскоре после поступления нового ЛП в медицинскую практику;

е) сигналу также должно быть уделено внимание, если заявление на получение регистрационного удостоверения нового ЛС все еще находится на рассмотрении национальным регуляторным органом и сигнал о безопасности получен из третьей страны, в которой этот ЛП уже зарегистрирован, или в иной базе данных по НР обнаружена тяжелая НР из третьей страны.

В некоторых случаях приоритетное значение оценки может быть отдано сигналам, полученным в отношении ЛП или явлений с потенциальным высоким вниманием со стороны СМИ и заинтересованных сторон фармнадзора, с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

Результат процедуры приоритизации сигнала должен включать рекомендацию по временным рамкам оценки сигнала. Результат процедуры приоритизации сигнала должен быть занесен в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала [3, 4].

Авторы считают, что рекомендуемым условием приоритизации сигнала является участие в этом процессе специалиста с опытом работы в фармацевтической компании.

10. Оценка сигналов. Целью оценки сигналов является изучение доказательств причинно-следственной связи НР и подозреваемого ЛС с целью количественной оценки взаимосвязи (предпочтительно в абсолютных величинах) и определения необходимости сбора дополнительных данных или принятия регуляторных мер.

Оценка состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу.

Обзор должен включать доступные фармакологические, доклинические и клинические данные и должен быть максимально полным применительно к источникам получения информации, включая данные досье ЛП при подаче заявления на регистрацию и последующие изменения, литературные статьи, спонтанные сообщения и неопубликованную информацию от держателей регистрационных удостоверений и национальных регуляторных органов.

Также необходимо учитывать рекомендации внешних экспертов. Если информация получена из нескольких источников, необходимо учитывать уровень их доказательности и ограничения с целью оценки их вклада в оценку вопроса по безопасности.

Совокупная информация из разных источников также требует выбора международной признанной терминологии медицинских явлений. В случае отсутствия такого терминологического определения, необходимо операционное определение.

В некоторых случаях сигналы необходимо оценивать согласно терапевтическому уровню или классу системы органов, или на уровне стандартизированного запроса в словаре медицинской терминологии MedDRA. Поиск информации может потребовать включения других лекарственных препаратов одного класса и других НР, например, относительно других терминов, имеющих отношение к сложному заболеванию (например, неврит зрительного нерва как возможный первый признак множественного склероза), ранней стадии реакции (например, удлинение интервала QT) или клиническим осложнениям соответствующей нежелательной реакции (например, обезвоживание или острая почечная недостаточность).

Сбор информации из разных источников может занять время. В целях оптимизации процесса может быть использован, например, пошаговый метод оценки сигнала. Что касается нового сигнала о тяжелой неблагоприятной реакции, можно принять временные меры, если в результате первой стадии оценки на основании доступной информации сделан вывод о потенциальном риске, который необходимо предотвратить [3, 4].

Авторы считают, что процесс оценки сигналов должен осуществляться всеми заинтересованными сторонами (разработчиком, держателем регистрационного удостоверения, регуляторами), участвующими в контроле безопасности и авторизованными в базе данных по НР.

11. Рекомендации по действиям регуляторных органов — рекомендации по результатам оценки могут варьироваться согласно применимому законодательству и выводу по результатам оценки сигнала.

Несмотря на то, что, как правило, рекомендации делаются после оценки сигнала, на основании совокупной информации, необхо-

димость действий оценивают в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

Действия по результатам оценки сигнала могут включать дополнительное изучение или меры минимизации рисков, если механизмы развития подозреваемой неблагоприятной реакции указывают на возможность предупреждения или снижение степени тяжести НР. Если вывод основан на ограниченной информации, может потребоваться проведение пострегистрационного исследования безопасности с целью изучения потенциальной проблемы по безопасности.

Если регуляторный орган запрашивает у держателя регистрационного удостоверения проведение дополнительных действий, в таком запросе необходимо указать срок, к которому данные действия должны быть выполнены, включая отчеты о достигнутых целях и промежуточных результатах, пропорционально степени тяжести и влиянию проблемы по безопасности на общественное здоровье.

Держатель регистрационного удостоверения и регуляторные органы должны учитывать возможность проведения исследования в установленные временные сроки, с учетом параметров исследуемого вопроса безопасности, например, частоты развития и потребности в проспективном дизайне исследования.

Следует учитывать временные меры по обеспечению безопасного и эффективного применения лекарственного препарата или устранению риска, включая возможность временного приостановления действия регистрационного удостоверения ЛП.

В случае отсутствия риска для пациентов регуляторный орган может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий [3, 4].

Авторы считают необходимой ступенчатую систему оценки и принятия административных решений.

12. Обмен информацией. Следует обеспечить возможность выполнения обмена информацией между регуляторными органами, держателями регистрационного удостоверения и другими сторонами с целью распространения информации о сигналах, сбора дополнительных данных, дальнейшей оценки вопроса безопасности и принятия решения о защите здоровья пациентов. Временные тре-

бования по обмену информацией могут варьироваться в зависимости от проблемы по безопасности, но информация о сигналах должна быть распространена сразу же после выполнения процедуры их валидации и признания сигнал валидированным.

Держатели регистрационных удостоверений передают всю информацию о сигналах в регуляторные органы (как часть обязательств по фармаконадзору и мониторингу соотношения польза-риск ЛП). Валидированные сигналы, которые могут оказывать влияние на общественное здоровье и соотношение польза-риск ЛП, должны быть незамедлительно переданы в регуляторные органы, а также в соответствующих случаях представлены предложения по возможным действиям.

Регуляторные органы передают результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения [3, 4].

Авторы считают, что вся информация по безопасности ЛП (за исключением персональных данных) должна быть в открытом доступе.

13. Требования к качеству.

1. Прослеживаемость. Валидация, приоритизация, оценка, временные сроки, решения, действия, планы, репортирование, а также прочие ключевые процедуры должны надлежащим образом документироваться и периодически контролироваться. Системы отслеживания также должны быть документированы и включать сигналы, в результате проверки которых был сделан вывод об отсутствии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи, так как они могут привлечь особое внимание в случае последующего анализа. Все записи должны подлежать архивированию и хранению в соответствии с действующими процедурами.

2. Системы качества и документация. Важной особенностью системы обработки сигналов является четкое документирование с целью обеспечения надлежащего и эффективного функционирования системы, стандартизации обязанностей и требуемых действий, выполнения этих действий лицами с соответствующей квалификацией и их понимания всеми вовлеченными сторонами, осуществления надлежащего контроля и, при необходимости, усовершенствования системы. Исходя из данных требований, должна быть разработана система обеспечения и кон-

троля качества согласно стандартам системы качества, которая должна применяться ко всем процессам управления сигналами. Должны быть разработаны, документально оформлены и внедрены подробные процедуры системы качества. Необходимо распределить роли и обязанности внутри компании относительно действий и ведения документации, контроля и изучения вопросов качества, а также принятия корректирующих и предупредительных мер. Сюда также должны относиться обязанности по аудиту обеспечения качества в системе управления сигналами, включая аудит субподрядчиков контрактных сторон, выполняющих какие-либо работы по данному направлению. Должна быть гарантирована конфиденциальность данных и документации, безопасность и достоверность данных (включая целостность при передаче). Система контроля должна обеспечивать получение всеми вовлеченными сторонами данных по результатам аудитов с указанием действий по обработке сигналов, соответствующих запросов и их результатов. Полученная информация, поиск, результаты поиска, оценки и решения (положительные и отрицательные) по потенциальным сигналам, а также результаты проверки сигнала, подлежат архивированию. Данные должны включать результаты валидации сигнала. Может потребоваться изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации в целях выполнения оценки соответствующей деятельности или инспектирования.

3. Обучение. Персонал должен быть специально обучен выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Процесс может включать не только персонал отдела по фармаконадзору, но также персонал, которому может быть известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов, например, персоналу нормативно-правового отдела, доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследований. Обучение должно включать терминологию и доступные базы данных с источниками сигналов. Процедуры системы обучения и размещение данных по обучению должны быть надлежащим образом документированы, резюме специали-

стов и описание выполняемых функций подлежат архивированию [3, 4].

14. Роли и обязанности национальных регуляторных органов. Национальный регуляторный орган:

а) контролирует данные на своей территории, включая данные, полученные из источников, указанных в подразделе «Источники получения сигналов»;

б) выполняет валидацию и иные этапы процедуры обработки сигналов, полученных из доступных источников;

в) передает сигналы, прошедшие через процедуры валидации и оценки, в соответствующие экспертные национальные комитеты с целью определения целесообразности последующих действий по дальнейшему изучению или минимизации риска;

г) выполняет информирование других регуляторных органов государств-членов ЕАЭС о выявленных сигналах, прошедших валидацию, и разработанных мерах.

15. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения:

а) контролирует все имеющиеся данные и информацию по сигналам;

б) контролирует все появляющиеся данные в базах данных и выполняет международное обнаружение сигналов; обнаружение сигналов должно включать их валидацию с учетом компонентов представляемой информации, изложенной в разделе «Валидация сигнала»;

в) выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в соответствующие регуляторные органы;

г) уведомляет регуляторные органы в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов;

д) сотрудничает с регуляторным органом в выполнении процедур оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;

е) обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала [3, 4].

16. Процессы последующего регулирования. В случае принятия регуляторным органом решения о необходимости дополнительных действий, сигнал оценивают и осуществляют последующие действия в отношении регистрационного удостоверения в

пределах временных сроков, соразмерных степени и серьезности проблемы по безопасности. По результатам процедур могут быть приняты следующие решения:

а) дополнительная оценка или действия не требуются;

б) держатель регистрационного удостоверения должен провести дополнительную оценку данных и представить результаты такой оценки согласно установленным временным срокам;

в) держатель регистрационного удостоверения должен предоставить ПОБ с учетом выявленного нового аспекта профиля безопасности;

г) держатель регистрационного удостоверения должен профинансировать пострегистрационное исследование в соответствии с согласованным протоколом и предоставить заключительные результаты такого исследования;

д) держатель регистрационного удостоверения должен представить план управления рисками или его обновленный вариант;

е) держатель регистрационного удостоверения должен принять меры, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

ж) регистрационный статус подлежит изменению, действие регистрационного удостоверения должно быть приостановлено, отозвано или не продлено;

з) должны быть введены срочные ограничения по безопасности;

и) необходимо выполнение внепланового инспектирования системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает законодательные требования к системе фармаконадзора;

к) необходимо включение подозреваемого лекарственного препарата в перечень продукции, которая подлежит дополнительному мониторингу [3, 4].

17. Открытость — необходимо осуществлять контроль своевременности доведения до общественности важной информации о проблемах по безопасности, выявленных системой фармаконадзора, путем публикации на веб-портале и при помощи других доступных средств доведения информации [3, 4].

Авторы считают, что вся информация по безопасности ЛПП (за исключением персо-

нальных данных) должна быть в открытом доступе.

Таким образом, проведенный анализ системы менеджмента сигналов позволил дополнить его практическими авторскими рекомендациями по совершенствованию ее функционирования.

Внедрение представленных рекомендаций позволит оптимизировать управление сигналами по безопасности ЛП на разных уровнях системы фармаконадзора, а также позволит обеспечить минимизацию ошибок и потенциальных рисков для здоровья населения, обусловленных субъективными факторами, приводящими к неправильной оценке сигналов.

Результаты исследования могут быть реализованы в корпоративных и регуляторных системах фармаконадзора и при разработке компьютерной программы с базой данных по безопасности ЛП в Российской Федерации и в государствах-членах Евразийского экономического союза.

ОБ АВТОРАХ

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

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, д-р мед. наук

Лепяхин Владимир Константинович. Главный научный сотрудник Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник Научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Астахова Алла Васильевна. Профессор кафедры общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук, проф.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Глаголев Сергей Владимирович. Начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции, канд. мед. наук

Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств Росздравнадзора. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Поливанов Виталий Анатольевич. Директор Центра

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Романов Борис Константинович,
Romanov@expmed.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 1. С. 22–25.
2. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 3. С. 45–48.
3. Guideline on Good pharmacovigilance practices [Электронный ресурс]: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section1 (дата обращения: 25.12.2015).
4. Правила надлежащей практики фармаконадзора [Электронный ресурс]: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents82.pdf> (дата обращения: 25.12.2015).
5. Информационный справочник понятий (терминов) [Электронный ресурс]: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Pages.b2.aspx> (дата обращения: 25.12.2015).
6. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. — М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 — 344 с.

PERFECTION OF MANAGEMENT PRINCIPLES BY THE SAFETY SIGNALS OF MEDICINAL PRODUCTS

**B. K. Romanov¹, V. K. Lepakhin¹, E. O. Zhuravleva¹, A. V. Astakhova²,
S. V. Glagolev³, V. A. Polivanov⁴**

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow

³ Roszdravnadzor of the Russian Federation, 109074, Russia, Moscow

⁴ Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products,
Roszdravnadzor of the Russian Federation, 109074, Russia, Moscow

Abstract: Systematic evaluation of management principles by signals on medicinal drugs safety is submitted. The sources of signals, the approaches to the detection signal processing and detection, validation, analysis and prioritization, signal assessment are considered. A review of the individual security reports is demonstrated. A statistical analysis of large databases and processes of their regulation was shown. Practical recommendations for the identification of signals in national and international databases are given.

Key words: signal management, management, signal, safety, drug, medicinal products

For citation: Romanov BK, Lepakhin VK, Zhuravleva EO, Astakhova AV, Glagolev SV, Polivanov VA. Improvement management principles from the safe of medicinal products for medical use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016;(1): 10–20.

REFERENCES

1. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. Analysis of reports of adverse reactions to drugs. Scientific centre of expert evaluation of medicinal product bulletin. 2012; (1): 22–25 (in Russian).
2. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Efremova TA. New legislation initiatives to improve drug safety in European Union. Scientific centre of expert evaluation of medicinal product bulletin. 2013; (3): 45–48 (in Russian).
3. Guideline on Good pharmacovigilance practices [Electronic resource]. — Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section1 (cited 2015 Dec 25).
4. Good Pharmacovigilance practice (GVP) [Electronic resource]. — Available from: <http://www.eurasian-commission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsult-Comitet/Documents82.pdf> (cited 2015 Dec 25) (in Russian).
5. Good Pharmacovigilance practice (GVP) [Electronic resource]: — Available from: <http://www.eurasian-commission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsult-Comitet/Pages.b2.aspx> (cited 2015 Dec 25) (in Russian).
6. The guidelines for the examination of medicinal products. V. III. — M.: POLYGRAPH-PLUS, 2014. 344 p. (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky boulevard 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products. MD, DSc (Med)

Lepakhin VK. Chief Researcher of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof., corresponding member of RAS

Zhuravleva EO. Researcher of Center of Expertise of Drug Safety Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation

Astakhova AV. Prof. of Department of General and clinical pharmacology. PhD

Roszdravnadzor of the Russian Federation, Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Glagolev SV. Director of Center for Monitoring of Effective and Safety of Medicinal Products. PhD

Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products, Roszdravnadzor of the Russian Federation, Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Polivanov VA. Director of Center