

СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ — ВАЖНАЯ ЧАСТЬ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА (GVP)

А. С. Казаков, К. Э. Затолочина, Б. К. Романов, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 10.12.2015. Принята к печати 17.12.2015.

Резюме: Система управления рисками включает в себя процесс определения вероятности наступления нежелательного эффекта фармакотерапии, выявление степени и величины риска, анализ и выбор стратегии управления риском, выбор необходимых для данной стратегии приемов управления риском и способов его снижения. Таким образом, система управления рисками является одним из современных и эффективных инструментов фармаконадзора, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: Система управления риском, нежелательная реакция, план управления рисками, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Казаков АС, Затолочина КЭ, Романов БК, Букатина ТМ, Вельц НЮ. Система управления рисками — важная часть Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP). Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 21–27.

С 1 января 2016 года вступает в силу Соглашение о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС. В рамках этого соглашения важное значение приобретает соответствие деятельности производителя требованиям надлежащей практики фармаконадзора.

Данные правила надлежащей практики фармаконадзора базируются на серии международных стандартов, описывающих требования к системе менеджмента качества организаций и предприятий. Это подразумевает стандартизацию всех ключевых моментов работы, одним из которых является система управления рисками.

Риск — это сочетание вероятности и последствий наступления предполагаемых неблагоприятных событий, способных принести кому-либо ущерб.

В случае лекарственных средств понятие «риск» отождествляется с понятием «нежелательная реакция».

Управление рисками (risk management) — процесс принятия и выполнения управленческих решений, направленных на снижение вероятности возникновения неблагоприятного результата и минимизацию возможного ущерба [1].

Управлять необходимо так называемыми важными рисками, то есть теми, которые ока-

зывают значимое влияние на соотношение польза/риск, увеличивая долю риска в этом соотношении.

Понятие важного риска зависит от нескольких факторов, которые включают в себя воздействие на отдельного пациента, серьезность риска и влияние на здоровье населения в целом.

Информация о таких рисках должна быть включена в соответствующие разделы «Противопоказания», «Побочное действие» и др. в инструкции по медицинскому применению.

Риски, которые обычно не настолько серьезны, чтобы в отношении их требовались конкретные предупреждения или меры предосторожности, но которые возникают в отношении значительной части исследуемой группы населения, влияют на качество жизни пациента, и это может привести к серьезным последствиям при отсутствии надлежащего лечения (например, сильная тошнота и рвота, связанная с химиотерапией или иной лекарственной терапией), также могут быть отнесены к важным рискам [1, 2].

Для некоторых лекарственных препаратов должны быть рассмотрены риски, связанные с утилизацией использованного лекарственного препарата (например, для трансдермальных пластырей).

Также могут быть случаи возникновения экологической опасности при утилизации лекарственного препарата из-за известного пагубного воздействия на окружающую среду, например, вещества, которые являются особенно опасными для водной флоры и фауны и которые не должны быть утилизированы на свалках [2].

Важные риски могут быть идентифицированными (для них существуют подтвержденные доказательства связи НР с применением определенного ЛС) и потенциальными, при которых связь НР с определенным ЛС не была неопровержимо доказана.

К важным рискам также относится и важная отсутствующая информация — значимые пробелы в имеющихся знаниях по определенным аспектам безопасности ЛС или групп пациентов, которым назначается ЛС [1].

Деятельностью по минимизации рисков является комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения НР, связанной с воздействием ЛС, либо на уменьшение степени тяжести НР в случае ее развития [2].

Новый подход к управлению рисками представлен в разделе GVP «Система управления рисками» (Risk management system), согласно которому основная цель управления рисками — это обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата (или совокупности лекарственных препаратов) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций. Это может быть достигнуто либо путем увеличения пользы или путем снижения рисков.

Процесс управления рисками носит циклический характер и состоит из повторяющихся этапов по определению и анализу рисков и пользы, оценке соотношения польза-риск с определением возможности оптимизации, выбору и планированию методов минимизации рисков, внедрению мероприятий по минимизации рисков, сбору данных с мониторингом эффективности принятых мер [1].

Процесс управления рисками включает в себя следующие стадии [2]:

- описание профиля безопасности лекарственного препарата, включая известные и неизвестные аспекты;
- планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выяв-

лению новых рисков, а также повышения общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата;

- планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценки эффективности данной деятельности.

Одним из важных элементов системы управления рисками является план управления рисками.

План управления рисками (ПУР) — это подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий [3, 4].

ПУР является динамично изменяющимся, самостоятельным документом, который должен обновляться на протяжении всего жизненного цикла препарата, и содержит информацию, которая должна удовлетворять следующим требованиям [2]:

- а) определять и характеризовать профиль безопасности ЛС;
- б) указывать, каким образом можно способствовать дальнейшей характеристике профиля безопасности ЛС;
- в) подтверждать документально меры по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением ЛС, включая оценку эффективности данных мероприятий;
- г) подтверждать документально выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению безопасности применения, введенных при регистрации ЛС.

Для выполнения указанных требований ПУР также должен [2]:

- а) включать в себя известную и неизвестную информацию о профиле безопасности ЛС;
- б) указать степень уверенности в том, что эффективность ЛС, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических исследований, будет достигаться в повседневной медицинской практике и документально подтвердить возможную необходимость исследований эффективности в пострегистрационном периоде;
- в) планировать способ оценки эффективности мер по минимизации рисков.

Структура ПУР включает в себя семь информационных частей [1]:

- Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»;

- Часть II «Спецификация по безопасности»;
- Часть III «План по фармаконадзору»;
- Часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности»;
- Часть V «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)»;
- Часть VI «Резюме плана управления рисками»;
- Часть VII «Приложения».

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

Первая часть ПУР «Обзорная информация по лекарственному препарату» должна представлять собой административную информацию о ПУР, а также обзорную информацию по лекарственному препарату, на которое составляется ПУР. В этот раздел включается информация [2]:

- об активном веществе (активное вещество, код АТХ, название держателя регистрационного удостоверения, дата и страна первой регистрации в мире, количество лекарственных препаратов, которые включены в ПУР);

- административная информация о ПУР (дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР; дата представления и номер версии; перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз обновлялась информация);

- информация для каждого лекарственного препарата, включенного в ПУР (торговое наименование в государствах-членах ЕАЭС; краткое описание лекарственного препарата, показания, режим дозирования, лекарственные формы и дозировка, общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации/отказа, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).

Целью второй части ПУР «Спецификация по безопасности» является представление краткого обзора профиля безопасности ЛС с указанием известной информации по безопасности, а также определения разделов профиля, по которым безопасность не является достаточно изученной.

Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных иденти-

фицированных рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации.

Спецификация по безопасности в ПУР формирует основу плана фармаконадзора и плана минимизации рисков [2].

Спецификация безопасности в ПУР включает восемь разделов (модулей):

- Модуль I «Эпидемиология показаний по целевым популяциям»;
- Модуль II «Доклиническая часть»;
- Модуль III «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований»;
- Модуль IV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований»;
- Модуль V «Пострегистрационный опыт применения»;
- Модуль VI «Дополнительные требования к спецификации по безопасности»;
- Модуль VII «Идентифицированные и потенциальные риски»;
- Модуль VIII «Обобщенная информация по проблемам по безопасности».

Спецификация по безопасности может включать дополнительные элементы в зависимости от свойств ЛС, программы его разработки и изучения, включая аспекты качества и их влияние на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата, риска связанного с формой выпуска и иных аспектов, влияющих на профиль безопасности.

Целью третьей части ПУР «План по фармаконадзору» является определение того, каким образом держатель регистрационного удостоверения планирует далее выявлять риски, указанные в требованиях безопасности [2].

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные и дополнительные мероприятия по фармаконадзору.

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют собой комплекс мероприятий, регулярно проводимых держателем регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований законодательства по фармаконадзору государств-членов ЕАЭС.

Регуляторным органом государства-члена ЕАЭС может быть сделана рекомендация держателю регистрационного удостоверения в отношении изменения действующих процедур сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанных сообще-

ний. В этом случае держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинной деятельности по фармаконадзору, внесенных согласно рекомендациям регуляторного органа [2].

Если от держателя регистрационного удостоверения требуется составить или же он планирует использовать специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных НР, представляющих особый интерес, в приложении ПУР должны быть представлены копии данных опросников.

Использование специальных опросников в качестве последующего наблюдения за репортируемыми подозреваемыми НР причисляется к мерам рутинного фармаконадзора [2].

Дополнительные мероприятия по фармаконадзору, как правило, различаются в зависимости от проблем по безопасности, на которые они направлены.

Исследования в рамках плана фармаконадзора должны быть связаны с проблемами по безопасности, обозначенными в спецификации по безопасности, вне зависимости от того, нацелены ли исследования на выявление и характеристику рисков или на оценку эффективности мероприятий по минимизации рисков.

Дополнительные мероприятия включают в себя пострегистрационные исследования безопасности, исследования в области фармакоэпидемиологии, фармакокинетические исследования, клинические исследования или дополнительные доклинические исследования.

Протоколы исследований и резюме отчетов по результатам исследований, выполненных в рамках дополнительных мероприятий по фармаконадзору, должны быть включены в приложение к ПУР [2].

Четвертая часть ПУР «Планирование пострегистрационных исследований эффективности» относится исключительно к одобренным показаниям, но не к исследованиям, занимающимся изучением дополнительных показаний [1, 2].

В качестве объяснения для предложенных исследований эффективности и для обеспечения наличия обосновывающих данных по включению в ПУР в разделе представляется обобщающая информация по доказанной эффективности лекарственного препарата, а также указание на каких клинических иссле-

дованиях и конечных точках основана данная оценка.

В пятой части ПУР «Меры по минимизации рисков» в соответствии со спецификацией безопасности держатель регистрационного удостоверения должен оценить какие мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности.

План минимизации рисков должен включать подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, которые будут предприняты с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности. Мероприятия по минимизации рисков могут состоять из рутинных мероприятий по минимизации рисков (инструкция по медицинскому применению; маркировка; листок-вкладыш для пациента; размеры упаковки; регуляторный статус ЛС) и дополнительных мероприятий по минимизации рисков (обучающие материалы) [1, 2].

Шестая часть ПУР «Резюме плана управления рисками» должна включать ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Что касается спецификации по безопасности рассматриваемого ЛС, то она должна содержать важную информацию об идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации [2].

Данный раздел ПУР должен содержать следующую обобщенную информацию [1, 2]:

- а) обзор эпидемиологии заболеваний;
- б) обобщенные данные по оценке эффективности;
- в) обобщенная информация по проблемам по безопасности;
- г) обобщенная информация по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем по безопасности;
- д) план пострегистрационного развития (в отношении безопасности и эффективности), включающий детальное описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удостоверения.

В седьмой части ПУР должны содержаться приложения к плану управления рисками [1, 2].

Как правило, необходимо представлять все части ПУР. Тем не менее, в некоторых случаях, в соответствии с концепцией пропорциональности, некоторые части или модули могут отсутствовать, если только регуля-

Таблица 1. Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на получение удостоверения о государственной регистрации ЕС [1]

Тип подачи	Часть II													
	Часть I	Модуль I	Модуль II	Модуль III	Модуль IV	Модуль V	Модуль VI	Модуль VII	Модуль VIII	Часть III	Часть IV	Часть V	Часть VI	Часть VII
Новое активное вещество	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналог	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Воспроизведенное ЛС	+	—	—	—	—	—	—	—	+	*	*	+	*	+
Фиксированные комбинации	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аналогичное активное вещество	+	+	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+

± — Может отсутствовать в определенных случаях; * — модифицированные требования.

Таблица 2. Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на получение удостоверения о государственной регистрации ЕАЭК [2]

Тип подачи	Часть II													
	Часть I	Модуль I	Модуль II	Модуль III	Модуль IV	Модуль V	Модуль VI	Модуль VII	Модуль VIII	Часть III	Часть IV	Часть V	Часть VI	Часть VII
Новое активное вещество	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналог	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Воспроизведенное ЛС	+	—	—	—	—	—	+	+	+	*	*	+	*	+
Фиксированные комбинации	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аналогичное активное вещество	+	+	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

± — Может отсутствовать в определенных случаях; * — модифицированные требования.

торный орган не представляет иных требований [1].

При подаче заявлений на государственную регистрацию требования по представлению данных по разделам ПУР приведены в таблице 1 (требования ЕМА) и в таблице 2 (в соответствии с проектом Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭК).

Несмотря на то, что в процесс написания ПУР могут быть вовлечено множество экспертов, окончательную ответственность за его качество, точность и научную целостность несут уполномоченные лица по фармаконадзору в государствах-членах ЕАЭС.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление ПУР, когда становится доступной новая информация.

Держатель регистрационных удостоверений также должен обеспечить контроль и документирование процедуры представления

ПУР в регуляторные органы ЕАЭС с указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию ПУР.

Данные записи, ПУР и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках ПУР, могут подвергнуться проверке квалифицированными инспекторами по фармаконадзору [2].

Таким образом, система управления рисками является одним из современных и эффективных инструментов фармаконадзора, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) — Module V (Rev 1) EMA/838713/2014[сайт]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.

2. Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice — GVP) редакция от 06.11.2014[сайт]. URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnnreg/deptexreg/oo/Pages/farmakanadzor.aspx>.
3. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]: Федер. Закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения 17.12.2015).
4. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 22.10.2014) «Об обращении лекарственных средств» // Рос. газ. № 78. 2010. 14 апр. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения 17.12.2015)

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

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

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

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Вельц Наталья Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Александр Сергеевич,
KazakovAS@expmed.ru

THE RISK MANAGEMENT SYSTEM AS THE IMPORTANT PART OF GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES (GVP)

A. S. Kazakov, K. E. Zatolochina, B. K. Romanov, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts

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

Abstract: The risk management system includes the process of determining the probability of occurrence of undesirable effects of pharmacotherapy, identifying the extent and magnitude of the risk analysis and the choice of risk management strategy, the selection of necessary for this risk management techniques and strategies of ways to reduce it. Thus, the risk management system is a modern and efficient pharmacovigilance tools aimed to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

Key words: risk management, adverse reaction, risk management plan, pharmacovigilance.

For citation: Kazakov AS, Zatolochina KE, Romanov BK, Bukatina TM, Velts NY. The risk management system is the important part of good pharmacovigilance practices (GVP). *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (1): 21–27.

REFERENCES

1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) — Module V (Rev 1) EMA/838713/2014 [Electronic resource]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.
2. Guideline on good pharmacovigilance practices (Good Pharmacovigilance Practice — GVP) Cited 06.11.2014 [Electronic resource]. URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnnreg/deptexreg/oo/Pages/farmakanadzor.aspx> (in Russian).

3. On the changes of the Federal law «On the drug circulation» № 429-FZ at 22.12.2014. Available at juristic database «Consultant Plus» (cited 17.12.2015).
4. Federal law «On the drug circulation» № 61-FZ at 12.04.2010. Available at juristic database «Consultant Plus» (cited 17.12.2015).

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

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

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

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Velts NYu. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.