

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-463-472>

Оригинальная статья / Original article



Анализ ошибок, выявленных при экспертной оценке планов управления рисками в составе регистрационных досье лекарственных препаратов

А.О. Ловкова, С.М. Гюлахмедова[✉], А.А. Дружинина, А.А. Некипелова

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

✉ Контактное лицо: Гюлахмедова Сафия Мирзабековна giulakhmedovasm@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (GVP ЕАЭС) вступила в силу 6 декабря 2022 г. Наибольшие изменения произошли в требованиях к документам по фармаконадзору, в частности к плану управления рисками (ПУР). Изменение нормативного акта привело к появлению множественных ошибок в правоприменительной практике, поэтому возникла необходимость проведения тщательного анализа их структуры и причин, а также разработки рекомендаций для их предотвращения.

Цель. Выявление, анализ и систематизация несоответствий информации, представляемой держателями регистрационных удостоверений в плане управления рисками, новым требованиям Правил GVP ЕАЭС.

Материалы и методы. Проведен экспертный анализ 50 ПУР, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России после 06.12.2022 в составе регистрационных досье лекарственных препаратов для экспертизы в рамках процедур их регистрации и/или приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Результаты. Ошибки, допускаемые заявителями при подготовке ПУР, классифицированы по степени их влияния на интерпретацию профиля безопасности лекарственного препарата: ошибки 1-го типа могут привести к его неверной интерпретации (63% случаев), ошибки 2-го типа (грамматические ошибки, пометки и комментарии исполнителя, некорректный перевод терминов и др.) ухудшают восприятие документа, но не влияют на интерпретацию профиля безопасности (37% случаев). Наибольшее количество несоответствий требованиям Правил GVP ЕАЭС выявлено в части II ПУР, которая содержит основной объем сведений о профиле безопасности лекарственного препарата.

Выводы. Повысить качество подготовки ПУР позволит сопоставление информации, представленной в нем, с информацией в разделах регистрационного досье ЛП, включение этого документа в общую фармацевтическую систему качества в соответствии с требованиями надлежащих практик, контроль финальной версии ПУР ответственным сотрудником системы обеспечения качества держателей регистрационных удостоверений, а также регулярное повышение квалификации сотрудников фармаконадзорных подразделений.

Ключевые слова: план управления рисками; регистрация лекарственных средств; правила надлежащей практики фармаконадзора; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; ЕАЭС, Евразийский экономический союз; держатель регистрационного удостоверения; профиль безопасности лекарственного препарата

Для цитирования: Ловкова А.О., Гюлахмедова С.М., Дружинина А.А., Некипелова А.А. Анализ ошибок, выявленных при экспертной оценке планов управления рисками в составе регистрационных досье лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):463–472. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-463-472>

© А.О. Ловкова, С.М. Гюлахмедова, А.А. Дружинина, А.А. Некипелова, 2023

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Analysis of Errors Identified during Regulatory Review of Risk Management Plans Submitted as Part of Registration Dossiers

Alina O. Lovkova, Safiya M. Giulakhmedova✉, Anna A. Druzhinina, Alyona A. Nekipelova

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

✉ Corresponding author: **Safiya M. Giulakhmedova** giulakhmedovasm@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. On 6 December 2022, an updated version of the Rules for Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP) came into force. The greatest changes were made to the requirements for pharmacovigilance documents, particularly the risk management plan (RMP). In practice, the changed EAEU GVP has resulted in multiple errors, creating the need to thoroughly analyse their structure and causes and to develop recommendations for their prevention.

Aim. This study aimed to identify, analyse, and collate inconsistencies between the information submitted by marketing authorisation holders in their RPMs and the updated EAEU GVP requirements.

Materials and methods. The Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed 50 RPMs received after 6 December 2022 as part of registration dossiers aimed to support marketing authorisation applications and/or align the registration dossiers with the EAEU requirements.

Results. The errors made by applicants when preparing RPMs were categorised according to their influence on the interpretation of a medicinal product's safety profile. The errors leading to incorrect safety profile interpretations were considered type 1 errors (63% of the cases). The errors affecting the perception of the RMP but not the interpretation of the safety profile (e.g., grammatical errors, notes and comments by applicants, incorrect translation of terms) were deemed type 2 errors (37% of the cases). The majority of EAEU GVP noncompliance cases were detected in Part II of the RMP, the section providing the most information on the safety profile of a medicinal product.

Conclusions. There are several ways to improve the quality of RMP preparation. The information included in the RMP should be compared with the information provided in the registration dossier. The RMP should be incorporated into the integrated pharmaceutical quality system according to the requirements of good practices. A responsible employee of the marketing authorisation holder's quality assurance system should control the final RMP version. Employees of pharmacovigilance departments should receive regular training.

Keywords: risk management plan; authorisation of medicines; rules of good pharmacovigilance practice; GVP; pharmacovigilance; drug safety; EAEU; Eurasian Economic Union; marketing authorisation holder; drug safety profile

For citation: Lovkova A.O., Giulakhmedova S.M., Druzhinina A.A., Nekipelova A.A. Analysis of errors identified during regulatory review of risk management plans submitted as part of registration dossiers. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):463–472. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-463-472>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121021800098-4).

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 19.05.2022 № 81

«О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» была утверждена новая

редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС¹ (Good Pharmacovigilance Practices; далее – Правила GVP ЕАЭС), которая вступила в силу 06.12.2022. Детальный анализ Правил GVP ЕАЭС показал, что около 25% требований, которые содержались в предыдущей версии документа, подверглись изменениям. Наибольшее количество изменений коснулось требований к документам по фармаконадзору, в частности к плану управления рисками (ПУР) [1].

Согласно Правилам GVP ЕАЭС, ПУР представляет собой подробное описание системы управления рисками, то есть комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности этих действий и мероприятий [2]. Держателям регистрационных удостоверений (ДРУ) необходимо представлять ПУР в составе регистрационного досье лекарственного препарата (ЛП) в случаях, указанных в п. 349 Правил GVP ЕАЭС: при подаче заявления на регистрацию ЛП и при приведении регистрационного досье ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС. Пунктом 350 Правил GVP ЕАЭС установлены исключения только для процедуры приведения регистрационного досье ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС, согласно которым ПУР не предоставляется для:

- ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного ЛП в государстве-члене, которое осуществляет оценку заявления на приведение в соответствие с требованиями ЕАЭС и у которого отсутствует ПУР на момент приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС;
- лекарственного растительного препарата, который соответствует критериям представления упрощенного досье;
- гомеопатического ЛП, который соответствует критериям представления упрощенного досье.

Требования к структуре и содержанию ПУР отражены в пунктах 237–344 главы VI «Система управления рисками» Правил GVP

ЕАЭС. Однако, несмотря на подробное изложение в документе требований к оформлению каждой части и модуля ПУР, ДРУ допускают ошибки при его подготовке, которые приводят к направлению экспертного запроса, увеличению времени регистрации ЛП и, таким образом, отдалению момента поступления ЛП в гражданский оборот.

Цель работы – выявление, анализ и систематизация несоответствий информации, предоставляемой держателями регистрационных удостоверений в плане управления рисками, новым требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

Задачи исследования:

- 1) экспертный анализ ПУР, представленных в составе регистрационного досье после 06.12.2022, для оценки соответствия этого документа новым требованиям Правил GVP ЕАЭС;
- 2) выявление ошибок, допускаемых ДРУ при организации системы управления рисками и составлении ПУР с целью систематизации и определения частоты их встречаемости;
- 3) составление рекомендаций по устранению наиболее частых ошибок, допускаемых ДРУ при организации системы управления рисками и составлении ПУР.

Материалы и методы

Проведен анализ 50 ПУР, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в составе регистрационных досье ЛП для экспертизы в рамках процедур регистрации ЛП и приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС после вступления в силу 06.12.2022 новой редакции Правил GVP ЕАЭС. Несоответствия требованиям Правил GVP ЕАЭС были обнаружены в 31 ПУР, в результате чего был составлен 31 запрос. Общее количество выявленных ошибок в документах составило 110.

Обнаруженные ошибки классифицировали по степени их влияния на интерпретацию профиля безопасности ЛП в соответствии с разработанными нами критериями (табл. 1).

Частоту встречаемости ошибок при составлении ПУР оценивали в соответствии с разработанной нами классификацией: очень часто ($\geq 40\%$ случаев), часто (18–39%), нередко (10–17%), редко (2–9%), очень редко ($\leq 1\%$). Данные приведены в процентном соотношении и представлены графически.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (редакция № 2 от 19.05.2022).

Таблица 1. Классификация ошибок, выявленных при проведении экспертного анализа планов управления рисками
Table 1. Classification of errors identified during regulatory review of risk management plans

Тип ошибки <i>Error type</i>	Критерии <i>Criteria</i>
1	Ошибки, которые могут привести к неверной интерпретации профиля безопасности лекарственного препарата: неполное и/или неверное представление информации в разделах плана управления рисками или отсутствие важной и/или необходимой информации <i>Errors affecting the interpretation of the safety profile of a medicinal product (incomplete and/or incorrect presentation of information in RMP sections or lack of important and/or necessary information)</i>
2	Ошибки, ухудшающие восприятие документа, но не влияющие на интерпретацию профиля безопасности лекарственного препарата: грамматические и смысловые ошибки, пометки и замечания исполнителя, некорректный перевод терминов, внесение в документ информации, не относящейся к регистрируемому лекарственному препарату <i>Errors affecting the perception of an RMP but not the interpretation of the safety profile, including grammatical and semantic errors, personal notes and comments, incorrect translation of terms, inclusion of information not related to the medicinal product undergoing authorisation</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа установлено, что наибольшее количество ошибок (44 ошибки, 40%) ДРУ допускают при подготовке части II ПУР (рис. 1). Такое большое количество ошибок может быть вызвано тем, что эта часть ПУР включает в себя 8 модулей, которые содержат основной объем сведений о профиле безопасности ЛП [3]. Помимо этого, часто (20 ошибок, 18%) ошибки были допущены в части V ПУР. Это связано с тем, что в данном разделе ДРУ преимущественно представляли ненадлежащее описание рутинных и дополнительных мер минимизации

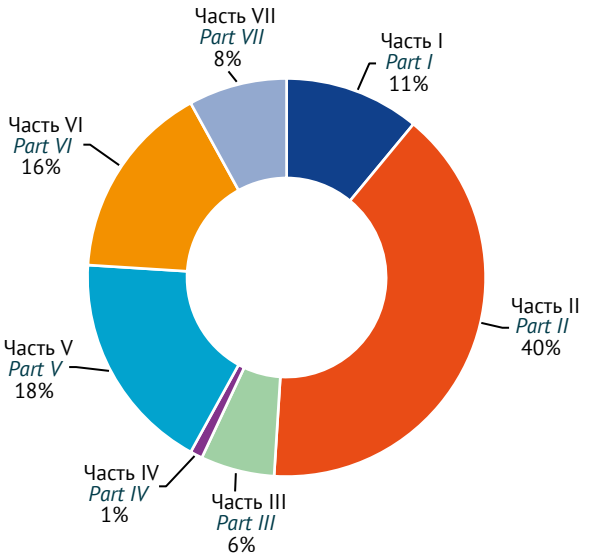


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Распределение ошибок, выявленных при экспертном анализе планов управления рисками, по различным частям документа

Fig. 1. Distribution of errors identified in various parts of risk management plans during regulatory review

рисков для каждой проблемы по безопасности либо такое описание отсутствовало.

Нередко ошибки встречались в частях I и VI ПУР – 12 ошибок (11%) и 17 ошибок (16%) соответственно. В остальных частях ПУР – редко: часть VII – 9 ошибок (8%), часть III – 7 ошибок (6%); и очень редко: часть IV – 1 ошибка (1%).

В части II ПУР из 44 обнаруженных в ней ошибок 50% пришлось на модуль CVII, по 14% (по 6 ошибок) – на модули CI и CIII, в остальных модулях ПУР ошибки встречались редко (2–9%) (рис. 2). Модуль CVII, в отличие от остальных модулей части II ПУР, должен быть представлен

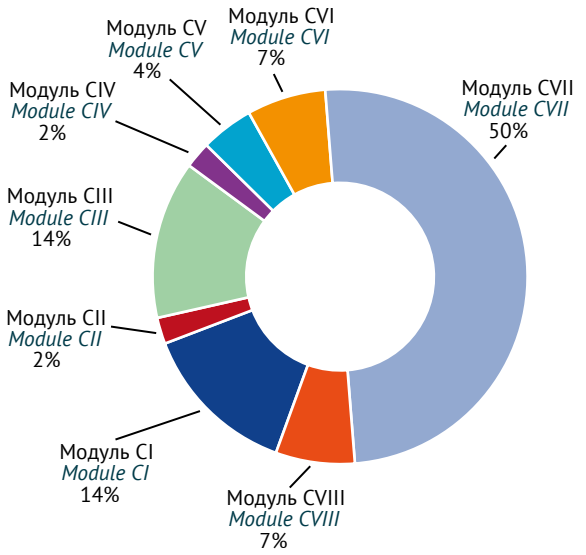


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Распределение ошибок, выявленных при экспертном анализе планов управления рисками, по модулям части II документа

Fig. 2. Distribution of errors identified in modules of Part II of risk management plans during regulatory review

практически для всех видов ЛП — за исключением случаев, описанных в п. 354 (б) Правил GVP ЕАЭС, — и включает в себя большой объем информации о профиле безопасности ЛП. Это может быть одной из возможных причин большого количества ошибок в данном модуле.

В 63% случаев экспертами были выявлены ошибки, которые могли привести к неверной интерпретации профиля безопасности ЛП, в 37% случаев — ошибки, ухудшающие восприятие документа, но не влияющие на интерпретацию профиля безопасности ЛП.

Ошибки 1-го типа

Общие замечания к содержанию документа.

Согласно п. 241 и 242 Правил GVP ЕАЭС, ПУР, характеризующий профиль безопасности определенного ЛП, должен содержать отсылки к соответствующим разделам регистрационного досье этого ЛП (табл. 2).

Согласно п. 353, 354(б), 355–359 Правил GVP ЕАЭС представление подробной информации в модулях СII и СIII части II ПУР не является обязательным для отдельных видов ЛП. Однако в тех случаях, когда ДРУ включает эти модули в документ, информация часто бывает неполной или противоречит данным, представленным в соответствующих разделах регистрационного досье. В качестве примера можно привести случай, когда ДРУ в модуле СIII части II ПУР представил обзор литературы по профилю безопасности ЛП из общедоступных источников информации — результаты клинических исследований (КИ), которые были проведены и завершены другими ДРУ, — и указал на отсутствие собственных КИ, тогда как в подразделах 2.7 «Резюме клинических данных» и 5 «Отчеты о клинических исследованиях» регистрационного досье ЛП была представлена информация о проведенных собственных КИ.

Другим примером является несоответствие информации в части III ПУР и в подразделах 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье. Так, в части III ПУР ДРУ может представить данные об отсутствии необходимости проведения дополнительных мероприятий по фармаконадзору (например, пострегистрационные доклинические исследования, КИ, неинтервенционные или когортные исследования по оценке безопасности ЛП), в то время как в соответствующем разделе регистрационного досье приведена информация о продолжающемся длительном последующем наблюдении за пациентами, которые принимали участие в КИ ЛП. Такого же типа

противоречия встречаются в информации части IV ПУР и в подразделах 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье.

Приведенные примеры демонстрируют основные варианты предоставления противоречивой информации о ЛП в рамках регистрационного досье на этот ЛП, что является причиной запросов экспертов. Чтобы избежать таких ошибок, эксперты рекомендуют ДРУ перед подачей заявления на регистрацию ЛП или приведение досье в соответствие с требованиями ЕАЭС сопоставлять информацию, представленную в ПУР, с информацией в разделах регистрационного досье ЛП.

Замечания к содержанию отдельных частей/модулей ПУР. Согласно п. 223 Правил GVP ЕАЭС требования к формату представления данных в ПУР определяются с учетом обеспечения их единообразия и соответствия представляемой информации требованиям этих Правил.

Согласно п. 237 Правил GVP ЕАЭС ПУР включает в себя 7 частей:

- часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»;
- часть II «Спецификация по безопасности»;
 - модуль CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям»;
 - модуль CII «Доклиническая часть»;
 - модуль CIII «Воздействие лекарственного препарата в клинических исследованиях»;
 - модуль CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований»;
 - модуль CV «Пострегистрационный опыт применения»;
 - модуль CVI «Дополнительные требования к спецификации по безопасности»;
 - модуль CVII «Идентифицированные и потенциальные риски»;
 - модуль CVIII «Обобщенная информация по проблемам 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».

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС требования к структуре ПУР не изменились, однако изменения коснулись требований к наполнению информацией отдельных его разделов. Это повлекло за собой появление ошибок при

Таблица 2. Соответствие частей/модулей плана управления рисками и разделов/подразделов регистрационного досье лекарственного препарата²**Table 2.** Compliance of parts/modules of the risk management plan and sections/subsections of the registration dossier of a medicinal product²

Часть, модуль плана управления рисками <i>Part and module of the risk management plan</i>	Раздел/подраздел регистрационного досье <i>Section/subsection of the registration dossier</i>
Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату» <i>Part I "Product(s) overview"</i>	Подраздел 2.3 «Общее резюме по качеству» <i>Subsection 2.3 "Quality overall summary"</i>
	Раздел 3 «Качество» <i>Section 3 "Quality"</i>
Часть II, модуль CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям» <i>Part II, module SI "Epidemiology of the indication(s) and target population(s)"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
Часть II, модуль CII «Доклиническая часть» <i>Part II, module SII "Non-clinical part of the safety specification"</i>	Подраздел 2.4 «Обзор доклинических данных» <i>Subsection 2.4 "Non-clinical overview"</i>
	Подраздел 2.6 «Резюме фармакологических данных в текстовом формате и в виде таблиц» <i>Subsection 2.6 "Non-clinical written and tabulated summaries"</i>
	Раздел 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» <i>Section 4 "Non-clinical study reports"</i>
Часть II, модуль CIII «Экспозиция лекарственного препарата в клинических исследованиях» <i>Part II, Module SIII "Clinical trial exposure"</i>	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
	Раздел 5 «Отчеты о клинических исследованиях» <i>Section 5 "Clinical study reports"</i>
Часть II, модуль CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований» <i>Part II, Module SIV "Populations not studied in clinical trials"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
Часть II, модуль CV «Пострегистрационный опыт применения» <i>Part II, module SV "Post-authorisation experience"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
Часть II, модуль CVII «Идентифицированные и потенциальные риски» <i>Part II, Module SVII "Identified and potential risks"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных (включая заключение об оценке соотношения "польза-риск")» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview (including the conclusion on the benefit-risk assessment)"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных (общая характеристика лекарственного препарата)» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary (general characteristics of the medicinal product)"</i>
Часть II, модуль CVIII «Обобщенная информация по проблемам безопасности» <i>Part II, Module SVIII "Summary of the safety concerns"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
Часть III «План по фармаконадзору» <i>Part III "Pharmacovigilance plan"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
Часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности» <i>Part IV "Plans for post-authorisation efficacy studies"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
Часть V «Меры минимизации рисков применения лекарственного препарата (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)» <i>Part V "Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities)"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>

Таблица заимствована из нормативного документа / The table is reproduced from the regulatory document

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (редакция № 2 от 19.05.2022).

описании системы управления рисками в связи с отходом от имевшегося стереотипа составления (разработки) ПУР.

Примером ошибок ДРУ, выявленных экспертами в части I ПУР, является неверное представление административной информации: даты начала и окончания сбора данных в рамках текущего ПУР, даты подписания и номера версии документа, перечня частей и модулей ПУР. Согласно п. 245 Правил GVP ЕАЭС эта информация, а также таблица с данными об обновлениях и версиях документа, должны быть приведены в разделе, предвещающем часть I ПУР [1].

Другой пример неверного представления информации — ПУР, в части I которого указано, что информация относится к ЛП в лекарственных формах (ЛФ) «капсулы» и «гель для наружного применения». Однако при анализе ПУР выявлено, что данный документ характеризует профиль безопасности ЛП только в ЛФ «капсулы», тогда как на регистрацию заявлена ЛФ «гель для наружного применения». Это является критической ошибкой, которая стала причиной запроса эксперта по уточнению и дополнению информации.

Еще одна типичная ошибка — представление в части I ПУР информации о дате и государстве первой регистрации активной фармацевтической субстанции в мире и о дате и государстве, в котором было начато ее медицинское применение. Такое требование предъявлялось в предыдущей редакции Правил GVP ЕАЭС, а в новую версию оно не включено. При этом заявитель часто оставляет без внимания новое требование: необходимость указать все торговые наименования ЛП на территории стран — членов ЕАЭС (с уточнением вида процедуры регистрации) в случаях, если этот ЛП уже был зарегистрирован в какой-либо из них.

Экспертный анализ показал, что основной причиной запросов от экспертов относительно информации части II ПУР являются ошибки, допущенные ДРУ в модулях CVI и CVII. Согласно п. 273 Правил GVP ЕАЭС в модуле CVI ПУР необходимо оценить потенциальный риск неправильного применения ЛП в незаконных целях и представить меры минимизации этого риска. Иные аспекты профиля безопасности, перечисленные в п. 275 Правил GVP ЕАЭС, должны быть подробно описаны в модуле CVII ПУР вместе с результатами оценки возможного отнесения этих рисков к важным идентифицированным или потенциальным рискам или с обоснованием их не включения в перечень важных рисков. Помимо этого, в модуле CVII должны

быть подробно рассмотрены сведения о выявленных важных идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации.

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС в модуль CVII включен раздел «Проблемы по безопасности, которые были установлены для лекарственного препарата, при первичной подаче плана управления рисками», который отсутствовал в предыдущей версии документа. Согласно п. 278 Правил GVP ЕАЭС данный раздел формируется при первоначальной подаче ПУР и не подлежит последующим изменениям в ходе жизненного цикла ЛП. Это значит, что при написании первой версии ПУР в данном разделе указываются риски, обобщенные в модуле CVIII части II ПУР, и при дальнейшем обновлении изменения в данный раздел ПУР не вносятся. Однако довольно часто ДРУ либо не включают данный раздел в модуль CVII, либо же его описание ограничивается фразой «Неприменимо».

В разделе «Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации» модуля CVII части II ПУР, который применим на всех этапах жизненного цикла ЛП, встречается наибольшее количество ошибок, приводящих к направлению ДРУ экспертного запроса. Так, например, важные идентифицированные и важные потенциальные риски могут быть описаны в ПУР недостаточно подробно. Чаще всего заявители не представляют описание потенциального механизма развития риска, его характеристики и предотвратимости, факторов и групп риска, влияния риска на соотношение «польза–риск» и воздействия риска на общественное здоровье.

Часто описание отсутствующей информации не соответствует требованиям новой редакции Правил GVP ЕАЭС. Например, в модуле CVII ПУР отсутствует научно обоснованное предположение о причинах отличия профиля безопасности, характерного для общей целевой популяции.

В результате обобщения информации об ошибках при подготовке модулей части II ПУР выделены следующие причины направления запросов от экспертов:

- не представлена информация обо всех требуемых аспектах профиля безопасности ЛП;
- установленные проблемы по безопасности оценены не в полной мере;
- отсутствует информация о ранее выявленных рисках, которые на текущий момент исключены из перечня проблем по безопасности, и комментарии о причинах их исключения.

Информацию в части III ПУР в большинстве случаев ДРУ представляют формально, в документе отсутствует перечень запланированных мероприятий по фармаконадзору для каждой проблемы безопасности, указанной в модуле CVIII части II ПУР.

Представление информации в неполном объеме встречается и в части V ПУР. Согласно Правилам GVP ЕАЭС в данной части ПУР необходимо размещать подробное описание мер минимизации рисков, необходимых для снижения нежелательных последствий, связанных с уже установленными проблемами по безопасности. Меры минимизации рисков делятся на два типа: рутинные и дополнительные [4]. Самые распространенные ошибки касаются представления информации о рутинных мерах минимизации рисков. Согласно требованиям пунктов 323 и 324 Правил GVP ЕАЭС для важных идентифицированных рисков, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации необходимо указывать номера разделов общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) и инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП или листка-вкладыша, в которых предусмотрены меры минимизации выявленных проблем безопасности. Однако отмечены случаи, когда эта информация представляется только в обобщенном виде, без указания разделов ОХЛП, ИМП ЛП или листка-вкладыша. Вместе с тем в описании рутинных мер минимизации рисков может отсутствовать указание регуляторного статуса ЛП, являющегося не менее важной рутинной мерой минимизации рисков.

В ряде случаев заявители описывают меры минимизации рисков не для каждой проблемы по безопасности, указанной в модуле CVIII части II ПУР, а, например, только для важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков, при этом не перечисляют меры минимизации рисков в отношении отсутствующей информации.

Помимо непредставления полной информации о рутинных мерах минимизации в ПУР могут присутствовать ошибки при описании дополнительных мер минимизации рисков. К примеру, не представлена информация о специальных брошюрах либо отсутствует уточнение, для какого именно риска или отсутствующей информации были разработаны эти меры.

Ошибки 2-го типа

Второй тип ошибок, выявленных при анализе ПУР, не связан с несоблюдением требований

Правил GVP ЕАЭС, но их наличие значительно ухудшает общее восприятие всего документа и также может явиться причиной запросов экспертов. К примеру, были зафиксированы случаи небрежного описания и оформления финальной версии ПУР, утвержденной и поданной на экспертизу: грамматические и смысловые ошибки, личные пометки и замечания ответственного за написание ПУР сотрудника. Также отмечены случаи переноса информации из одного ПУР в другой, в связи с чем эксперт предположил, что основой для написания документа был ПУР другого препарата. В качестве примера можно привести случай из практики, когда в составе регистрационного досье представлен ПУР на ЛП «N», а в тексте встречалась информация о профиле безопасности ЛП «L».

ПУР представляет собой динамичный документ, который обновляется при изменении профиля безопасности ЛП [4]. Эта особенность ПУР влечет за собой ошибки, допускаемые при написании и оформлении данного документа. Например, при подаче обновленной версии ПУР ДРУ не изменил номер версии документа на титульном листе либо не внес изменения в таблицу частей и модулей ПУР, то есть не указал, какие части и/или модули ПУР подверглись изменениям. Также при наличии изменений в перечне рисков и/или в отсутствующей информации заявитель довольно часто не отображает это в модуле CVII части II ПУР.

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС значительные изменения коснулись трактовки некоторых терминов (часть I «Общие положения» Правил GVP ЕАЭС). Однако эксперты выявили отдельные случаи, когда в тексте ПУР были использованы неактуальные и/или несуществующие понятия. Например, согласно новой редакции Правил GVP ЕАЭС термин «Важная отсутствующая информация» заменен термином «Отсутствующая информация», а в представленном ДРУ документе остался термин из предыдущей версии Правил GVP ЕАЭС.

Особо следует выделить отсутствие единообразия в терминологии в ПУР. Результаты экспертного анализа ПУР показали, что при подготовке документа некоторые заявители некорректно трактуют термины «мероприятия по фармаконадзору» и «меры минимизации рисков», что приводит к ошибкам в представлении информации в соответствующих частях ПУР. Согласно правилам GVP ЕАЭС мероприятия по фармаконадзору разрабатываются в целях:

- 1) изучения рисков, их подтверждения или исключения из перечня проблем по безопасности;
- 2) дальнейшей характеристики проблем по безопасности;
- 3) определения методов получения отсутствующей информации;
- 4) оценки эффективности мер минимизации риска.

Зачастую в части III ПУР упоминаются меры минимизации рисков, которые разрабатываются для снижения, предотвращения или управления рисками. Эти меры должны быть представлены в части V ПУР, однако бывают случаи, когда в этой части ПУР для проблем по безопасности описаны мероприятия по фармаконадзору.

Все подобные ошибки должны быть исправлены ответственным за подготовку ПУР сотрудником до момента подписания действующей версии ПУР и до подачи на экспертизу окончательной версии ПУР в составе регистрационного досье ЛП при его регистрации или приведении досье в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Систематическое выявление подобных ошибок может быть связано с отсутствием должного функционирования на предприятии службы обеспечения качества (СОК) и, если служба фармаконадзора функционирует при производственной площадке, может рассматриваться как основание усомниться в соответствии документации производителя требованиям GVP и надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP).

Заключение

Экспертный анализ ПУР, представленных в составе регистрационных досье ЛП при подаче заявления на регистрацию или приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, проведенный после вступления в силу 06.12.2022 Правил GVP ЕАЭС, позволил выявить ошибки, возникающие в процессе подготовки данного документа. В 63% случаев ДРУ неполно/неверно представляли информацию в разделах ПУР либо в документе отсутствовала важная и/или необходимая информация, то есть не были соблюдены требования Правил GVP ЕАЭС. В 37% случаев обнаруженные ошибки не влияли на интерпретацию профиля безопасности ЛП, но существенно снижали качество документа и являлись причиной направления экспертного запроса. Наиболее вероятной причиной возникновения ошибок явилась недостаточная информированность ДРУ о содержании действующих нормативно-правовых документов надлежащей практики фармаконадзора.

Повысить качество подготовки ПУР позволит сопоставление информации, представленной в нем, с информацией в разделах регистрационного досье ЛП, включение этого документа в общую фармацевтическую систему качества в соответствии с требованиями GVP и GMP, контроль финальной версии ПУР ответственным сотрудником системы обеспечения качества ДРУ, а также участие сотрудников в обучающих мероприятиях по фармаконадзору для повышения их квалификации в этой сфере.

Литература / References

1. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):30–7. Bukatina TM, Shubnikova EV. Risk management plan: an expert analysis of changes to the EAEU Good Pharmacovigilance Practice requirements for the content and submission of the document. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):30–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>
2. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72. Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
3. Махмутова НМ, Жетерова СК. Управление рисками как элемент системы фармаконадзора: сборник трудов конференции. *Образование и наука в современных реалиях: материалы IV Международной научно-практ. конф.* Чебоксары; 2018. С. 25–7. Makhmutova NM, Zheterova SK. Risk management as an element of the pharmacovigilance system: collection of conference proceedings. *Education and science in modern realities: materials of the IV international scientific-practical conference*. Cheboksary; 2018. P. 25–7. EDN: YUXWZC
4. 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>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.О. Ловкова и С.М. Гюлахмедова – сбор, анализ и систематизация данных литературы, экспертный анализ документов ЕАЭС, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.А. Дружинина – сбор, анализ и систематизация данных литературы, экспертный анализ документов ЕАЭС, анализ и интерпретация результатов экспертизы документов о системе фармаконадзора, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.А. Некипелова – критический пересмотр содержания рукописи, подготовка графических материалов, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alina O. Lovkova* and *Safiya M. Giulakhmedova* collected, analysed, and collated literature data; reviewed EAEU documents; drafted and edited the manuscript; and formulated the conclusions. *Anna A. Druzhinina* collected, analysed, and collated literature data; reviewed EAEU documents; analysed and interpreted the results of reviewing pharmacovigilance materials; drafted and edited the manuscript; and formulated the conclusions. *Alyona A. Nekipelova* critically revised the content of the manuscript, prepared the graphical material, and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ловкова Алина Олеговна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaa@expmed.ru

Гюлахмедова Сафия Мирзабековна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Дружинина Анна Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininaaa@expmed.ru

Алена Александровна Некипелова

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Поступила 06.07.2023

После доработки 09.10.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Alina O. Lovkova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaa@expmed.ru

Safiya M. Giulakhmedova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Anna A. Druzhinina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininaaa@expmed.ru

Alyona A. Nekipelova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Received 6 July 2023

Revised 9 October 2023

Accepted 17 November 2023