

Оценка отчетности по фармаконадзору в России

Ю. В. Олефир¹, *Б. К. Романов¹, Р. Н. Аляутдин¹, В. К. Лепяхин¹,
А. Е. Крашенинников², Е. В. Шубникова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», Большой бульвар, д. 42, стр. 1, территория инновационного центра Сколково, Москва, 143026, Российская Федерация

Резюме. В связи с реализацией в России с 1 января 2018 года риск-ориентированного подхода к контролю фармаконадзора повышается ответственность производителей и разработчиков лекарственных средств в части надлежащей подготовки и представления отчетности. **Целью работы** является оценка состояния системы экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности лекарственных препаратов в соответствии с актуальными требованиями законодательства Российской Федерации и Евразийского экономического союза. Статья продолжает серию публикаций о рекомендациях по подготовке форм отчетности по фармаконадзору. Представлены **результаты** оценки состояния отдельных элементов системы контроля лекарственной безопасности в России в части подготовки форм отчетности в соответствии с актуальными нормативными требованиями национального и международного законодательства для держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения и разработчиков лекарственных средств. **Выводы:** предложены рекомендации по надлежащей подготовке периодической отчетности. Выделен круг проблем, требующих дополнительной оценки, в частности неудовлетворительное состояние системы Региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств в России. Статья адресована клиническим фармакологам, уполномоченным по фармаконадзору, специалистам по фармаконадзору, руководителям медицинских и фармацевтических организаций и исследователям в области медицины.

Ключевые слова: экспресс-отчетность; сообщение; извещение; нежелательное явление; нежелательная реакция; периодический отчет; периодический отчет по безопасности лекарственного средства; периодический отчет по безопасности лекарственного препарата; фармаконадзор

Для цитирования: Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН, Лепяхин ВК, Крашенинников АЕ, Шубникова ЕВ. Оценка отчетности по фармаконадзору в России. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):150–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-150-154>

***Контактное лицо:** Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

Assessment of Pharmacovigilance Reporting in Russia

Yu. V. Olefir¹, *B. K. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹, V. K. Lepakhin¹,
A. E. Krasheninnikov², E. V. Shubnikova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Independent Noncommercial Organization «National Pharmacovigilance Research Center», 42/1, Bolshoi Blvd, Moscow 143026, Russian Federation

Abstract. The risk-based approach to pharmacovigilance control implemented in Russia since January 1, 2018 increases the responsibility of manufacturers and developers of medicines. The purpose of the work is to assess the system of Express reporting and Periodic reporting on the safety of drugs in accordance with the relevant requirements of the legislation of the Russian Federation and the Eurasian Economic Union. The article continues a series of publications on recommendations for the preparation of reporting forms on pharmacovigilance. The article presents the results of the assessment of the state of elements of the system of drug safety control in Russia in terms of the preparation of reporting forms in accordance with the current regulatory requirements of national and international legislation for holders of registration certificates of medicines for medical use and developers of medicines. Recommendations for proper preparation of periodic reporting are proposed. The range of problems requiring additional assessment, in particular, the state of the system of regional centers for monitoring the safety of medicines in Russia is highlighted. The article is addressed to clinical pharmacologists, pharmacovigilance

commissioners, pharmacovigilance specialists, heads of medical and pharmaceutical organizations and medical authors.

Key words: express reporting; adverse event; adverse reaction; periodic reporting; periodic safety update report; pharmacovigilance

For citation: Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN, Lepakhin VK, Krashenninnikov AE, Shubnikova EV. Assessment of pharmacovigilance reporting in Russia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):150–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-150-154>

*Contact person: Boris K. Romanov; Romanov@expmed.ru

Переход Российской Федерации на реализацию с 1 января 2018 г. риск-ориентированного подхода к контрольно-надзорной деятельности в сфере фармаконадзора повысил количество и значимость документарных проверок, включающих количественную и качественную оценку отчетности, а минимизация рисков в этой части стала актуальной для всех субъектов системы лекарственной безопасности.

Подготовка экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности лекарственного средства (ЛС) осуществляется на основании Приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» по форме и в сроки, приведенные в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»¹ разработчиками ЛС (организациями, на имя которых выдано разрешение на проведение клинического исследования, или уполномоченными ими юридическими лицами) и держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) всех зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения.

Отчетные формы представляются ДРУ и разработчиками ЛС рекомендуемым способом — направлением в федеральную базу данных «Фармаконадзор» Росздравнадзора (для ДРУ) или в базу данных «МКИЛС» («Мониторинг клинических исследований лекарственных средств») Росздравнадзора (для разработчиков ЛС). Если причиной нежелательного явления в ходе проведения клинического исследования стало применение зарегистрированного ЛП, экспресс-отчетность об этом событии направляется

разработчиком ЛС в базу данных «Фармаконадзор» Росздравнадзора [1–5].

Альтернативным способом является направление отчетности в другие базы данных, за исключением ситуаций с экспресс-отчетностью для независимых этических комитетов по безопасности клинических исследований разрабатываемых ЛС.

Целью работы является оценка состояния системы экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности ЛП в соответствии с актуальными требованиями законодательства Российской Федерации и Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Задачи исследования: проведение оценки регуляторного воздействия; анализ источников информации для подготовки отчетности; оценка корректирующих действий регуляторных органов и отрасли; оценка целесообразности подготовки рекомендаций по надлежащей подготовке отчетности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования — результаты опроса руководителей медицинских и регуляторных подразделений фармацевтических компаний; административные решения, размещенные в Государственном реестре лекарственных средств с 09.01.2004 по 02.08.2018, результаты опроса авторов медицинских журналов, а также нормативные правовые акты и внутренняя документация регуляторных органов России и ЕАЭС, отечественные и зарубежные руководства по методам оценки безопасности ЛС, научные статьи, федеральные базы данных по лекарственной безопасности.

Проведены информационно-аналитические исследования по оценке нормативного влияния актуальных требований законодательства в сфере фармаконадзора на риски, связанные с обращением ЛС для медицинского применения, с использованием методов системного анализа, экспертного опроса лидеров мнений, а также методов статистической обработки данных.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Available from: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки регуляторного воздействия проведена оценка результатов опроса 38 представителей отрасли и анализ 164 административных решений. Было установлено, что в первые 9 месяцев 2018 года наибольшие сложности возникали с подготовкой ДРУ периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов (ПОБ). Половина опрошенных ДРУ (19 респондентов) отметила наличие отрицательных экспертных заключений по представленным ПОБ, из них более половины (12 респондентов) являлись отечественными производителями ЛС. Результаты анализа административных решений регулятора указывают на преобладающую роль инициативных отраслевых источников — практически все решения были подготовлены на основании писем от заявителей и Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

Опрос разработчиков ЛС показал, что отдельные организации не исполняют регуляторные требования по представлению ежегодных отчетов по безопасности разрабатываемых ЛП. Это относится исключительно к проведению краткосрочных клинических исследований, например при оценке биобезопасности. Иных проблем с подготовкой и представлением необходимой отчетности разработчиками ЛС установлено не было.

Анализ источников информации для отчетности показал, что важным источником информации для проведения оценки отношения пользы и риска в ПОБ являются публикации в профильных средствах массовой информации о побочном действии ЛС и об административных решениях зарубежных и международных регуляторных и научных организаций в части безопасности ЛС. Для оценки качества этой информации проводился опрос авторов 4 медицинских журналов, специализирующихся на проблематике безопасности ЛС.

Результаты проведенного опроса показали высокий уровень понимания авторами медицинских журналов необходимого минимального объема информации, достаточного для качественной работы системы фармаконадзора.

Еще один важный источник информации для ДРУ — это система спонтанных сообщений. Эти сообщения направляются в базу данных «Фармаконадзор» Росздравнадзора различными категориями респондентов (клинические фармакологи, представители фармацевтических компаний, представители региональных подразделений Росздравнадзора и др.) [1, 4, 6, 7]. Традиционно наиболее качественная информация в спонтанных сообщениях поступает от профильных специалистов — клинических фармакологов и провизоров Региональных центров мониторинга безопасности ЛС (РЦМБЛС).

Результаты проведенного с 19 июля по 21 сентября 2018 г. опроса сотрудников РЦМБЛС показали, что у 25 из 61 РЦМБЛС, указанного на веб-сайте Росздравнадзора², произошла смена электронных адресов, многие центры уже не существуют, 3 центра ответили на обращения к ним в течение 3 и более месяцев. Доля спонтанных сообщений из РЦМБЛС ничтожна. Можно сделать заключение, что система РЦМБЛС в России в настоящее время фактически разрушена. При этом инициативная работа центров в отдельных регионах России продолжает осуществляться на очень высоком качественном уровне, позволяющем опираться именно на них при работе с сигналами по безопасности ЛС.

Оценка корректирующих действий показала высокую степень готовности Росздравнадзора к совершенствованию системы отчетности по фармаконадзору. На веб-сайте организации были размещены две лекции в форме презентаций, в которых сотрудниками экспертной организации были даны рекомендации по оценке рисков и по подготовке ПОБ.

Следует особо отметить важное значение для российского фармаконадзора международной конференции по фармаконадзору с привлечением ведущих специалистов мирового уровня, впервые проведенной 11 октября 2018 г. Росздравнадзором при поддержке Ассоциации международных фармацевтических производителей и при участии специалистов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и других экспертных организаций России и стран ЕАЭС. В работе конференции приняло участие более 200 представителей отрасли — прежде всего уполномоченных лиц по фармаконадзору.

² <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitprnglp/documents/42074>

Оценка нормативных требований в части подготовки экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности ЛС указывает на отсутствие изменений в 2018 году и на сохраняющуюся актуальность ранее подготовленных рекомендаций.

При подготовке периодической отчетности следует руководствоваться следующими рекомендациями [3].

1. Необходимость своевременной оценки сроков для подготовки отчетности. Начинать подготовку рекомендуется уже за несколько дней до закрытия отчетного периода. Как и ранее, сроки подготовки определяются индивидуальной квалификацией исполнителя (включающей понимание им актуальных нормативных требований, умение получать всю необходимую информацию и наличие навыков правильно применять надлежащие методы работы с этой информацией), его загруженностью, объемом и характером обрабатываемого материала.

2. Необходимость проверки соответствия оформления, названий разделов, порядка их представления и содержания соответствующим актуальным нормативным требованиям (которые могут изменяться).

3. Необходимость установления соответствия информации по безопасности ЛП в течение отчетного периода ранее имевшейся информации и, если требуется, принятия на основании новых данных решения о внесении изменений в регистрационную документацию.

4. Необходимость заполнить все разделы установленной отчетной формы с использованием актуального кодификатора терминологии на русском языке и универсальных методов проведения анализа для оценки степени риска по всем показателям, зарегистрированным для данного ЛП, с целью итогового определения отношения «польза-риск».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют оценить как удовлетворительное современное состояние российской системы экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности ЛП. Предложенные рекомендации по подготовке периодических отчетных форм по фармаконадзору отвечают актуальным требованиям законодательства Российской Федерации и ЕАЭС.

Благодарности. Работа выполнена в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках исполнения гранта № 064.44.2018 от 15.10.2018 «Анкетирование авторов медицинских журналов. Разработка рекомендаций по подготовке периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов».

Acknowledgements. The data reported in this publication was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products and was carried out as part of a publicly funded research project (public accounting No. 064.44.2018).

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

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озеретковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(4):27–31. [Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia: legal and regulatory framework, current stage of development. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(4):27–31 (In Russ.)]
2. Маковеев АН, Березина ВС. Российский фармаконадзор — 2016. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;(2):230–6. [Makoveev AN, Berezina VS. Russian pharmacovigilance — 2016. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2015;(2):230–6 (In Russ.)]
3. Романов БК, Аляутдин РН, Дармостукова МА, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовая форма периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(4):148–60. [Romanov BK, Alyautdin RN, Darmostukova MA, Glagolev SV, Polivanov VA. Standard form of the Periodic Safety Update Report. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(4):148–60 (In Russ.)]
4. Gildeeva GN, Yurkov VI. Pharmacovigilance in Russia: Challenges, Prospects and Current State of Affairs. *J Pharmacovigil*. 2016;(4):206. <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000206>
5. Кузнецов ЕА, Тихонов СА, Березина ВС. Организация системы фармаконадзора в фармацевтической компании. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;(4):172–80. [Kuznetsov YA, Tikhonov SA, Berezina VS. Organization of the pharmacovigilance system in pharmaceutical company. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2015;(4):172–80 (In Russ.)]

6. Гильдеева ГН, Глаголев СВ, Юрков ВИ. Проблемы контроля лекарственной безопасности в РФ: роль специалистов по фармаконадзору. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;(5):114–8. [Gildeeva GN, Glagolev SV, Yurkov VI. Problems of drug safety monitoring in Russia: role of pharmacovigilance experts. *Vestnik Roszdravnadzora* = *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2016;(5):114–8 (In Russ.)]
7. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асещкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54–61. [Murashko MA, Parhomenko DV, Asetskaya IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora* = *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;(3):54–61 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, проф., начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Лепяхин Владимир Константинович, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный научный сотрудник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, канд. фарм. наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Статья поступила 09.11.2018
После доработки 26.11.2018
Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

Yuri V. Olefir, MD, Dr. Sci. (Med.), General Director of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Boris K. Romanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Deputy General Director for Scientific Research of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Renad N. Alyautdin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Vladimir K. Lepakhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Chief Research associate of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Anatoly E. Krashenninikov, Cand. Sci. (Pharm.), General Director of the National Pharmacovigilance Research Center. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Article was received 9 November 2018
Revised 26 November 2018
Accepted for publication 26 November 2018