ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

И З М Е Н Е Н И Я ,
вносимые в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза

1. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза изложить в следующей редакции:

«УТВЕРЖДЕНЫ

Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. № 87
(в редакции Решения Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г., №)

П Р А В И Л А
надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза

1. Определения

Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

«аудит» (audit) – систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки аудиторских фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев аудита;

«важная отсутствующая информация» (important missing information) – значимые пробелы в имеющихся знаниях об определенных аспектах безопасности лекарственного препарата или группах пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

«важный идентифицированный риск», «важный потенциальный риск» (important identified risk and important potential risk) – идентифицированный риск или потенциальный риск, который может оказать влияние на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата или иметь последствия для общественного здоровья. Определение риска как важного зависит от нескольких факторов, включая степень влияния на человека, серьезность риска и влияние на общественное здоровье. Как правило, любой риск, который предположительно необходимо включить в раздел противопоказания и меры предосторожности должен быть отнесен к числу важных рисков;

«валидация сигнала» (signal validation) – процесс оценки данных о выявленном сигнале с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства для подтверждения выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи и, следовательно, является обоснованием необходимости комплекса дальнейших действий по анализу сигнала;

«валидированный сигнал» (validated signal) – сигнал, для которого в процессе выполнения валидации и оценки подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для

предположения наличия новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого лекарственного препарата и развитием неблагоприятного последствия и, следовательно, определена необходимость осуществления комплекса дальнейших действий по оценке сигнала;

«воздействие, связанное с родом занятий» (occupational exposure) – воздействие лекарственного препарата, которому подвергся человек в результате выполнения деятельности как профессиональной, так и не связанной с профессиональной деятельностью;

«выявление сигнала» (signal detection) – процесс поиска и (или) идентификации сигналов с использованием всех источников данных о сигналах;

«дата окончания сбора данных» (data lock point) – дата завершения сбора данных для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности; основанная на международной дате регистрации. В рамках отчета по безопасности разрабатываемого лекарственного средства – дата завершения сбора данных для включения в отчет, основанная на международной дате одобрения разрабатываемого лекарственного средства. Дата окончания сбора данных включает день и месяц.

«деятельность по минимизации риска (меры по минимизации риска)» (risk minimization activity (risk minimization measure)) – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае ее развития;

«завершенное клиническое исследование» (completed clinical trial) – исследование, по которому подготовлен заключительный отчет о клиническом исследовании;

«закрытый сигнал» (closed signal) – сигнал, оценка которого была завершена в отчетный период составления периодического обновляемого отчета по безопасности;

«злоупотребление лекарственным препаратом» (abuse of a medicinal products) – постоянное или разовое преднамеренное чрезмерное употребление лекарственного препарата, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психологическими эффектами;

«идентифицированный риск» (identified risk) – нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого получены достаточные доказательства наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом.

Примеры включают нежелательные реакции, достоверно подтвержденные в доклинических исследованиях и подтвержденные данными клинических исследований; нежелательные реакции, выявленные в хорошо спланированных клинических или эпидемиологических исследованиях, в которых степень отличия по оцениваемому параметру между группами предполагает наличие причинно-следственной связи; нежелательные реакции, предполагаемые на основании данных нескольких спонтанных сообщений с надлежащим уровнем документирования, в которых причинно-следственная связь достоверно подтверждается временной взаимосвязью и биологическим или фармакологическим механизмом развития.

Нежелательные реакции, включенные в раздел 4.8 общей характеристики лекарственного препарата, также являются

идентифицированными рисками, за исключением случаев, когда они являются эффектами, свойственными для фармакологического класса, и указаны в общей характеристике лекарственного препарата, но не описаны непосредственно для данного лекарственного препарата (в данном случае такой риск является потенциальным риском).

«индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (отчет о нежелательной реакции (на лекарственный препарат))» (individual case safety report (ICSR) (adverse (drug) reaction report)) – информация, передаваемая в соответствии с установленными формой и содержанием, об одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, возникающих у отдельного пациента в определенный момент времени;

«инцидент по лекарственному препарату» (incident) – ситуация, при которой происходит событие или поступает новая информация относительно зарегистрированного лекарственного препарата, независимо от того, является ли она или не является общедоступной, которая может иметь серьезное влияние на здоровье населения.

Инцидент по лекарственному препарату может быть связан с качеством, эффективностью или проблемами по безопасности, но, наиболее вероятно, с проблемами безопасности и (или) качества (и, возможно, с последующим дефицитом поставок). Необходимо принимать во внимание, что ситуации, которые изначально не оцениваются как серьезные для здоровья населения, но становятся общедоступными после освещения в средствах массовой информации или иных информационных ресурсах, и могут привести к серьезной обеспокоенности населения в отношении лекарственного препарата, также, возможно, должны расцениваться как чрезвычайные ситуации. Аналогичным образом, другие ситуации, которые могут оказать

отрицательное влияние на надлежащее применение лекарственных средств (например, ситуации, приводящие к прекращению приема лекарственного средства), могут относиться к определению чрезвычайной ситуации.

Инцидент по лекарственному препарату относится к зарегистрированному в Союзе лекарственному препарату, независимо от способа регистрации.

«источники получения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях лекарственного препарата по запросу» (solicited sources of individual case safety reports) – организованные системы по сбору данных, которые включают в себя клинические испытания (исследования), реестры, пострегистрационные программы персонализированного использования лекарственного препарата, другие программы по поддержке пациентов и мониторингу заболеваний, опросу пациентов или лечащих врачей или сбор информации об эффективности терапии и приверженности пациентов к лечению;

«качество системы фармаконадзора» (quality of a pharmacovigilance system) – все характеристики системы фармаконадзора, которые в соответствии с оценкой вероятности приводят к результатам, соответствующим целям системы фармаконадзора;

«клиническое исследование» (clinical trial (study)) – клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий:

назначение субъекту клинического изучения конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой (то есть шаблонными (однотипными) медицинскими диагностическими и лечебными процедурами, технологиями или мероприятиями, которые выполняются для данной группы пациентов или данного стандарта оказания

медицинской помощи) в государстве – члене Евразийского экономического союза, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом изучении;

решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение;

субъектам клинического изучения, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга;

«контроль и обеспечение качества системы фармаконадзора» (quality control and assurance) – мониторинг, оценка, обеспечение эффективности и соответствия структурных элементов и процессов системы фармаконадзора установленным требованиям;

«кризисная ситуация» (crisis) – ситуация, при которой после проведения оценки сопряженных рисков требуется принятие быстрых и координированных действий в рамках законодательства Союза с целью управления и контроля сложившейся ситуации;

«лекарственное средство» (medicinal product)» – средство, представляющее собой либо содержащее вещество или комбинацию веществ, предназначенные для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояния человека;

«лекарственный препарат» (drug, remedy) – лекарственное средство в виде лекарственной формы, вступающее в контакт с организмом человека;

«мастер-файл системы фармаконадзора, МФСФ» (pharmacovigilance system master file (PSMF)) – подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения в отношении данных об одном или нескольких зарегистрированных лекарственных препаратах;

«международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата, МДОРЛС» (development international birth date (DIBD)) – дата первого одобрения (или авторизации) проведения интервенционного клинического исследования в любой из стран мира;

«международная дата регистрации, МДР» (international birth date (IBD)) – дата первой регистрации (одобрения к применению) в любой стране мира лекарственного препарата, содержащего определенное действующее вещество.

Если держатель регистрационного удостоверения не имеет информации о фактической международной дате регистрации лекарственного препарата, необходимо обратиться к спискам опубликованных международных дат регистрации. Если лекарственный препарат не включен в какой-либо список, держателю регистрационного удостоверения следует согласовать с уполномоченным органом возможность использования в качестве международной даты регистрации первую известную дату получения регистрационного удостоверения на действующее вещество;

«меры минимизации риска» (risk minimization measure; risk minimisation activity) – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести или влияния нежелательных реакций на пациента в случае их развития;

«минимальные требования к информации в сообщении о нежелательной реакции» (minimum criteria for reporting) – минимальные данные при представлении случаев подозреваемых нежелательных реакций включают идентифицируемого репортера, идентифицируемого пациента, нежелательную реакцию и подозреваемый лекарственный препарат;

«надлежащая практика фармаконадзора» (Good Pharmacovigilance practices (GVP)) – руководство по осуществлению фармаконадзора в государствах – членах Евразийского экономического союза, требования которого распространяются на держателей регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов;

«невалидированный сигнал» (non-validated signal) – сигнал, для которого по результатам выполнения валидации и оценки подтверждающих данных установлено, что имеющиеся данные являются недостаточными для предположения о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи и, следовательно, дальнейший анализ сигнала не является обоснованным;

«нежелательная реакция» (adverse reaction) – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата. В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором причинно-следственная связь неизвестна или не указана работником системы здравоохранения или потребителем, являющимся первоисточником, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция. Таким образом, все поступающие спонтанные сообщения, представляемые работниками системы здравоохранения или

потребителями, рассматриваются как подозреваемые нежелательные реакции исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи. Исключение составляют сообщения, в которых первоисточником сделано указание на отсутствие взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого лекарственного препарата. Нежелательные реакции могут возникать при применении лекарственного препарата в соответствии с одобренными условиями применения лекарственного препарата или с их нарушением, либо в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения с нарушением одобренных условий применения лекарственного препарата включают в себя применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, передозировку, злоупотребление, неправильное применение ошибки применения;

«нежелательное явление» (adverse event) – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, которому назначался лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата;

«неинтервенционное исследование» (non-interventional studies) – исследование, которое соответствует следующим условиям:

лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;

решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но рутинной клинической практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;

к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Неинтервенционные исследования определяются применяемым методологическим подходом, а не научными целями. Неинтервенционные исследования включают в себя исследования базы данных или пересмотр медицинских карт, в которых уже описаны все рассматриваемые явления (в частности исследования «случай – контроль», перекрестные и когортные исследования). Неинтервенционные исследования также включают в себя исследования, подразумевающие сбор первичных данных (в частности проспективные неинтервенционные исследования и реестры, в которых фиксируются полученные данные рутинного лечебного процесса), при выполнении вышеизложенных условий.

В данном контексте могут проводиться интервью, опросы и отбираться пробы крови в рамках обычной клинической практики;

«неправильное применение» (misuse) – намеренное и ненадлежащее применение лекарственного препарата, которое не соответствует действующей общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению;

«неправильное применение с незаконной целью» (misuse of a medicinal product for illegal purposes) – неправильное применение с

дополнительным скрытым намерением ненадлежащего применения лекарственного препарата с целью оказания воздействия на другое лицо. Неправильное применение с незаконной целью включает, в том числе, продажу другому лицу лекарственных препаратов для рекреационных целей и использование лекарственного препарата для совершения преступных действий;

«непредвиденная нежелательная реакция» (unexpected adverse reaction) – нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата. К числу непредвиденных нежелательных реакций относятся свойственные для фармакологического класса эффекты, указанные в общей характеристике лекарственного препарата, но которые не были описаны как связанные с непосредственным применением лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, зарегистрированных на национальном уровне, применяется общая характеристика лекарственного препарата, одобренная уполномоченным органом государства-члена, которому направлено сообщение о нежелательной реакции;

«новый идентифицированный сигнал» (newly identified signal) – сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности, являющийся основанием для дальнейших действий или его оценки;

«основные данные по лекарственному средству держателя регистрационного удостоверения» (company core data sheet) – документ, разработанный держателем регистрационного удостоверения и содержащий информацию по безопасности, показаниям к применению,

режиму дозирования, фармакологическим свойствам и другую информацию, касающуюся лекарственного препарата;

«основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения, ОИБК» (company core safety information (CCSI)) – информация, имеющая отношение к безопасности лекарственного препарата, содержащаяся в перечне основных данных о лекарственном препарате держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата, разработанная им и представляемая по его заявлению в уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза, на рынках которых реализуется данный лекарственный препарат, за исключением случаев, когда в информацию вносятся изменения по требованию этих уполномоченных органов. Основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения представляет собой информацию справочного характера, которая определяет статус перечисленных и неперечисленных нежелательных реакций с целью составления периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного препарата, но не определяет ожидаемые и неожиданные нежелательные реакции для выполнения требований по незамедлительному представлению сообщений о нежелательных реакциях;

«отклоненный сигнал» (refuted signal) – валидированный сигнал, который по результатам последующей оценки был определен как ложный в связи с невозможностью подтверждения наличия причинно-следственной взаимосвязи на текущий период времени;

«отсутствующая информация» (missing information) – недостаток сведений по безопасности или об особенностях применения лекарственного препарата у определенных групп пациентов, которые могут являться клинически значимыми;

«отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата» (development safety update report (DSUR)) –периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата, находящегося в разработке;

«ошибка применения лекарственного препарата» (medication error)» – непреднамеренная ошибка в процессе применения лекарственного препарата, которая привела или потенциально могла привести к причинению вреда пациенту.

«оценка сигнала» (signal assessment) – процесс дальнейшей оценки валидированного сигнала с использованием всех имеющихся данных с целью изучения доказательств причинно-следственной связи нового риска с действующим веществом или лекарственным препаратом, либо определения изменения характеристики известного риска.

Данный процесс может включать оценку доклинических и клинических данных и должен быть исчерпывающим по отношению к возможным источникам получения информации.

В рамках процесса управления сигналами, оценка сигнала уполномоченным органом государства-члена после проведения исходного анализа и приоритизации сигнала, представляет собой процесс оценки всех имеющихся данных по сигналу с целью определения необходимости принятия регуляторных мер.

«передозировка» (overdose) – применение лекарственного препарата за 1 прием либо кумулятивно в количестве, которое превышает рекомендуемую максимальную дозу в соответствии с действующей общей характеристикой лекарственного препарата;

«перечень основных данных о лекарственном препарате держателя регистрационного удостоверения, ПОДЛС» (company core data sheet (CCDS)) – документ, разработанный держателем регистрационного

удостоверения лекарственного препарата, содержащий наряду с информацией по безопасности материал, имеющий отношение к указаниям по применению, дозировке, фармакологическим свойствам, и другую информацию, касающуюся лекарственного препарата;

«периодический обновляемый отчет по безопасности, ПООБ» (periodic safety update report (PSUR)) – отчет для представления оценки соотношения «польза – риск» лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата в определенный период времени в течение пострегистрационного этапа;

«план аудита» (audit plan) – описание запланированной деятельности и организации отдельного аудита;

«план управления рисками» (risk management plan) – подробное описание системы управления рисками;

«планирование качества» (quality planning) – создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов;

«поствакцинальное осложнение» (adverse event following immunization) – любое нежелательное явление, развившееся после иммунизации, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением вакцины; Поствакцинальное осложнение может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание;

«пострегистрационное исследование безопасности» (post-authorisation safety study (PASS)) – исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведенное с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками.

Пострегистрационное исследование безопасности может быть интервенционным клиническим исследованием или может проводиться как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна;

«потенциальный риск» (potential risk) – нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений на наличие взаимосвязи с лекарственным препаратом, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена. Примеры потенциальных рисков включают:

риски, установленные по результатам доклинических токсикологических исследований, которые не наблюдались или были отклонены по результатам клинических исследований;

нежелательные явления, наблюдаемые в клинических или эпидемиологических исследованиях, в которых степень отличия по параметру, характеризующему риск, по сравнению с группой сравнения (группой плацебо или действующего вещества, или группой, не подвергнутой воздействию), предполагает, но недостаточна для подтверждения наличия причинно-следственной связи;

сигнал, полученный из системы сбора спонтанных сообщений о нежелательных реакциях;

явление, в отношении которого известна связь с другими действующими веществами в пределах одного класса, или развитие которого предполагается на основании свойств лекарственного препарата;

«потребитель» (consumer) – лицо, не являющееся работником системы здравоохранения, например, пациент, адвокат, друг или родственник (родитель), ребенок пациента;

«приверженность качеству» (quality adherence) – выполнение задач и обязанностей в соответствии с требованиями к качеству;

«применение «вне инструкции» (off-label) – намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению.

Примеры включают намеренное применение по другому показанию к применению, другой группой пациентов (например, другой возрастной группой), другим способом или методом применения, или в другой дозировке. Для определения соответствия применения лекарственного средства критериям применения «вне инструкции» используется общая характеристика лекарственного препарата или инструкция по медицинскому применению, одобренная в стране, в которой имеет место данное использование лекарственного препарата.

«применение лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания» (compassionate use of a medicinal product) – предоставление лекарственного средства из соображений сострадания группе пациентов с хроническими, инвалидизирующими или угрожающими жизни заболеваниями, а также заболеваниями, которые не могут быть вылечены зарегистрированными лекарственными препаратами (соответствующий лекарственный препарат должен находиться на этапе регистрации либо клинических исследований);

«приоритизация сигнала» (signal proritisation) – процесс, выполняемый непрерывно на всех этапах управления сигналом, целью которого является идентификация сигналов о предполагаемых рисках с потенциальным важным влиянием на здоровье пациентов или населения, или сигналов, которые могут оказать существенное влияние на соотношение «польза-риск» лекарственного препарата, и,

соответственно, незамедлительно требуют срочных действий и принятия мер управления риском;

«проблема по безопасности» (safety concern) – важный идентифицируемый риск, важный потенциальный риск или важная отсутствующая информация;

«программа аудита» (audit programme) – последовательность, состоящая из одного или более аудитов, запланированных на определенный период времени и имеющих конкретную цель;

«продолжающееся клиническое исследование» (ongoing clinical trail) – исследование, в которое началось включение пациентов, либо которое проводится на текущий момент времени, либо по которому завершен анализ, но итогового отчета о клиническом исследовании не имеется;

«прямое информирование специалистов системы здравоохранения» (direct healthcare professional communication) – средство информационного взаимодействия, посредством которого важная информация предоставляется напрямую определенным специалистам системы здравоохранения со стороны держателя регистрационного удостоверения или уполномоченного органа с целью их информирования о необходимости принятия определенных мер или изменения рутинной практики в связи с полученными новыми важными данными по лекарственному препарату;

«рассматриваемый сигнал» (ongoing signal) – сигналы, которые проходят процедуру оценки по состоянию на дату окончания сбора данных периодического обновляемого отчета по безопасности;

«реакция, обусловленная беспокойством по поводу иммунизации» (immunisation anxiety-related reaction) – нежелательное явление после

иммунизации, развивающееся вследствие беспокойства по поводу иммунизации;

«результаты аудита» (audit findings) – результаты оценки соответствия полученных аудиторских фактов критериям аудита;

«регистр» (registry) – организованная система, в которой используются методы наблюдения для сбора стандартизованных данных по анализируемым исходам в популяции пациентов с определенными заболеваниями, состояниями или подвергающихся определенному воздействию;

«рекомендации аудита» (audit recommendation) – описание направления действий, которые руководство может предпринять для исправления выявленных по результатам аудита недостатков, несоответствий и минимизации слабых сторон систем управленческого контроля;

«риски, связанные с применением лекарственного препарата» (risks related to use of a medicinal product) – риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациентов или населения или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду;

«специалист системы здравоохранения» (healthcare professional) – в рамках представления информации о подозреваемых нежелательных реакций это лица, имеющие медицинскую квалификацию (например, врачи, стоматологи, провизоры, фармацевты, медицинские сестры и судебно-медицинские эксперты);

«серьезная нежелательная реакция» (serious adverse reaction) – нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни пациента, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности

или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний. Любая непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат также считается серьезной нежелательной реакцией;

«сигнал» (signal) – информация, поступающая от одного или нескольких источников, включая наблюдения и эксперименты, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и явлением или совокупностью взаимосвязанных явлений, нежелательных или благоприятных, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Новые аспекты известной взаимосвязи могут включать изменения частоты, распространения (например, по полу, возрасту и стране), продолжительности, степени тяжести или исходу нежелательной реакции.

«система качества системы фармаконадзора» (quality system of a pharmacovigilance system) – организационная структура, обязанности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора, включая надлежащее управление ресурсами, документацией и соответствие нормам регулирования;

«система управления рисками» (risk management system) – комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий и деятельности;

«система фармаконадзора» (pharmacovigilance system) – система, организуемая держателями регистрационных удостоверений

лекарственных препаратов и уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза для выполнения задач и обязанностей по фармаконадзору, предназначенная для контроля безопасности лекарственных препаратов, своевременного выявления всех изменений в оценке соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов, разработки и внедрения мер по обеспечению применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

«спонтанное сообщение (спонтанное извещение)» (spontaneous report (spontaneous notification)) – добровольная передача работником сферы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу государства – члена Евразийского экономического союза, держателю регистрационного удостоверения лекарственного препарата или другой уполномоченной организации (в том числе Всемирной организации здравоохранения, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам) данных, которые содержат описание одной или нескольких нежелательных реакций у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных;

«справочная информация по безопасности лекарственного препарата» (reference safety information) – информация по безопасности лекарственного препарата, включенная в основную информацию по безопасности держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата (например, перечень основных данных о лекарственном препарате держателя регистрационного удостоверения), и которую держатель регистрационного удостоверения должен указать во всех странах, в которых реализуется лекарственный препарат, за

исключением случаев, когда уполномоченный орган государства-члена требует внесение изменений в справочную информацию;

«существенные изменения показаний к медицинскому применению» (significant change in indication) – изменения показаний к применению, которые включают в себя изменение разрешенных показаний к применению лекарственного препарата, при котором новая целевая популяция существенно отличается от той, для которой первоначально было разрешено применение лекарственного препарата, включение нового нозологического показания к применению, новой возрастной группы (например, педиатрические показания), изменение степени тяжести показания от более тяжелого состояния к менее тяжелому, переход от второй линии терапии к первой линии и иные изменения, существенно влияющие на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата;

«требования к качеству» (quality requirements) – характеристики системы качества, которые с определенной вероятностью приводят к достижению требуемых результатов или целей системы качества;

«улучшение качества» (quality improvement) – внесение необходимых изменений в структуры и процессы с целью улучшения системы качества»;

«управление сигналом» (signal management) – комплекс мероприятий, проводимых с целью определения наличия новых рисков, связанных с действующим веществом или лекарственным препаратом, или изменения известных рисков по результатам изучения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, совокупных данных, полученных из действующих систем активного мониторинга или исследований, научной литературы или иных источников данных, а

также определения необходимых рекомендаций, решений, обмена информацией и прослеживания;

«фармаконадзор» (pharmacovigilance) – вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. Целями фармаконадзора являются:

предотвращение неблагоприятных последствий нежелательных реакций у человека, развивающихся после применения зарегистрированных лекарственных препаратов в соответствии или не в соответствии с условиями регистрационного удостоверения или в результате воздействия, связанного с профессиональной деятельностью;

обеспечение безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов, в частности, посредством предоставления своевременной информации о безопасности лекарственных средств пациентам, работникам сферы здравоохранения и населению.

Таким образом, фармаконадзор представляет собой вид деятельности, направленный на защиту здоровья пациентов и населения;

«целевая популяция» (target population (treatment) (treatment population target)) – пациенты, которым может назначаться лекарственный препарат в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, предусмотренными действующей общей характеристикой лекарственного препарата.;

«экстренная проблема по безопасности» (emerging safety issue) – проблема по безопасности, оцененная держателем регистрационного удостоверения как требующая срочного внимания уполномоченного органа по причине потенциального значительного влияния на соотношение польза-риск лекарственного препарата и (или) на здоровье

пациентов или населения и потенциальной необходимости незамедлительного принятия регуляторных действий и информирования пациентов и специалистов системы здравоохранения.

Примеры экстренных проблем по безопасности включают, но не ограничиваются, следующие:

серьезные проблемы по безопасности, выявленные в ходе продолжающихся или завершенных исследований, например, непредвиденное повышение уровня летальных или угрожающих жизни нежелательных явлений;

серьезные проблемы по безопасности, выявленные на основании спонтанных сообщений или данных, опубликованных в медицинской научной литературе, которые могут являться основанием расширения противопоказаний, ограничений применения лекарственного препарата или необходимости его отзыва с рынка;

регуляторные меры в отношении серьезных проблем по безопасности в третьих странах, например, ограничение использования лекарственного препарата или временное приостановление действия регистрационного удостоверения.

Понятие «соотношение «польза – риск», используемое в настоящих Правилах, применяется в значении, определенном Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

2. Требования к системе качества

2.1. Система качества

2.1.1. Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Применительно к надлежащей практике фармаконадзора, определяющей требования к структуре и процессам системы фармаконадзора, система качества представляет собой совокупность характеристик системы фармаконадзора, позволяющих в соответствии с предполагаемой вероятностью достигать результатов работы системы, согласующихся с целями фармаконадзора. Необходимость оценки степени достижения требуемого уровня качества системы определяет необходимость наличия предварительно определяемых требований к качеству. Требования к качеству представляют собой устанавливаемые характеристики системы, выполнение которых с определенной вероятностью позволяет достигать планируемых результатов или целей системы качества. Общие цели системы качества системы фармаконадзора определяются в пункте 2.1.3 настоящих Правил. Специфические цели и требования по качеству для отдельных структур и процессов системы фармаконадзора определяются в соответствующих главах Правил.

Система качества должна охватывать организационную структуру, области ответственности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора. Система качества должна включать в себя надлежащее управление ресурсами, контроль соответствия требованиям законодательства государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз) международных договоров и актов, составляющих право Союза, и управление документацией.

2.1.2. Система качества предусматривает:

создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов (планирование качества);

выполнение задач и обязанностей системы качества в соответствии с требованиями по качеству (приверженность качеству);

мониторинг и оценку эффективности организации и работы структур и процессов системы качества (контроль и обеспечение качества);

корректировку и улучшение структуры и процессов системы качества (улучшение качества).

2.1.3. Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

выполнение требований законодательства государства-члена, международных договоров и актов, составляющих право Союза, и обязанностей по фармаконадзору;

предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных препаратов;

обеспечение применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья.

2.2. Принципы надлежащей практики фармаконадзора

2.2.1. Для выполнения общих целей качества, указанных в пункте 2.1.3 настоящих Правил, следует придерживаться следующих принципов при разработке систем и процессов, а также при выполнении всех задач и обязанностей:

обеспечение удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных препаратов;

обеспечение эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала в отношении целей системы качества;

вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;

вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в постоянный процесс повышения качества системы фармаконадзора;

организация ресурсной базы и поставленных перед системой фармаконадзора задач в форме структур и процессов таким образом, чтобы обеспечивать активную, соответствующую уровню риска, непрерывную работу по фармаконадзору;

учет и оценка всех имеющиеся доказательных данных о соотношении «польза – риск». Для принятия дальнейших решений должны рассматриваться и оцениваться все данные, которые могут оказать влияние на данное соотношение и применение лекарственного препарата;

содействие развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, уполномоченными органами государств-членов, учреждениями здравоохранения, пациентами, медицинскими работниками, научными организациями и другими заинтересованными сторонами в соответствии с законодательством государств-членов.

2.3. Ответственные за систему качества

2.3.1. За обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе качества несут ответственность все специалисты, выполняющие работу по организации системы качества. Необходимо обеспечить системный подход к внедрению и поддержанию системы качества на надлежащем уровне. Организация должна обеспечить достаточное количество компетентных и обученных

специалистов, имеющих соответствующую профессиональную подготовку, для выполнения требуемого объема работ по фармаконадзору на надлежащем уровне.

2.3.2. Руководителями организации должен быть обеспечен системный подход к обеспечению качества. Руководители организаций в рамках выполнения функций по обеспечению системного подхода несут ответственность за обеспечение:

документирования системы качества в соответствии с требованиями настоящих Правил;

надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;

требуемыми ресурсами для надлежащего обучения;

требуемыми ресурсами (в том числе необходимыми помещениями, оборудованием и т. д.);

надлежащего управления соответствием;

надлежащего управления записями;

выполнения регулярной оценки работы системы фармаконадзора, включая интегрированную систему качества, с подтверждением ее эффективности. При необходимости должны реализовываться корректировочные и предупредительные мероприятия;

наличия эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявления изменений профиля безопасности разрабатываемых и выпускаемых лекарственных препаратов;

своевременного выявления и принятия при необходимости корректировочных и предупредительных мер в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;

проведения регулярных аудитов системы.

2.4. Обучение персонала

2.4.1. Возможность обеспечения требуемого качества выполнения процессов, связанных с фармаконадзором, и получаемых результатов непосредственно связана с наличием достаточного количества компетентного, квалифицированного и обученного персонала.

2.4.2. В организации должен быть разработан и должен выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору, а также обеспечиваться ведение записей по документированию обучения, поддержанию и развитию уровня компетенции персонала. План обучения должен основываться на оценке необходимости обучения. Разработка и выполнение плана подлежат контролю и мониторингу.

Обучение должно включать вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами. Обучение должно быть направлено на повышение соответствующих профессиональных навыков, внедрение научных достижений в практику и выполняемые процедуры, обеспечение соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям и пониманию выполняемых процедур, связанных с фармаконадзором. Все специалисты должны быть обучены выполнению процедур, предусмотренных при выявлении изменений профиля безопасности лекарственных препаратов.

2.4.3. Действующие в организации процессы по проведению обучения должны предусматривать элементы контроля результатов обучения по достижению требуемого понимания и выполнения функций по фармаконадзору, а также определять необходимость последующего

обучения в соответствии с планами профессионального развития организации и специалистов.

2.4.4. В организации требуется проведение соответствующего обучения определенным аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений, деятельность которых может повлиять на показатели системы фармаконадзора и выполнение функций по фармаконадзору. Указанная деятельность включает в себя в том числе проведение клинических исследований, работу с жалобами, подготовку медицинской информации, продажу и маркетинг, подготовку регистрационных документов, правовые вопросы и аудит.

2.5. Средства и оборудование для фармаконадзора

2.5.1. Достижение требуемого уровня качества осуществления процессов фармаконадзора и получаемых результатов связано также с обеспечением системы необходимыми средствами и оборудованием, используемыми в этих процессах.

2.5.2. Средства и оборудование должны располагаться, быть сконструированными, адаптированными и обслуживаемыми таким образом, чтобы соответствовать поставленной цели согласно целям качества в фармаконадзоре. Средства, оборудование и их функциональные свойства, важные для осуществления фармаконадзора, подлежат соответствующей проверке, квалификации и (или) валидации для подтверждения соответствия предназначенной цели. Для определения масштаба проверки, квалификации или валидации следует использовать документированную оценку риска. Этот метод управления рисками необходимо применять в течение всего срока эксплуатации средств и оборудования с учетом таких факторов, как влияние на безопасность пациента и качество данных, а также сложность

соответствующих средств и оборудования. Организация функционирования информационных систем должна предусматривать наличие процессов обеспечения соответствия используемой терминологии действующим обновленным версиям соответствующей используемой международной терминологии с внедрением своевременных изменений в используемые информационные системы.

2.6. Обеспечение держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза

2.6.1. В целях обеспечения соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза, держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов должны выполняться процессы по обеспечению качества системы, целями которых являются:

выполнение постоянного мониторинга данных по фармаконадзору, разработка и внедрение мер минимизации риска при определении их необходимости, надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимости от источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубликованных в медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований);

выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного препарата, включая информацию о нежелательных реакциях, развившихся в том числе при применении в соответствии и не в соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по

медицинскому применению (листком-вкладышем) (далее – инструкцией по медицинскому применению);

выполнение требований законодательства государства-члена, международных договоров и актов, составляющих право Союза по представлению в уполномоченный орган государства-члена полной, точной и достоверной информации о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственных препаратов в соответствии с установленными законодательством государства-члена требованиями по срокам репортирования;

обеспечение качества, целостности и полноты представляемой информации по рискам лекарственных препаратов, включая процессы исключения дублирующей информации и надлежащей валидации сигналов;

обеспечение эффективной взаимосвязи с уполномоченными органами государств-членов, включая информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных препаратов и новых рисках, мастер-файле системы фармаконадзора, системы управления рисками, мер минимизации риска, периодического обновляемого отчета по безопасности, корректировочных и предупредительных мерах, пострегистрационных исследованиях по безопасности;

обеспечение соответствия информации о лекарственных препаратах (общей характеристикой лекарственного препарата, инструкцией по медицинскому применению) современному уровню научных знаний;

обеспечение медицинских работников и пациентов информацией по безопасности.

2.7. Обеспечение уполномоченными органами государств-членов соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза

2.7.1. Уполномоченные органы государств-членов должны иметь соответствующую систему обеспечения качества процессов в целях:

оценки качества представляемых данных по фармаконадзору;

оценки и обработки данных по фармаконадзору в соответствии с требованиями законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

обеспечения гарантированной независимости в выполнении деятельности по фармаконадзору;

эффективного информирования пациентов, медицинских работников, держателей регистрационных удостоверений и общества в целом;

проведения инспекций, включая дорегистрационное инспектирование.

2.7.2. Независимость в выполнении деятельности по фармаконадзору определяется принятием всех регуляторных решений только в интересах здоровья пациента и общественного здоровья.

2.8. Управление документацией

2.8.1. Система управления документацией является частью системы качества, распространяется на все документы системы фармаконадзора и обеспечивает возможность поиска данных и прослеживаемость выполняемых процедур, включая процедуры оценки новых данных и расследования проблем по безопасности применительно к правильности выполнения процессов, ~~и~~ времени выполнения расследований и принятия решений.

2.8.2. Система управления документацией должна обеспечивать:

управление качеством данных по фармаконадзору, включая их полноту, точность и целостность;

своевременный доступ ко всем записям;

эффективную внутреннюю и внешнюю передачу данных;

хранение документов, имеющих отношение к системам фармаконадзора и осуществлению фармаконадзора по каждому из лекарственных препаратов, согласно применимым срокам хранения.

2.8.3. Держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата (далее – держатель регистрационного удостоверения) должен обеспечить надлежащее документирование, обращение и хранение всей информации по фармаконадзору с целью выполнения процедур точного репортирования, интерпретации и верификации данных. Держателем регистрационного удостоверения должна быть обеспечена система прослеживаемости и последующей оценки сообщений о нежелательных реакциях.

В рамках настоящих Правил «репортирование» означает процесс передачи в установленной форме информации о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государства-члена или подчиненные им экспертные организации в сферу компетенции которых включен фармаконадзор.

2.8.4. Система управления документацией должна включать в себя комплекс мер по обеспечению безопасности и конфиденциальности данных в целях выполнения требований по защите персональных данных пациентов в соответствии с требованиями законодательства государства-члена. Система управления документацией должна предусматривать специальные меры на каждом этапе хранения, обработки и передачи данных по фармаконадзору с обеспечением

безопасности и конфиденциальности данных. Указанные меры должны включать в себя строгое ограничение доступа к данным, согласно которому доступ к документации и базам данных должен быть ограничен уполномоченными лицами.

2.8.5. Система управления документацией должна включать в себя процессы обеспечения защиты информации по фармаконадзору от потери и разрушения.

2.8.6. Система управления документацией должна быть описана в политике управления документацией.

2.9. Документация системы качества

2.9.1. Все элементы, требования и положения системы качества должны быть документированы и систематизированы соответствующим образом в виде таких руководств и процедур в письменной форме, как план по качеству, руководство по качеству и отчеты по качеству.

2.9.2. План по качеству определяет основные цели системы качества и процессы, которые должны быть внедрены для достижения поставленных целей. Процедуры по качеству представляют собой описание установленного порядка выполнения процессов и могут иметь форму стандартных операционных процедур и рабочих инструкций или руководств. Руководство по качеству определяет область распространения системы качества, процессы системы качества и их взаимосвязь. Отчеты по качеству включают в себя полученные результаты работы системы либо подтверждения выполняемой деятельности.

Для обеспечения системного подхода при планировании системы качества организация должна определить:

цели в области качества для организации в соответствии с общими целями системы качества в системе фармаконадзора согласно пункту 2.1.3 настоящих Правил и специфическими для отдельных структур и процессов целям в области качества согласно соответствующим разделам настоящих Правил;

методы мониторинга эффективности системы фармаконадзора.

2.9.3. Система качества должна быть отражена в следующих документах:

документация по организационной структуре и обязанностям персонала;

планы обучения и отчеты по проведенному обучению;

инструкции по соответствию процессов управления;

инструкции по критическим процессам фармаконадзора, включая обеспечение непрерывности процесса; инструкции по процессам, реализуемым в условиях чрезвычайной ситуации, включая процедуры обеспечения непрерывности деятельности;

индикаторы выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторирования надлежащего выполнения функций по фармаконадзору;

отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества, включая полученные данные и результаты.

2.9.4. Документация по системе качества должна также включать в себя:

методы мониторирования эффективности функционирования системы качества и, в частности, ее способность выполнения задач системы качества;

политику управления документацией;

отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение предусмотренных этапов и действий;

документы и отчеты по средствам и оборудованию, включая проверку функциональных свойств, деятельность по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий, предусмотренных соответствующими требованиями, протоколами и процедурами;

отчеты, подтверждающие контроль недостатков и отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

2.10. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверения

В дополнение к требуемой документации по системе качества держатель регистрационного удостоверения должен документировать:

управление человеческими ресурсами;

обязанности и функции персонала системы фармаконадзора;

организационную структуру, определяющую иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала; а также, систему управления ресурсами;

инструкции по критическим процессам;

систему управления документацией.

2.11. Дополнительная документация по системе качества уполномоченных органов государств-членов

В дополнение к требуемой документации по системе качества уполномоченный орган государства-члена должен документировать организационную структуру, распределение задач и ответственности

всего персонала системы фармаконадзора, а также определить контактные лица для обеспечения взаимодействия между уполномоченными органами государств-членов, держателями регистрационных удостоверений и лицами, представляющими информацию о рисках лекарственных препаратов применительно к их влиянию на здоровье пациентов и общества.

2.12. Критические процессы в фармаконадзоре

2.12.1. Критические процессы в фармаконадзоре включают в себя:

непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения «польза – риск» зарегистрированных лекарственных препаратов;

внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками с оценкой эффективности мер минимизации риска;

процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях: сбор, обработку, управление, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификацию, выявление повторных сообщений, оценку и своевременное представление;

управление сигналами;

разработку, подготовку (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценку периодических обновляемых отчетов по безопасности;

выполнение обязательств и представление ответов на запросы уполномоченных органов государств-членов, включая представление в уполномоченные органы государств-членов правильной и полной информации;

обеспечение взаимодействия между фармаконадзором и системой контроля качества лекарственных препаратов;

информирование уполномоченных органов государств-членов о всех проблемах по безопасности, включая изменения в оценке соотношения «польза – риск» зарегистрированных лекарственных препаратов;

информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов о всех изменениях в оценке соотношения «польза – риск» с целью обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов;

обеспечение соответствия информации о лекарственном препарате, включая общую характеристику лекарственного препарата для медицинского применения, современному уровню научных медицинских знаний, включая сделанные заключения об оценке и рекомендации уполномоченных органов государств-членов;

выполнение всех требуемых действий в случае изменения регистрационного статуса по причине пересмотра профиля безопасности.

2.12.2. План обеспечения непрерывности процесса должен включать в себя:

определение событий, которые могут существенно повлиять на персонал организации в целом либо на структуры и процессы фармаконадзора в частности;

резервные системы на случай необходимости экстренного обмена информацией внутри организации, с другими организациями, выполняющими функции по фармаконадзору, с другими разработчиками, держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств-членов.

2.13. Контроль функционирования и эффективности системы фармаконадзора и ее системы качества

2.13.1. Методы контроля деятельности и эффективности системы фармаконадзора должны включать в себя:

обзор и анализ системы лицами, ответственными за управление системой;

аудиты;

контроль соответствия требованиям;

инспекции;

оценку эффективности принятых мер по минимизации риска и обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов.

2.13.2. В целях выполнения мониторинга в организации должны быть заранее определены индикаторы, по которым выполняется непрерывная оценка эффективности функционирования системы фармаконадзора с точки зрения требований качества.

Эффективность функционирования системы качества должна регулярно оцениваться руководителем, выполняющим обзор документации системы качества, частота и степень интенсивности которого определяется предварительным риск-обоснованным планированием и разрабатываемыми программами обзора системы. Обзор системы качества должен включать оценку стандартных операционных процедур и рабочих инструкций, отклонений функционирования системы от установленных показателей, отчеты по аудиту и инспектированию, а также индикаторы эффективности процессов.

2.13.3. Аудит системы качества, основанный на оценке риска, должен выполняться регулярно через определенные интервалы времени

с целью подтверждения соответствия установленным требованиям к качеству и определения эффективности. Аудит системы качества должен включать аудит системы фармаконадзора, имеющей интегрированную систему качества. Рекомендации по методам и процессам аудита включены в раздел 5 настоящих Правил. По результатам каждого аудита системы качества и последующего аудита должен составляться отчет, подлежащий оценке лицами, ответственными за организацию соответствующих аудируемых процессов. Отчет должен включать результаты аудита организаций или лиц, которым держателем регистрационного удостоверения были делегированы функции по фармаконадзору, поскольку они являются частью системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

По результатам выполнения мониторинга системы фармаконадзора и системы качества системы фармаконадзора, включая результаты аудитов, в случае необходимости разрабатывать и внедрять корректирующие и предупредительные меры.

2.13.4. Уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить мониторинг выполнения держателями регистрационных удостоверений установленных законодательством государств-членов функций и обязанностей по фармаконадзору. В число мер по обеспечению мониторинга входит выполнение инспектирования держателей регистрационных удостоверений со стороны уполномоченных органов государств-членов.

2.14. Обязанности держателей регистрационных удостоверений по фармаконадзору

Держатели регистрационных удостоверений являются ответственными за выполнение задач и обязанностей по

фармаконадзору, определяемых настоящими Правилами и требованиями законодательства государств-членов, с целью гарантированного выполнения обязательств и принятия при необходимости требуемых мер по фармаконадзору в отношении зарегистрированных лекарственных средств. С этой целью держатели регистрационных удостоверений должны обеспечить функционирование системы фармаконадзора на территории государств-членов, включая внедрение надлежащей и эффективной системы качества системы фармаконадзора.

При определенных обстоятельствах держателями регистрационных удостоверений может быть организовано более одной системы фармаконадзора, например, в случае формирования отдельной системы фармаконадзора для определенных групп лекарственных препаратов (например, вакцин, безрецептурных лекарственных препаратов).

Описание системы фармаконадзора формируется держателем регистрационного удостоверения в формате мастер-файла системы фармаконадзора и поддерживается на протяжении всего периода действия регистрационных удостоверений в отношении всех зарегистрированных лекарственных препаратов. Держатель регистрационного удостоверения также несет ответственность за разработку, выполнение и поддержание систем управления рисками, адаптированных для каждого из зарегистрированных лекарственных препаратов.

Требования к структурам и процессам системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения определяются в соответствующих разделах настоящих Правил.

2.15. Уполномоченное лицо по фармаконадзору

2.15.1. Держатель регистрационного удостоверения должен назначить и иметь в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору в государствах-членах, обладающее требуемой квалификацией. Держатель регистрационных удостоверений сообщает фамилию и контактную информацию об уполномоченном лице по фармаконадзору в уполномоченные органы государств-членов. При изменении данной информации держатель регистрационных удостоверений должен незамедлительно, в срок не более 30 календарных дней, проинформировать уполномоченные органы государств-членов.

2.15.2. Обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору должны определяться должностной инструкцией. Иерархическое расположение и взаимодействие уполномоченного лица по фармаконадзору должно определяться в организационной структуре на уровне управленческого персонала держателя регистрационного удостоверения.

2.15.3. Информация об уполномоченном лице по фармаконадзору должна быть включена в мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

2.15.4. В каждой системе фармаконадзора может быть только одно уполномоченное лицо по фармаконадзору. Услуги уполномоченного лица по фармаконадзору может использовать более одного держателя регистрационных удостоверений в общих или отдельных системах фармаконадзора, или лицо может выполнять функции уполномоченного лица по фармаконадзору более чем для одной системы фармаконадзора одного держателя регистрационных удостоверений при условии, что уполномоченное лицо по фармаконадзору в состоянии выполнять все свои обязанности. В дополнение к назначению уполномоченного лица

по фармаконадзору уполномоченные органы государств-членов вправе требовать назначения контактного лица по фармаконадзору, подчиненного уполномоченному лицу по фармаконадзору. Контактное лицо может выполнять функции уполномоченного лица по фармаконадзору. Организация системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения на территории государства-члена должна обеспечивать выполнение требований законодательства государств-членов по фармаконадзору и международных договоров и актов, составляющих право Союза, эффективное взаимодействие с уполномоченным органом государства-члена и отсутствие препятствий в сборе и представлении сведений о выявленных нежелательных реакциях на территории государства-члена.

2.15.5. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет уполномоченному лицу по фармаконадзору достаточные полномочия по управлению деятельностью по фармаконадзору и системой качества. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет уполномоченному лицу по фармаконадзору доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также соответствующие полномочия и обеспечивает получение информации о любых изменениях в мастер-файле системы фармаконадзора. Полномочия, касающиеся системы фармаконадзора и мастер-файла системы фармаконадзора, должны позволять уполномоченному лицу по фармаконадзору вносить изменения в систему, планы управления рисками, а также в подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации по изменению профиля безопасности.

2.15.6. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает наличие всех систем и процессов, позволяющих уполномоченному лицу по фармаконадзору выполнять возложенные на него обязанности. С этой

целью держатель регистрационного удостоверения разрабатывает механизмы, при помощи которых уполномоченное лицо по фармаконадзору имеет доступ ко всем данным, которые ему могут потребоваться и получает всю необходимую информацию, например:

о чрезвычайных ситуациях по изменениям профиля безопасности и другая информация в отношении оценки соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора;

о продолжающихся и закончившихся клинических исследованиях и прочих исследованиях, о которых знает держатель регистрационного удостоверения и которые могут иметь отношение к безопасности лекарственных препаратов;

из иных источников, кроме источников держателя регистрационного удостоверения, например, источников, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности;

о процедурах фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения на каждом уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

2.15.7. Уполномоченное лицо по фармаконадзору получает информацию от руководящего персонала о результатах постоянных обзоров системы качества и предпринятых мерах, данные о соответствии требованиям, планируемым аудитам системы фармаконадзора. Уполномоченное лицо по фармаконадзору имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости. Руководящий персонал предоставляет уполномоченному лицу по фармаконадзору копию плана корректирующих и предупредительных мероприятий

после каждого аудита, чтобы уполномоченное лицо по фармаконадзору могло убедиться в принятии соответствующих корректирующих мероприятий.

2.15.8. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает возможность получения информации уполномоченному лицу по фармаконадзору из базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении, в любое время в случае необходимости незамедлительного ответа на экстренный запрос уполномоченного органа. Держателем регистрационного удостоверения должны быть предприняты соответствующие организационные мероприятия, позволяющие уполномоченное лицо по фармаконадзору иметь доступ к базе данных нежелательных реакций, в том числе, в нерабочее время.

2.15.9. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченного лица по фармаконадзору относительно намерений по включению в имеющийся перечень дополнительных лекарственных препаратов путем приобретения другой компании либо отдельных лекарственных препаратов другого держателя регистрационных удостоверений. Уполномоченное лицо по фармаконадзору выполняет оценку возможного влияния включения новых лекарственных препаратов на действующую систему фармаконадзора, обеспечивает необходимую адаптацию системы фармаконадзора, а также определяет данные по фармаконадзору, которые должны быть предоставлены прежним держателем регистрационного удостоверения и сроки предоставления. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченного лица по фармаконадзору относительно контрактных обязательств сторон в части деятельности по фармаконадзору и обмену данными по безопасности, а также наделяет его правом внесения

изменения в данной части контрактных обязательств. Уполномоченное лицо по фармаконадзору информирует держателя регистрационного удостоверения в случае необходимости реализации дополнительных условий с целью обеспечения надлежащего выполнения обязательств по фармаконадзору в отношении данных лекарственных препаратов, возможность выполнения данных обязательств по фармаконадзору должна приниматься во внимание при принятии решения и определении контрактных обязательств сторон.

2.15.10. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченного лица по фармаконадзору относительно имеющегося намерения установления сотрудничества с другим держателем регистрационного удостоверения, организацией либо физическим лицом, которое может прямо или косвенно оказать влияние на систему фармаконадзора, до заключения контрактных договоренностей в срок достаточный для выполнения уполномоченным лицом по фармаконадзору оценки возможного влияния данного сотрудничества на систему фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения наделяет уполномоченное лицо по фармаконадзору полномочиями на внесение предложений и изменений в части контрактных обязательств, имеющих отношение к системе фармаконадзора.

2.16. Квалификация, уполномоченного лица по фармаконадзору

2.16.1. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятельности по фармаконадзору. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь навыки управления системами

фармаконадзора, а также проведения экспертизы или иметь доступ к проведению экспертизы в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, а также эпидемиология и биостатистика.

2.16.2. Держатель регистрационного удостоверения проводит обучение уполномоченного лица по фармаконадзору в области своей системы фармаконадзора перед тем, как уполномоченное лицо по фармаконадзору займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты должны надлежащим образом документироваться.

2.17. Функции лица, уполномоченного по фармаконадзору в Союзе

2.17.1. Уполномоченные лицо по фармаконадзору является физическим лицом.

2.17.2. Уполномоченные лицо по фармаконадзору, назначенное держателем регистрационных удостоверений, должно иметь квалификацию в соответствии с пунктом 2.16 настоящих Правил и быть в постоянном распоряжении держателя регистрационных удостоверений. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно проживать и работать в одном из государств-членов. Держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено наличие резервного соглашения на случай временного отсутствия уполномоченного лица по фармаконадзору с определением лица, выполняющего обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору при его отсутствии. Держателем регистрационного удостоверения должна быть обеспечена возможность выполнения лицом, замещающим уполномоченные лицо по фармаконадзору, обязанностей по фармаконадзору, а также доступность данного лица при использовании контактных данных уполномоченного лица по фармаконадзору.

Уполномоченное лицо по фармаконадзору отвечает за создание и функционирование системы фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений и, следовательно, имеет достаточно полномочий для оказания влияния на осуществление деятельности по фармаконадзору и систему качества системы фармаконадзора, содействие, соблюдение и повышение уровня соблюдения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно обладать полномочиями и ответственностью в отношении мастер-файла системы фармаконадзора с тем, чтобы обеспечивать и повышать уровень соблюдения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза.

2.17.3. В отношении лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений, Уполномоченное лицо по фармаконадзору имеет следующие обязанности:

выполнять обзор профилей безопасности лекарственных препаратов и выявляемых проблем по безопасности;

владеть полной информацией об условиях и обязанностях, установленных при выдаче регистрационных удостоверений, и других обязательствах, имеющих отношение к безопасности или безопасному применению лекарственных препаратов;

владеть полной информацией о мерах минимизации рисков;

принимать участие в оценке и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;

владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности, проведение которых назначено

уполномоченным органом государств-членов, включая результаты таких исследований;

дополнять планы управления рисками;

обеспечивать выполнение функций по фармаконадзору и представлять все документы, имеющие отношение к фармаконадзору, согласно требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

обеспечивать необходимое качество, включая точность и полноту, данных по фармаконадзору, представляемых в уполномоченные органы государств-членов;

представлять полные и своевременные ответы на запросы уполномоченных органов государств-членов о представлении дополнительной информации, необходимой для оценки пользы и риска лекарственных препаратов;

представлять любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения «польза – риск», в уполномоченные органы государств-членов;

оказывать помощь в подготовке регуляторных мер при выявлении проблем по безопасности (например, изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информации до пациентов и медицинских работников);

функционировать в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для уполномоченных органов государств-членов, а также в качестве контактного лица для инспекций по фармаконадзору с обеспечением 24-часового доступа.

2.17.4. Уполномоченное лицо по фармаконадзору осуществляет контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, включая ее систему качества (например, стандартные операционные

процедуры, контрактные договоренности, операции по базе данных, выполнение требований системы качества, соблюдение требований к представлению данных в части полноты и своевременности, представлению периодических обновляемых отчетов по безопасности, отчетов об аудитах и по обучению персонала по фармаконадзору). Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно располагать информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на лекарственные препараты, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые корректирующие действия. Уполномоченное лицо по фармаконадзору также должно располагать информацией о всех существенных изменениях, внесенных в базу данных (например, изменения, которые могут оказать влияние на деятельность по фармаконадзору).

Уполномоченное лицо по фармаконадзору может делегировать выполнение специфических заданий под своим наблюдением лицам с соответствующей квалификацией и обучением, например, осуществление деятельности в качестве экспертов по безопасности определенных лекарственных препаратов, при условии, что уполномоченное лицо по фармаконадзору будет осуществлять контроль функционирования всей системы и профилей безопасности всех лекарственных препаратов. Такое делегирование выполняемых функций должно быть надлежащим образом документировано.

2.18. Специфические процессы системы качества у держателей регистрационных удостоверений

2.18.1. Держатель регистрационных удостоверений разрабатывает дополнительные специальные процессы системы качества с целью:

представления данных о нежелательных реакциях в базы данных государств-членов и Союза в сроки, установленные законодательством государств-членов, международными договорами и актами, составляющими право Союза;

мониторинга используемой терминологии, выполняемого на систематической либо регулярной основе;

сохранения документов мастер-файла системы фармаконадзора до тех пор, пока существует система, описанная в мастер-файле системы фармаконадзора, и в течение не менее 5 лет после прекращения ее существования;

сохранения данных по фармаконадзору и документов, имеющих отношение к зарегистрированным лекарственным препаратам в течение не менее 10 лет после прекращения действия удостоверений о государственной регистрации;

обновления информации о лекарственных препаратах согласно последним научным знаниям, включая оценку профиля безопасности и соотношение «польза – риск», а также рекомендациям, размещенным на сайтах уполномоченных органов государств-членов в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет». С этой целью держатель регистрационных удостоверений постоянно проверяет сайты уполномоченных органов государств-членов на наличие соответствующих изменений в оценке профиля безопасности и соотношения «польза – риск», включая изменения в рекомендациях по медицинскому применению и иные меры регуляторного характера.

2.18.2. В течение периода хранения документации держатели регистрационных удостоверений обеспечивают восстанавливаемость документов.

2.18.3. Документы можно хранить в электронном формате при условии надлежащей валидации электронной системы и существования договоренностей по защите системы, доступу и резервному копированию данных. В случае перевода документов из бумажного формата в электронный процесс перевода должен гарантировать сохранение всей информации в оригинальном формате и обеспечение сохранения читаемости на протяжении всего времени хранения средствами, используемыми для хранения.

2.18.4. В случае поглощения другой организацией бизнеса держателя регистрационных удостоверений все документы должны быть переданы и сохранены в полном объеме.

2.19. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационных удостоверений выполняемых функций по фармаконадзору

2.19.1. Держатель регистрационного удостоверения может делегировать все или часть своих задач по фармаконадзору, включая функции уполномоченного лица по фармаконадзору, другой организации или лицу (если к такому лицу могут быть применены такие же требования, как к организации). При этом ответственность за выполнение задач и обязанностей по фармаконадзору, обеспечение качества и целостность системы фармаконадзора несет держатель регистрационного удостоверения.

2.19.2. В случае делегирования определенных задач по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения другой организации держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за применение эффективной системы качества исполнения данных задач. Требования к системе фармаконадзора,

определяемые надлежащей практикой фармаконадзора, также применяются к другой организации, которой делегированы задачи.

2.19.3. При делегировании задач другой организации держатель регистрационного удостоверения обеспечивает подробное, четкое и постоянно обновляемое документальное оформление контрактных договоренностей между держателем регистрационного удостоверения и другой организацией с описанием договоренностей по делегированным задачам и ответственности каждой из сторон. Описание делегированной деятельности и (или) услуг должно быть включено в мастер-файл системы фармаконадзора с включением списка контрактных организаций в приложение мастер-файла. Другая организация может подвергаться инспектированию на соответствие выполняемой деятельности по фармаконадзору согласно требованиям настоящих Правил по усмотрению уполномоченного органа государства-члена.

2.19.4. Контрактные договоренности по делегированию задач по фармаконадзору должны обеспечивать выполнение сторонами требований законодательства по фармаконадзору. Со стороны держателя регистрационного удостоверения должно быть обеспечено включение в договор подробного описания делегируемых задач, способа взаимодействия и обмена данными, временных обязательств, используемой терминологии, поддержания баз данных, мониторинга выполняемой деятельности и иных аспектов, необходимых для надлежащего выполнения делегируемых функций. В целях контроля выполнения контрактных договоренностей по фармаконадзору рекомендуется выполнение держателем регистрационного удостоверения регулярных аудитов организаций, которым были делегированы функции по фармаконадзору.

2.20. Общие обязанности по фармаконадзору в рамках международных договоров и актов, составляющих право Союза

2.20.1. Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за выполнение задач по фармаконадзору, возлагаемых на них законодательством государства-члена, международными договорами и актами, составляющими право Союза. С этой целью каждый уполномоченный орган государства-члена обеспечивает функционирование системы фармаконадзора, создает и применяет надлежащую эффективную систему качества осуществляемой деятельности по фармаконадзору.

2.20.2. Государства-члены сотрудничают с целью постоянного совершенствования систем фармаконадзора по достижению высоких стандартов защиты здоровья общественности, включая использование объединенных ресурсов в целях оптимизации использования имеющейся ресурсной базы в рамках Союза.

2.20.3. Государства-члены определяют контактные точки с целью упрощения взаимодействия уполномоченных органов государств-членов, держателей регистрационных удостоверений и лиц, представляющих информацию по фармаконадзору.

2.21. Функции уполномоченных органов государств-членов

2.21.1. Каждое государство-член должно назначить уполномоченный орган, ответственный за осуществление фармаконадзора.

2.21.2. Каждый уполномоченный орган государства-члена должен внедрить и обеспечить эффективное функционирование системы фармаконадзора при выполнении своих задач и участии в деятельности по фармаконадзору в рамках Союза. В данном контексте

уполномоченный орган государства-члена отвечает за контроль безопасности каждого зарегистрированного лекарственного препарата, вне зависимости от процедуры регистрации лекарственного препарата.

2.21.3. Задачи и обязанности уполномоченных органов государств-членов по фармаконадзору включают в себя сотрудничество при обнаружении сигналов и применение мер минимизации риска при принятии соответствующих решений. В случае необходимости принятия срочных мер для обеспечения защиты общественного здоровья в отношении лекарственного препарата, зарегистрированного по процедуре взаимного признания, уполномоченный орган государства признания принимает необходимые меры, включая отзыв с рынка или остановку применения на своей территории.

2.20.4. Уполномоченные органы государств-членов отвечают за контроль выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору в отношении лекарственных препаратов на своей территории, включая выполнение инспекций систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений, вне зависимости от процедуры регистрации лекарственных препаратов на территории государств-членов. Уполномоченный орган каждого государства-члена обеспечивает представление данных по фармаконадзору в уполномоченные органы других государств-членов в соответствии с законодательством государства-члена, международными договорами и актами, составляющими право Союза.

2.22. Планирование готовности к фармаконадзору при возникновении экстренных ситуаций в общественном здравоохранении

2.22.2. Системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов государств-членов должны быть адаптированы к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении, включая разработку плана готовности к экстренным ситуациям.

Экстренная ситуация в общественном здравоохранении представляет собой угрозу общественному здоровью, признанную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) либо уполномоченными органами государств-членов.

Требования к системе фармаконадзора в случае возникновения экстренных ситуаций в общественном здравоохранении в каждом из случаев определяются уполномоченными органами государств-членов и доводятся до держателей регистрационных удостоверений и общественности. Уполномоченные органы государств-членов публикуют уведомления об экстренных ситуациях на своих официальных сайтах.

3. Мастер-файл системы фармаконадзора

3.1. Структуры и процессы мастер-файла системы фармаконадзора

3.1.1. Мастер-файл системы фармаконадзора предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения ее соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза. Мастер-файл системы фармаконадзора позволяет надлежащим образом осуществить планирование и проведение аудитов системы фармаконадзора держателем регистрационного удостоверения, а также инспектирований уполномоченными органами государств-

членов. Мастер-файл системы фармаконадзора включает в себя обзор системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, что позволяет сделать ее общую оценку уполномоченными органами государств-членов на регистрационном и пострегистрационном этапах.

3.1.2. Составление мастер-файла системы фармаконадзора и актуализация информации, содержащейся в нем, позволяют держателю регистрационного удостоверения и уполномоченному лицу по фармаконадзору:

убедиться в том, что система фармаконадзора внедрена согласно требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

подтвердить соответствие системы действующим требованиям;

получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;

получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по фармаконадзору.

3.1.3. Использование мастер-файла системы фармаконадзора способствует оптимизации процесса надлежащего управления системой, а также совершенствования системы фармаконадзора. Требования к представлению краткого описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, представлению мастер-файла системы фармаконадзора, а также хронология внесения изменений облегчают планирование и эффективное проведение уполномоченными органами государств-членов инспекций на основании метода оценки рисков.

3.2. Регистрация и поддержание мастер-файла системы фармаконадзора

3.2.1. Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

В соответствии с требованиями Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется в разделе 1.10 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата в случае, если при предшествующей подаче держателем регистрационного удостоверения был представлен в уполномоченный орган государства-члена мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Краткая характеристика системы фармаконадзора должна включать следующие элементы:

письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия в его распоряжении уполномоченного лица по фармаконадзору. Если держатель регистрационного удостоверения не находится на территории государства-члена, также необходимо подтверждение о наличии контактного лица по фармаконадзору на территории государства-члена (если применимо);

указание государства, в котором проживает и выполняет свои функции уполномоченное лицо по фармаконадзору;

контактные данные уполномоченного лица и контактного лица по фармаконадзору (если применимо);

заявление (декларация), подписанное держателем регистрационного удостоверения, о том, что он обязуется выполнять задачи и обязанности, определяемые настоящими Правилами;

указание местонахождения (адрес) мастер-файла системы фармаконадзора.

3.2.2. Местонахождение мастер-файла системы фармаконадзора.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен находиться на территориях государств-членов, либо в месте выполнения основной деятельности по фармаконадзору, либо в месте, в котором уполномоченное лицо по фармаконадзору, независимо от формата (бумажный или электронный). Уполномоченный орган государства-члена должен быть проинформирован о месте расположения мастер-файла системы фармаконадзора, а также должен незамедлительно, в срок не более 30 дней, информироваться о любых изменениях места его расположения. Требуемая информация по расположению мастер-файла включает в себя указание на местонахождение (адрес) держателя регистрационного удостоверения или третьей стороны по соглашению. Этот адрес может отличаться от адреса заявителя или держателя регистрационного удостоверения, например, в случае указания адреса другого офиса держателя регистрационного удостоверения или в случае выполнения основной деятельности третьей стороной по соглашению. При определении основного места осуществления деятельности по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения должен учитывать наилучшее местонахождение для системы фармаконадзора в целом. Держатель регистрационных удостоверений должен иметь соответствующее обоснование для принятия решения о расположении мастер-файла. В ситуации, когда основная деятельность осуществляется за пределами Союза или невозможно определить основное местонахождение, по умолчанию местонахождением мастер-файла является место осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

3.2.3. Передача обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора.

3.2.3.1. Передачу или делегирование обязанностей и деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора необходимо оформлять документально и контролировать с целью подтверждения выполнения держателем регистрационных удостоверений своих обязанностей. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно быть проинформировано об изменениях, вносимых в мастер-файл системы фармаконадзора в целях выполнения им полномочий по внесению изменений с целью совершенствования системы. Типы изменений, о которых следует незамедлительно информировать уполномоченное лицо по фармаконадзору:

изменения, вносимые в мастер-файл системы фармаконадзора, или изменение его местонахождения, сведения о которых должны сообщаться в уполномоченные органы государств-членов;

добавление корректирующих и (или) предупредительных мероприятий в мастер-файл системы фармаконадзора (например, по результатам проведения аудитов и инспекций) и управление отклонениями от процессов, выявленных в системе управления качеством системы фармаконадзора;

изменения, вносимые в содержащуюся в мастер-файле информацию, которые удовлетворяют критериям надлежащего контроля системы фармаконадзора (в рамках возможностей системы, функционирования и соблюдения требований);

изменения установленной договоренности о представлении мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы государств-членов;

передача выполнения значимой функции по фармаконадзору третьей стороне (например, разработку документов по фармаконадзору);

включение лекарственных препаратов в систему фармаконадзора, за которую отвечает уполномоченное лицо в фармаконадзору;

изменения в отношении включенных в систему фармаконадзора лекарственных препаратов, которые могут потребовать увеличения выполняемого объема работ по фармаконадзору, например, расширение показаний, выполнение исследований, включение дополнительных стран.

3.2.3.2. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно в письменном виде подтвердить его уведомление в отношении изменений по передаче обязанностей по системе фармаконадзора уполномоченному лицу по фармаконадзору.

3.3. Описание систем фармаконадзора

В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана система фармаконадзора 1 или более лекарственных препаратов держателя регистрационных удостоверений. К разным категориям лекарственных препаратов держатель регистрационных удостоверений может применять разные системы фармаконадзора. Каждая такая система должна быть описана в отдельном мастер-файле системы фармаконадзора. Мастер-файл системы фармаконадзора должен в целом охватывать все лекарственные препараты держателя регистрационных удостоверений, на которые выдано удостоверение о государственной регистрации.

В случае если у держателя регистрационных удостоверений функционирует более чем 1 система фармаконадзора, например, специфические системы фармаконадзора для определенных видов лекарственных препаратов (вакцины, санитарно-гигиеническая продукция и т. д.) или система фармаконадзора охватывает

лекарственные препараты более 1 держателя регистрационных удостоверений, представляется 1 мастер-файл системы фармаконадзора, описывающий каждую систему.

Держателем регистрационного удостоверения должно быть назначено уполномоченное лицо по фармаконадзору, ответственное за создание и ведение системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора.

Если 1 система фармаконадзора используется несколькими держателями регистрационных удостоверений, каждый держатель регистрационных удостоверений несет ответственность за наличие мастер-файла системы фармаконадзора, в котором описана система фармаконадзора выпускаемой им продукции. Держатель регистрационного удостоверения может делегировать через письменное соглашение (например, партнеру по лицензии или субподрядчику) часть деятельности или всю деятельность по фармаконадзору, за надлежащее выполнение которой несет ответственность держатель регистрационного удостоверения. В этом случае мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения может иметь перекрестную ссылку на мастер-файл или на часть мастер-файла системы фармаконадзора, управляемого системой стороны, которой была делегирована деятельность на основании соглашения о доступе к данной информации со стороны держателя регистрационного удостоверения и уполномоченных органов государств-членов. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить соответствие содержания ссылочных файлов системе фармаконадзора, применимой к лекарственному препарату.

В соответствующих случаях в приложении указывается перечень мастер-файлов системы фармаконадзора, поддерживаемых одним

держателем регистрационных удостоверений. В прилагаемую информацию включаются данные о местонахождении мастер-файлов, информация об уполномоченном лице по фармаконадзору и соответствующих лекарственных препаратах.

В краткой информации, представляемой в уполномоченные органы государств-членов, не может быть указано несколько мест нахождения одного мастер-файла системы фармаконадзора.

Данные по уполномоченному лицу по фармаконадзору могут быть данными лица, уполномоченного держателем регистрационного удостоверения на выполнение функций по управлению системой фармаконадзора на контрактной основе и не являющегося непосредственным работником держателя регистрационного удостоверения.

При делегировании деятельности по системе фармаконадзора и ее мастер-файлу держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за систему фармаконадзора, представление информации о расположении мастер-файла системы фармаконадзора, ведении мастер-файла системы фармаконадзора и его представлении в уполномоченные органы государств-членов по запросу. В наличии должны быть письменные соглашения с описанием функций и обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора, его представлению и поддержанию, а также осуществлению фармаконадзора в соответствии с требованиями законодательства государства-члена.

При использовании системы фармаконадзора несколькими держателями регистрационных удостоверений рекомендуется, чтобы партнеры согласовали совместное ведение соответствующих разделов в рамках своих мастер-файлов в системе. О доступности мастер-файла

системы фармаконадзора для держателей регистрационных удостоверений и его представлении в уполномоченные органы государств-членов должно быть указано в письменных соглашениях. Важно, чтобы держатель регистрационных удостоверений убедился в том, что система фармаконадзора, распространяемая на их продукцию, соответствует необходимым требованиям.

3.4. Обязательная информация в мастер-файле системы фармаконадзора

Мастер-файл системы фармаконадзора должен включать в себя документы с описанием системы фармаконадзора. Содержание мастер-файла системы фармаконадзора должно отражать доступность информации по безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах. Мастер-файл должен иметь оглавление с целью обеспечения возможности ориентирования в документе. Основным принципом формирования структуры содержания мастер-файла является включение в основные разделы информации, которая имеет основополагающее значение для описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Подробная информация, необходимая для полного описания системы, может быть включена в приложения к мастер-файлу системы фармаконадзора, поскольку она подвержена частым изменениям.

3.4.1. Раздел мастер-файла об уполномоченном лице по фармаконадзору.

Информация об уполномоченном лице по фармаконадзору в мастер-файле системы фармаконадзора должна включать в себя:

описание обязанностей, гарантирующих наличие у уполномоченного лица по фармаконадзору соответствующих

полномочий по системе фармаконадзора с целью обеспечения, содействия и повышения уровня соответствия требованиям;

краткое резюме с основной информацией о роли уполномоченного лица по фармаконадзору, описание его квалификации и опыта, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору;

контактную информацию об уполномоченном лице по фармаконадзору, которая должна включать в себя фамилию, имя, отчество (при наличии), почтовый адрес места пребывания, номера телефонов, факса, адрес электронной почты и почтовый адрес места работы;

информацию о применении резервных соглашений в случае отсутствия уполномоченного лица по фармаконадзору. В случае делегирования определенных задач уполномоченного лица по фармаконадзору иному исполнителю перечень делегированных задач должен быть включен в приложения с указанием описания делегированной деятельности и лиц, которым она была делегирована;

описание области ответственности контактного лица по фармаконадзору в случае наличия данного лица на уровне государства-члена.

3.4.2. Раздел мастер-файла системы фармаконадзора об организационной структуре держателя регистрационного удостоверения.

3.4.2.1. Необходимо представить описание организационной структуры соответствующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Описание должно давать четкое представление о задействованных организациях, основных структурных подразделениях, занимающихся фармаконадзором, и взаимоотношениях между организациями и структурными подразделениями, имеющими

отношение к выполнению деятельности по фармаконадзору. В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть представлена следующая информация:

организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание положения уполномоченного лица по фармаконадзору в организации;

адрес местонахождения, по которому осуществляется деятельность по фармаконадзору, включая сбор и оценку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных по безопасности, подготовку периодического обновляемого отчета по безопасности, выявление и анализ сигналов, ведение планов управления рисками, управление проведением предрегистрационных и пострегистрационных исследований и управление изменениями, вносимыми в информацию по безопасности лекарственного препарата.

3.4.2.2. Раздел мастер-файла системы фармаконадзора о делегируемой деятельности по фармаконадзору.

3.4.2.2.1. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать описание делегируемой держателем регистрационного удостоверения деятельности и (или) услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору.

3.4.2.2.2. Информация в разделе должна содержать подтверждение взаимосвязи с другими организационными структурами (например, соглашение о совместном маркетинге лекарственного препарата, соглашение о выполнении деятельности по фармаконадзору подрядчиками, а также иные коммерческие соглашения). Необходимо указать местонахождение и описать систему имеющихся соглашений о делегируемой деятельности по фармаконадзору. Описание системы

соглашений может быть составлено в виде перечня или таблицы. При описании системы соглашений в виде таблицы приводятся сведения об участвующих сторонах, принятых обязательствах, лекарственных препаратах по которым осуществляется фармаконадзор и территориях государств-членов, на которых осуществляется фармаконадзор. При описании системы соглашений в виде перечня его структурируют по видам используемых услуг (например, представление медицинской информации, аудиторские услуги, обеспечение программ поддержки пациентов, обработка данных об исследованиях), видам коммерческих соглашений (соглашение о дистрибьюции лекарственных препаратов, соглашение о совместном маркетинге, соглашение о совместных правах на регистрационное удостоверение, и т. д.) и видам технического обеспечения деятельности по фармаконадзору (размещение компьютеризированных систем на серверах провайдера, архивирование и хранение данных по фармаконадзору и т. д.). Копии отдельных соглашений представляются по запросу уполномоченных органов государств-членов или в ходе проведения инспекции и аудита, их перечень приводится в приложениях.

3.4.3. Раздел мастер-файла об источниках получения данных по безопасности.

3.4.3.1. Описание основных отделов, касающихся сбора индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, должно включать в себя все стороны, ответственные за сбор сообщений, получаемых по запросу, и спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты, зарегистрированные на территориях государств-членов. В описание должны быть включены места нахождения медицинской информации, а также дочерние офисы организации. Эта информация может быть составлена в форме списка с

указанием государства, характера деятельности и лекарственных препаратов (если данная деятельность зависит от вида лекарственного препарата). Информация о третьих сторонах (партнерах по лицензии, местным дистрибьюторским или маркетинговым соглашениям) также включается в раздел, в котором описаны соглашения. Для представления, основных этапов сбора и передачи данных о нежелательных реакциях, временных рамках и участвующих сторонах могут использоваться схемы. Описание процесса по индивидуальным сообщениям о нежелательных реакциях от сбора до представления в уполномоченный орган должно включать указание участвующих в процедуре подразделений и (или) третьих сторон.

3.4.3.2. Источники информации по безопасности также должны включать в себя список текущих исследований, регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, в ходе которых могут представляться индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях. Держатели регистрационных удостоверений должны иметь возможность предоставлять данные списки по запросу при проведении инспектирования системы фармаконадзора, аудита, либо выполняемой УЛФ оценки системы. В списке должен быть описан (на мировом уровне) статус каждого исследования или программы, соответствующее государство, лекарственные препараты и основные цели. Интервенционные и неинтервенционные исследования должны быть указаны по отдельности согласно действующему веществу лекарственных препаратов. Список должен содержать все исследования (программы), текущие исследования (программы), а также исследования (программы), завершенные в течение последних 2 лет, и может быть

включен в приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора, либо представляться по запросу.

3.4.4. Раздел мастер-файла о компьютеризированных системах и базах данных.

3.4.4.1. В мастер-файле системы фармаконадзора должно быть описано расположение, функциональные возможности и эксплуатационная ответственность за компьютеризированные системы и базы данных, используемые для получения, верификации, представления информации по безопасности и оценки ее соответствия поставленным задачам.

3.4.4.2. В случае использования нескольких компьютеризированных систем или баз данных должна быть описана их применимость к деятельности по фармаконадзору таким образом, чтобы был понятен объем компьютеризации в рамках системы фармаконадзора. Кроме того, должны быть описаны статус валидации основных аспектов функциональных возможностей компьютеризированной системы, а также контроль изменений, структура испытаний, резервные процедуры и архивы электронных данных, необходимые для соблюдения требований фармаконадзора, и имеющаяся документация. Что касается систем на бумажных носителях (когда электронная система используется только для срочного представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях), необходимо описать управление данными, механизмы, используемые для обеспечения целостности, ~~и~~ доступа к данным, а также включения информации о нежелательных реакциях в процедуру выявления сигнала.

3.4.5 Раздел мастер-файла о процессах.

3.4.5.1. Важным компонентом системы фармаконадзора является наличие на месте осуществления деятельности стандартных процедур в

письменной форме. В подразделах разделе 2 настоящих Правил описан требуемый минимальный набор письменных процедур фармаконадзора. В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана имеющаяся процедурная документация (ссылки на конкретные стандартные операционные процедуры, руководства и т. д.), типы данных (например, тип данных об индивидуальных случаях нежелательных реакций) и способ ведения записей (например, база данных по безопасности, бумажные файлы в месте получения).

3.4.5.2. В мастер-файл системы фармаконадзора должно быть включено описание процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору, которые должны включать в себя следующие аспекты:

постоянный мониторинг соотношения «польза – риск» лекарственного препарата, результат оценки и процесс принятия решения о соответствующих мерах, процесс выявления, валидации и оценки сигналов, получение выходных данных по безопасности, обмен данными с клиническими отделами и т. д.;

система управления рисками и мониторинг результатов внедрения мер минимизации рисков. В случае если в этом процессе задействовано несколько подразделений, порядок их взаимодействия определяется письменными процедурами или соглашениями;

сбор, верификация, получение последующей информации, оценка и представление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций. В процедурах по данному разделу должно быть четкое разграничение локальных и международных видов деятельности;

планирование, составление и представление периодических обновляемых отчетов по безопасности;

представление потребителям, специалистам системы здравоохранения и в уполномоченные органы государств-членов информации о проблемах по безопасности;

внесение изменений, касающихся безопасности, в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению. Процедуры должны охватывать внутренний и внешний обмен данными.

3.4.5.3. По каждому направлению деятельности держатель регистрационного удостоверения должен быть способен представить подтверждение функционирования у него системы своевременного принятия надлежащих решений и действий.

3.4.5.4. Должны быть представлены данные о других направлениях деятельности, подтверждающие наличие надлежащей системы обеспечения качества в системе фармаконадзора. К таким данным, в частности, относятся данные о функциях и обязанностях уполномоченного лица по фармаконадзору, реагировании на запросы уполномоченных органов государств-членов о представлении информации, литературном поиске, контроле изменений в базах данных по безопасности, соглашениях об обмене данными по безопасности, архивировании данных по безопасности, аудите фармаконадзора, контроле системы качества и обучении. Перечень процедур, который может быть включен в Приложения, должен содержать номер процедурного документа, название, дату вступления в силу и тип документа (для всех стандартных рабочих процедур, рабочих инструкций, руководств и т. д.). Процедуры, выполнение которых делегировано третьим сторонам, должны иметь соответствующую идентификацию. Документы, относящиеся к специфическим локальным процедурам, могут не включаться в общий перечень процедурных

документов, но должны предоставляться по запросу соответствующего уполномоченного органа на страновом уровне с указанием стран, на территории которых данные процедуры используются.

3.4.6. Раздел мастер-файла о функционировании системы фармаконадзора.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен включать в себя подтверждение непрерывного проведения мониторинга функционирования системы фармаконадзора, включая контроль основных результатов, а также описание методов мониторинга и как минимум содержать:

описание процедуры оценки правильности представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Должны быть представлены рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями законодательства государств-членов;

описание контрольных показателей, используемых для контроля качества представленной информации и деятельности по фармаконадзору. К таким показателям относятся информация, полученная от уполномоченных органов государств-членов, в отношении качества представления сообщений о нежелательных реакциях, ПООБ или другие представляемые данные;

анализ своевременности представления ПООБ в уполномоченные органы государств-членов (в приложении должны быть отражены последние данные, используемые держателем регистрационного удостоверения для оценки соблюдения требований);

анализ методов, используемых для оценки своевременности внесения изменений по безопасности по сравнению с устанавливаемыми уполномоченными органами конечными сроками,

включая описание необходимых изменений по безопасности, которые были выявлены, но еще не были поданы в уполномоченный орган;

в соответствующих случаях – анализ выполнения обязательств согласно плану управления рисками, либо других обязательств или требований, установленных при регистрации и имеющих отношение к фармаконадзору.

Необходимо описать и пояснить цели эффективного функционирования системы фармаконадзора. В соответствующих случаях необходимо приложить к мастер-файлу системы фармаконадзора список показателей эффективности деятельности по фармаконадзору.

3.4.7. Раздел мастер-файла по фармаконадзору о системе качества.

В разделе представляется описание системы управления качеством в рамках структуры организации и применения системы качества в фармаконадзоре.

3.4.7.1. Контроль документации и записей.

В части контроля документации и записей должно быть представлено описание механизмов архивирования электронных и (или) печатных версий мастер-файла системы фармаконадзора, а также обзор процедур, применяемых к другим записям и документам системы качества и системы фармаконадзора.

3.4.7.2. Процедурные документы.

Описание процедурной документации должно включать:

общее описание типов документов, используемых в системе фармаконадзора (стандарты, рабочие процедуры, рабочие инструкции и т.д.), указание применимости различных документов на глобальном, региональном или локальном уровнях функционирования системы фармаконадзора в организации, а также элементы контроля

документации, которые применяются в отношении доступа к процедурной документации, внедрения и поддержания;

информация о системах документации, применяемых к соответствующим процедурным документам, находящимся под контролем третьих сторон.

3.4.7.2. Обучение персонала.

Представляется описание управления ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконадзору:

организационная структура с количеством людей, участвующих в осуществлении деятельности по фармаконадзору (в эквиваленте полных штатных единиц), которая может быть представлена в разделе, описывающем организационную структуру;

информация о местонахождении персонала, осуществляющего организацию и выполнение определенных видов деятельности по фармаконадзору, приводится в мастер-файле системы фармаконадзора и в приложениях к нему, перечень местонахождения контактных лиц, представляющих данные по безопасности. Информация по местонахождению персонала должна сопровождаться описанием персонала и соответствующих мест осуществления деятельности с целью обоснования системы организации обучения;

краткое описание контекста обучения, включая ссылку на место хранения документов об обучении.

Персонал должен быть соответствующим образом обучен осуществлению деятельности по фармаконадзору. Это касается не только персонала в подразделениях фармаконадзора, но и лиц, которые могут получать сообщения по безопасности.

3.4.7.3. Аудит.

Информация об аудите системы обеспечения качества в системе фармаконадзора должна быть включена в мастер-файл системы фармаконадзора. В приложение необходимо включить описание метода планирования аудитов системы фармаконадзора, ~~и~~ механизмов отчетности, а также текущий перечень запланированных и завершенных аудитов системы фармаконадзора, включаемый в приложение к мастер-файлу. Данный перечень должен содержать даты проведения аудитов и представления отчетов по результатам аудитов, область оценки и состояние выполнения аудитов провайдерами услуг, специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору, а также операционные области взаимодействия, имеющие отношение к выполнению обязательств. Перечень должен включать данные за период продолжительностью 5 лет.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать также комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты. Это означает, что в перечне проведенных аудитов должны быть указаны результаты, которые были оценены как существенные или критические несоответствия, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных мер в отношении данных несоответствий с конечными сроками исполнения. Должна быть указана ссылка на полный отчет о проведенном аудите, документы с планом корректирующих и предупредительных мер. В случае, если план корректирующих и предупредительных мер по определенному аудиту или несоответствию по состоянию на дату подготовки перечня не были согласованы, должен быть включен соответствующий комментарий, что «план (-ы) корректирующих и предупредительных мер должны быть согласованы». В приложении, в списке проведенных аудитов должны быть указаны аудиты с незавершенной работой по согласованию.

Комментарии, и связанные с ними корректирующие и предупредительные меры, должны быть включены в мастер-файл системы фармаконадзора до тех пор, пока не будут в полной мере осуществлены корректирующие и (или) предупредительные действия, то есть комментарии удаляются только после того, как будут продемонстрированы результаты осуществления корректирующих действий и (или) представлено подтверждение (в том числе независимой стороны) значительного улучшения системы. Добавление, изменение или удаление комментариев должно быть зафиксировано в соответствующем журнале регистрации.

В качестве средства управления системой фармаконадзора и обеспечения основания для проведения аудита или инспекции, мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать также описание процессов регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений. В мастер-файл также включаются данные о выявленных отклонениях выполняемых процедур по фармаконадзору, результатах оценки влияния отклонений и управления отклонениями до полного устранения. Информация по работе с отклонениями может быть включена в форме перечня с номерами отчетов по отклонениям, датам и описанию соответствующих выполненных процедур.

3.4.8. Приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора.

Приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора должно содержать следующие документы:

перечень лекарственных препаратов, которые зарегистрированы держателем регистрационного удостоверения в государствах-членах и в третьих государствах, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора, включая наименования лекарственных

препаратов, международные непатентованные наименования действующих веществ и наименование государства, в котором действует регистрационное удостоверение.

Перечень разрешенных в государствах-членах лекарственных препаратов должен включать номер регистрационного удостоверения, а также по каждому удостоверению следующую информацию:

тип процедуры регистрации (например, регистрация препаратов на национальном уровне, путем процедуры взаимного признания или децентрализованной процедуры);

референтное государство-член;

наличие на рынке государств-членов;

третьи страны, в которых препарат зарегистрирован или присутствует на рынке.

Перечень должен быть структурирован согласно действующим веществам, и в соответствующих случаях должен содержать указание на существование специфических требований к контролю безопасности лекарственного препарата (например, введение мер минимизации рисков, описанных в плане управления рисками или установленных в качестве условия регистрации лекарственного препарата; изменение периодичности представления периодического обновляемого отчета по безопасности; включение в список препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу).

В отношении регистрационных удостоверений, которые включены в другую систему фармаконадзора в случае наличия у держателя регистрационного удостоверения более чем одной системы фармаконадзора или наличия соглашения с третьей стороной о делегировании обязательств по фармаконадзору для данного регистрационного удостоверения, в мастер-файл системы

фармаконадзора должна включаться ссылка на дополнительный мастер-файл системы фармаконадзора в виде отдельного перечня в приложениях с целью представления полной информации по мастер-файлам в отношении всех лекарственных препаратов держателя регистрационного удостоверения.

В случае совместных систем фармаконадзора все лекарственные препараты на которые распространяется система фармаконадзора, описанная в мастер-файле системы фармаконадзора, должны быть включены в перечень лекарственных препаратов. Для представления данной информации можно использовать один перечень с указанием наименования держателя (держателей) регистрационного удостоверения для каждого лекарственного препарата, или, в качестве альтернативы, отдельные перечни с описанием лекарственных препаратов каждого из держателей регистрационных удостоверений;

перечень письменных стандартов и процедур системы качества системы фармаконадзора;

перечень контрактных договоренностей, касающихся делегированной деятельности по фармаконадзору, включая соответствующие лекарственные препараты и территории;

перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору;

список всех завершенных за 5-летний период аудитов и список запланированных аудитов;

перечень показателей оценки деятельности по фармаконадзору (когда это применимо);

перечень находящихся в ведении держателя регистрационных удостоверений других мастер-файлов системы фармаконадзора (когда это применимо);

перечень иных мастер-файлов держателя регистрационного удостоверения (если применимо). Перечень должен включать номер мастер-файла системы фармаконадзора и информацию об уполномоченном лице по фармаконадзору, ответственному за данную систему фармаконадзора. В случае, если данная система фармаконадзора управляется другой стороной, которая не является держателем регистрационного удостоверения, указывается информация по данному поставщику услуг по фармаконадзору;

журнал регистрации всех изменений, внесенных в содержание мастер-файла системы фармаконадзора за последние 5 лет, за исключением информации в части требований абзацев 3-6 пункта 3.4.1. настоящих Правил и информации, включаемой в приложения к мастер-файлу системы фармаконадзора. Информация по изменению должна включать указание даты изменения, лица, ответственного за изменение и описание внесенного изменения в мастер-файл системы фармаконадзора.

3.5. Контроль изменений, версии и архивирование

3.5.1. Держатели регистрационных удостоверений должны обеспечить применение системы управления изменениями в мастер-файле системы фармаконадзора и использовать надежные процессы своевременного получения информации относительно соответствующих изменений с последующей надлежащей актуализацией мастер-файла. Уполномоченные органы государств-членов могут запросить информацию о важных изменениях в системе фармаконадзора, которые могут включать в себя в том числе следующие изменения:

а) изменения в базе (базах) данных по безопасности системы фармаконадзора, которые могут включать в себя изменения в самой базе

данных или во взаимосвязанных базах данных, изменения в статусе валидации базы данных, а также изменения в информации о передаваемых или переносимых данных;

б) изменения в оказании значимых услуг по фармаконадзору, особенно если речь идет о важных контрактных договоренностях по представлению данных по безопасности;

в) такие организационные изменения, как поглощение одной компании другой, слияние, изменение места осуществления деятельности по фармаконадзору или делегирование (передача) управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

Помимо документирования изменений в мастер-файле (в журнале регистрации), держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено информирование уполномоченного лица по фармаконадзору о данных изменениях.

3.5.2. Изменения в мастер-файле системы фармаконадзора должны документироваться с отражением истории изменений (с указанием даты и описанием изменения) в журнале регистрации изменений. В журнал регистрации изменений включается информация по всем изменениям, внесенным в содержание мастер-файла системы фармаконадзора, за исключением информации в части требований абзацев 3-6 пункта 3.4.1. настоящих Правил и информации, включаемой в приложения мастер-файла системы фармаконадзора.

История изменений информации, содержащейся в приложениях к мастер-файлу системы фармаконадзора, может предоставляться по запросу, и в этом случае в журнал регистрации изменений включается дата изменения и (или) обновления приложения с актуализацией истории изменений содержания приложений. Информация в приложениях, которая регулярно обновляется, такая как перечни

лекарственных препаратов, стандартных рабочих процедур, или показателей соответствия, может включать в себя результаты, полученные от контролируемых систем (таких как системы электронного документооборота или базы данных уполномоченных органов). Предшествующие версии данной информации приложений могут управляться вне самого мастер-файла при условии, что история изменений сохраняется и доступна для уполномоченных органов государств-членов по запросу. Если мастер-файл не был запрошен уполномоченным органом или в него не вносились изменения в течение определенного периода времени (например, если изменения в содержании приложений управляются за рамками мастер-файла), рекомендуется периодически проводить обзор соответствия. Держателям регистрационного удостоверения необходимо обеспечить выполнение обязательств относительно своевременного предоставления мастер-файла системы фармаконадзора. Также уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь доступ к актуализированной и достоверной информации о системе фармаконадзора, поэтому держателем регистрационного удостоверения должен быть обеспечен постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора, включая информацию, содержащуюся в приложениях (либо с помощью самого мастер-файла системы фармаконадзора, либо через доступ к системам, используемым для создания содержания приложений).

3.5.4. Держатели регистрационных удостоверений должны обосновать выбранный метод и разработать процедуры контроля документации с целью надлежащего управления процессом поддержания мастер-файла системы фармаконадзора. Основной принцип заключается в том, что, представляя собой основание для аудитов и инспекций, мастер-файл системы фармаконадзора содержит

описание системы фармаконадзора в текущий момент времени, но для правильного понимания может потребоваться дополнительная оценка функционирования и направленности системы фармаконадзора на предшествующих этапах.

3.5.5. При внесении изменений в мастер-файл системы фармаконадзора также необходимо учитывать совместные системы фармаконадзора и делегированную деятельность по фармаконадзору. Надлежащий контроль изменений предусматривает регистрацию даты и контекста уведомлений о вносимых изменениях уполномоченных органов государств-членов, уполномоченных лиц по фармаконадзору и третьих сторон.

3.5.6. Мастер-файл системы фармаконадзора следует хранить таким образом, чтобы обеспечить его удобочитаемость и доступность.

3.6. Представление мастер-файла системы фармаконадзора

Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора. Уполномоченным органам государств-членов должен быть обеспечен постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора по запросу. Информация в мастер-файле системы фармаконадзора должна быть исчерпывающей, правильной и отражать действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обязательное обновление информации мастер-файла и при необходимости выполнение пересмотра с учетом полученного опыта, технического и научного прогресса, изменений в нормах регулирования. Держателем регистрационных удостоверений должен быть обеспечен доступ уполномоченных органов государств-членов к мастер-файлу системы фармаконадзора в течение 7 рабочих дней после получения

соответствующего запроса. Держателями регистрационных удостоверений должен быть обеспечен непосредственный доступ уполномоченных органов государств-членов к мастер-файлу системы фармаконадзора в указанном местонахождении мастер-файла системы фармаконадзора или по месту осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

3.6.1. Формат и структура мастер-файла системы фармаконадзора

Мастер-файл системы фармаконадзора может быть в электронной форме при условии сохранения возможности представления четко структурированной печатной копии по запросу уполномоченных органов государств-членов. В любом формате мастер-файл системы фармаконадзора должен быть в читаемой, полной и доступной форме, обеспечивающей возможность оценки всех документов и прослеживаемость изменений. Может потребоваться ограничение доступа к мастер-файлу системы фармаконадзора с целью осуществления надлежащего контроля его содержания и распределения обязанностей по управлению мастер-файлом системы фармаконадзора (в контексте контроля изменений и архивирования). Следует использовать электронную маркировку документа и текст с возможностью поиска. Документы, такие как копии подписанных заявлений или соглашений, должны быть включены в приложения и описаны в указателе. Документы и данные мастер-файла должны быть представлены в следующих рубриках и, в случае если они имеют печатный формат, должны быть представлены в указанном порядке:

на титульной странице должны быть указаны номера мастер-файла системы фармаконадзора, наименование держателя регистрационного удостоверения, уполномоченное лицо по фармаконадзору, ответственное

за описанную систему фармаконадзора, наименование других держателей регистрационных удостоверений (применяющих данную систему фармаконадзора), перечень мастер-файлов для держателей регистрационных удостоверений (для лекарственных препаратов с другой системой фармаконадзора), дата подготовки или последнего обновления мастер-файла системы фармаконадзора.

Заголовки, используемые в разделе 3.4 настоящих Правил, следует использовать для обозначения основных разделов содержания мастер-файла. Минимальное требуемое содержание приложений к мастер-файлу изложено в пункте 3.4.8 настоящих Правил, дополнительная информация может быть включена в приложения к мастер-файлу при условии выполнения требований к содержанию основных разделов. В приложения включается следующая информация:

сведения об уполномоченном лице по фармаконадзору (приложение А);

перечень задач, делегированных уполномоченному лицу по фармаконадзору, или соответствующий процедурный документ;

биографические данные уполномоченного лица по фармаконадзору и связанные с ними документы; дополнительные контактные данные, если необходимо.

организационная структура держателя регистрационного удостоверения (приложение Б):

перечни договоров и соглашений;

источники данных безопасности (приложение В):

перечни с описанием источников данных безопасности, например, филиалы и контактные третьих сторон;

компьютеризированные системы и базы данных (приложение Г);

письменные процессы и процедуры (приложение Д):

перечень процедурных документов;

эффективность системы фармаконадзора (приложение Е):

перечни индикаторов эффективности;

текущие результаты оценки эффективности по используемым индикаторам;

система качества (приложение Ж):

план аудитов;

перечень проведенных и завершенных аудитов;

лекарственные препараты (приложение З):

перечень лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора;

комментарии в отношении держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов;

контроль записей и документации (приложение И):

журнал регистрации изменений;

документация истории изменений содержания приложений, индексированная в соответствии с приложениями А-И и их содержанием, если это не предусмотрено в самом соответствующем приложении.

К документу в случае необходимости прилагается документация для подтверждения уведомлений и подписей, касающихся мастер-файла системы фармаконадзора. В случае отсутствия содержания Приложения нет необходимости предоставлять страницы с пустым содержимым, однако Приложения, которые предоставляются, все равно должны быть названы в соответствии с вышеуказанным форматом. Например, приложение Д не следует переименовывать в приложение Г в тех случаях, когда не используется приложение, касающееся компьютеризированных систем и баз данных, приложение Д следует

просто назвать «неиспользуемым» в содержании для обозначения отсутствия содержания.

3.7. Обязанности участников системы фармаконадзора

3.7.1. Держатели регистрационных удостоверений.

3.7.1.1. Держатели регистрационных удостоверений должны разработать и внедрить систему фармаконадзора с целью мониторинга и контроля за одним или более лекарственным препаратом. Они также отвечают за создание и поддержание мастер-файла системы фармаконадзора, в котором осуществляется регистрация деятельности по фармаконадзору в отношении одного или более зарегистрированных лекарственных препаратов. Держателю регистрационного удостоверения необходимо назначить одно уполномоченное лицо по фармаконадзору, отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора.

3.7.1.2. При подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата заявитель должен иметь в своем распоряжении описание системы фармаконадзора, которая будет функционировать на территории Союза или территории отдельных государств-членов. В ходе оценки заявления на регистрацию от заявителя может потребоваться представление с целью ознакомления копии мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.1.3. Держатель регистрационного удостоверения отвечает за создание мастер-файла системы фармаконадзора, которая включает территорию государств-членов, и регистрацию местонахождения мастер-файла в уполномоченных органах государств-членов при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата. В мастер-файле системы фармаконадзора необходимо описать действующую в текущий

момент времени систему фармаконадзора. Можно включить информацию о компонентах системы, которые будут внедряться в будущем и которые должны быть указаны как запланированные, а не внедренные или действующие.

3.7.1.4. Работа по созданию, поддержанию и представлению мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы государств-членов может быть передана третьей стороне, но держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полную ответственность за соблюдение требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза. Поддержание мастер-файла системы фармаконадзора в действующем и доступном состоянии (постоянный доступ для аудита и инспекции) можно делегировать, но держатель регистрационного удостоверения на постоянной основе несет ответственность за обеспечение выполнения данной функции на уровне, соответствующем требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза.

3.7.1.5. В случае смены уполномоченного лица по фармаконадзору или контактной информации о нем, а также местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора держатель регистрационного удостоверения представляет в уполномоченные органы государств-членов заявление о внесении соответствующих изменений. Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за обновление информации об уполномоченном лице по фармаконадзору и адресе нахождения мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.2. Уполномоченные органы государств-членов.

3.7.2.1. Уполномоченные органы государств-членов отвечают за контроль систем фармаконадзора держателей регистрационных

удостоверений. В рамках данного обязательства уполномоченные органы выполняют оценку краткой информации о системе фармаконадзора, включенной в регистрационное досье при подаче заявления на получение регистрационного удостоверения. Полный мастер-файл системы фармаконадзора может быть запрошен в любое время (например, при возникновении вопросов по системе фармаконадзора, или профилю безопасности лекарственного препарата, или при подготовке к инспекции). Информацию об изменениях в краткой информации по системе фармаконадзора или в содержании мастер-файла системы фармаконадзора также используют в ходе планирования и проведения инспекции.

3.7.2.2. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией о системах фармаконадзора, в том числе в целях передачи данных в национальные программы инспекций, разработанные на основе анализа рисков. Инспекторы уполномоченных органов государств-членов сообщают о несоблюдении обязательных требований, включая требования по мастер-файлу системы фармаконадзора и системе фармаконадзора.

3.8. Доступность мастер-файла системы фармаконадзора

3.8.1. Мастер-файл системы фармаконадзора поддерживают в действующем и доступном состоянии для уполномоченного лица по фармаконадзору. Он также должен быть постоянно доступен для инспекции независимо от того, было ли сделано заранее соответствующее уведомление или нет.

3.8.2. Держатель регистрационных удостоверений поддерживает и представляет по запросу уполномоченного органа государства-члена копию мастер-файла системы фармаконадзора. Держатель

регистрационного удостоверения представляет копию мастер-файла в течение 7 рабочих дней после получения соответствующего запроса. Мастер-файл системы фармаконадзора представляют в читаемом виде в электронном формате или на бумажном носителе.

3.8.3. Если один и тот же мастер-файл системы фармаконадзора используют более одного держателя регистрационного удостоверения (в случае использования общей системы фармаконадзора), соответствующий мастер-файл системы фармаконадзора должен быть доступен для каждого из них таким образом, чтобы каждый из держателей регистрационных удостоверений имел возможность представить мастер-файл в уполномоченный орган государства-члена в течение 7 рабочих дней после получения соответствующего запроса.

3.8.4. Мастер-файл системы фармаконадзора, как правило, не запрашивается в ходе проведения оценки новых заявлений на получение регистрации лекарственного препарата (то есть до регистрации лекарственного препарата), но может быть запрошен в особых случаях, в частности в случае внедрения новой системы фармаконадзора или при выявлении проблем по безопасности лекарственного препарата либо вопросов по соответствию требованиям законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза, по фармаконадзору.

4. Инспектирование системы фармаконадзора

4.1. Введение

4.1.1. В целях подтверждения выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору уполномоченные органы государств-членов обязаны проводить

инспекции по фармаконадзору держателей регистрационных удостоверений или иных организаций, привлеченных держателями регистрационных удостоверений для выполнения обязательств по фармаконадзору. Инспекции по фармаконадзору должны проводиться инспекторами, назначаемыми органами государств-членов, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и мастер-файлом системы фармаконадзора у держателя регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения обязан по требованию уполномоченного органа государства-члена представлять мастер-файл системы фармаконадзора, который будет использоваться для информирования о проведении инспекций.

4.1.2. Целями инспекций по фармаконадзору являются:

а) подтверждение наличия у держателя регистрационного удостоверения персонала, систем, а также помещения, средств и оборудования, необходимых для выполнения обязательств по фармаконадзору;

б) выявление, оценка и регистрация несоответствий, которые могут представлять опасность для здоровья населения, и информирование об этом инспектируемой стороны;

в) использование результатов инспекций в качестве основы для обязательных для держателя регистрационного удостоверения действий (при необходимости).

4.1.3. Уполномоченный орган государства-члена вправе проводить инспекции по фармаконадзору перед регистрацией лекарственных препаратов для проверки соответствия действующей системы

фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения требованиям законодательства государства-члена и настоящих Правил. Уполномоченные органы государств-членов осуществляют взаимодействие по обмену информацией в части инспекций, которые планируются, и результатов инспекций, которые уже проведены. В отношении держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии в децентрализованной процедурой регистрации или процедурой взаимного признания, уполномоченный орган референтного государства является ответственным за оценку соответствия системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения требованиям настоящих Правил на этапе регистрации лекарственного препарата, в том числе путем проведения дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения согласно критериев целесообразности проведения дорегистрационной инспекции в соответствии с пунктом 4.2.1.3 настоящих Правил.

4.1.4. Программы инспекций по фармаконадзору включают в себя плановые инспекции в соответствии с основанным на рисках подходе, а также внеплановые инспекции, осуществляемые с целью оценки предполагаемых несоответствий или потенциальных рисков, которые могут оказать влияние на выполнение функций по фармаконадзору определенного лекарственного препарата.

4.1.5. Уполномоченные органы государств-членов организуют работу по инспектированию держателей регистрационных удостоверений с обеспечением взаимодействия на этапе планирования и проведения инспекций с целью минимизации дублирования выполняемых работ и оптимизации использования имеющихся ресурсов.

4.1.6. Результаты инспекции должны быть предоставлены инспектируемому субъекту, который получает возможность высказать свои комментарии в случае выявления несоответствия требованиям законодательства государства-члена и настоящих Правил. Держатель регистрационного удостоверения обязан своевременно устранить выявленное несоответствие, разработав и внедрив план корректирующих и предупредительных мероприятий.

4.1.7. В случае выявления в результате инспекции несоблюдения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору уполномоченный орган государства-члена обязан информировать уполномоченные органы других государств-членов о выявленном нарушении. В случае необходимости уполномоченный орган государства-члена должен обеспечить, чтобы к держателю регистрационного удостоверения применялись эффективные, соразмерные и сдерживающие меры воздействия. Информация о проведении и результатах инспекций в рамках фармаконадзора, а также о последующем контроле и оценке последствий размещается государствами-членами на официальных сайтах соответствующих уполномоченных органов государств-членов в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

4.2. Структуры и процессы

4.2.1. Типы инспекций.

4.2.1.1. Инспекции системы фармаконадзора в целом и по отдельным лекарственным препаратам.

4.2.1.1.1. Инспекции в рамках системы фармаконадзора направлены на оценку и анализ имеющихся процедур, систем, персонала, помещений и оборудования, а также определения их

соответствия обязательствам по фармаконадзору, установленным законодательством государств-членов и настоящими Правилами. В ходе выполнения данного анализа могут использоваться конкретные примеры лекарственных препаратов для демонстрации и проверки работы системы фармаконадзора.

4.2.1.1.2. Инспекции, направленные на оценку выполнения функций по фармаконадзору в отношении определенного лекарственного препарата, включают в том числе оценку и анализ мероприятий и документации, связанной с указанным лекарственным препаратом. Определенные аспекты общей системы фармаконадзора, используемые при выполнении функций в отношении инспектируемого лекарственного препарата, также могут подлежать оценке в рамках инспекции по фармаконадзору, связанной с лекарственным препаратом.

4.2.1.2. Плановые и внеплановые инспекции системы фармаконадзора.

4.2.1.2.1. Плановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в соответствии с предварительно составленным планом инспекций. В целях оптимизации планирования мероприятий по контролю функционирования системы фармаконадзора рекомендуется применять подход, основанный на оценке потенциальных рисков невыполнения соответствующих обязательств. Плановые инспекции представляют собой системные инспекции, но можно выбрать один или несколько определенных лекарственных препаратов в качестве примеров для проверки функционирования системы фармаконадзора и получения практического доказательства ее эффективного функционирования и соответствия требованиям законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза. В программу стандартной инспекции можно, например,

включить оценку состояния системы по конкретным проблемам, выявленным экспертами.

4.2.1.2.2. Внеплановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в случае выявления инициирующего фактора (системной проблемы), при этом инспекция рассматривается как наиболее оптимальный способ изучения и оценки выявленной проблемы. Внеплановые инспекции направлены на оценку конкретных процессов фармаконадзора или включают в себя изучение выявленной проблемы (вопросов) и ее влияния на определенный лекарственный препарат. В определенных случаях в зависимости от выявленной инициирующей проблемы могут выполняться инспекции с полной оценкой системы фармаконадзора. Внеплановые инспекции выполняются в случае выявления одного или нескольких из следующих инициирующих факторов.

4.2.1.2.2.1. Факторы в части соотношения «польза – риск» лекарственного препарата:

изменение соотношения «польза – риск», если представляется необходимым дальнейшая оценка системы путем проведения инспекции;

задержка в выполнении, либо ненадлежащее выполнение процедуры выявления риска или информирования об изменении соотношения «польза – риск», либо невыполнение данной процедуры;

представление информации по проблемам фармаконадзора в средства массовой информации без предварительного или одновременного уведомления уполномоченных органов государств-членов;

несоблюдение требований законодательства государства-члена, международных договоров и актов, составляющих право Союза, или

обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, выявленное в ходе мониторинга деятельности по фармаконадзору уполномоченными органами государств-членов;

приостановление обращения или изъятие с рынка лекарственного препарата без предварительного уведомления уполномоченных органов государств-членов.

4.2.1.2.2.2. Факторы в части обязательств по представлению информации (срочных и периодических):

задержка либо упущения в представлении информации по безопасности в соответствии с требованиями законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза;

низкое качество (в том числе неточность, непрослеживаемость, отсутствие целостности) либо неполнота представляемой информации;

несоответствие между представляемой информацией и другими источниками информации.

4.2.1.2.2.3. Факторы в части запросов уполномоченных органов государств-членов:

отказ от представления запрашиваемой информации в сроки, указанные уполномоченными органами государств-членов;

низкое качество представляемых данных или их ненадлежащее представление по запросам от уполномоченных органов государств-членов о представлении информации.

4.2.1.2.2.4. Факторы в части выполнения установленных обязательств:

обеспокоенность (обоснованное мнение относительно отсутствия в распоряжении держателя регистрационного удостоверения организационной структуры, ресурсной базы или системы обеспечения

качества системы фармаконадзора) по поводу состояния или выполнения обязательств в рамках плана управления рисками;

задержка или невыполнение конкретных обязательств, касающихся мониторинга безопасности продукции, выявленные во время процедуры экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата;

низкое качество отчетов, представленных в ответ на запрос о выполнении установленных обязательств.

4.2.1.2.2.5. Факторы в части инспекции:

задержка во внедрении или ненадлежащее выполнение корректирующих и предупредительных действий;

получение при выполнении других инспекций на соответствие требованиям надлежащих фармацевтических практик информации о несоблюдении требований законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза, или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата;

проверка информации, полученной от других уполномоченных органов государств-членов, которые могли выявить несоответствия системы фармаконадзора.

4.2.1.2.2.6. Иные факторы:

проблемы, выявленные при рассмотрении мастер-файла системы фармаконадзора;

иная информация или поступающие жалобы (претензии), указывающие на отсутствие у держателя регистрационного удостоверения системы фармаконадзора или системы обеспечения ее качества.

4.2.1.3. Дорегистрационные инспекции.

4.2.1.3.1. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора выполняются до выдачи заявителю регистрационного удостоверения. Целью таких инспекций является изучение функционирующей или планируемой системы фармаконадзора в соответствии с представленным заявителем описанием системы. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора не являются обязательными, но могут потребоваться при определенных обстоятельствах. Принципы запроса о проведении дорегистрационной инспекции должны быть определены заранее и не должны являться причиной необоснованных инспектирований, которые могут задержать выдачу регистрационных удостоверений. При рассмотрении целесообразности и обоснованности выполнения дорегистрационных инспекций следует учитывать следующие факторы:

заявитель ранее не работал с имеющейся системой фармаконадзора на территориях государств-членов или находится на стадии создания новой системы фармаконадзора;

получена информация (например, история предшествующих инспекций либо уведомление (информация) других уполномоченных органов государств-членов о несоответствии) о том, что держатель регистрационного удостоверения имеет нарекания по выполнению требований к системе фармаконадзора. Если у держателя регистрационного удостоверения имеется история серьезных и (или) постоянных несоответствий системы фармаконадзора действующим требованиям, то дорегистрационная инспекция системы фармаконадзора может быть одним из механизмов подтверждения того, что система была соответствующим образом исправлена или усовершенствована;

при наличии проблем, касающихся безопасности определенных лекарственных препаратов, может быть признано необходимым оценить возможности со стороны держателя регистрационных удостоверений:

реализации мероприятия по минимизации рисков, связанных с конкретным лекарственным препаратом;

надлежащего выполнения особых требований по обеспечению безопасности применения лекарственных препаратов, которые могут быть установлены;

надлежащего выполнения процедур в рамках рутинного фармаконадзора лекарственного препарата, вызывающего опасения в отношении профиля безопасности.

Принятие решения по выполнению дорегистрационной инспекции включает в себя оценку рисков с комплексной оценкой вопросов, касающихся определенных лекарственных препаратов и системы.

4.2.1.3.2. В случае если в результате дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора возникает обеспокоенность по поводу способности держателя регистрационного удостоверения выполнять требования к системе фармаконадзора, установленные законодательством государства-члена и настоящими Правилами, уполномоченный орган государства-члена может принять следующие меры:

а) отказ в регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации) или иных процедурах, связанных с регистрацией;

б) выполнение повторной инспекции до выдачи регистрационного удостоверения с целью подтверждения устранения критических несоответствий и выполнения рекомендаций;

в) выдача регистрационного удостоверения с рекомендацией проведения инспекции системы фармаконадзора на раннем

пострегистрационном этапе. Ограничение периода времени при включении повторной инспекции в план проведения плановых инспекций определяется на основании оценки несоответствий и их влияния на выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору;

г) определение условий по обеспечению безопасности лекарственного препарата при выдаче регистрационного удостоверения.

4.2.1.4. Пострегистрационные инспекции.

Пострегистрационные инспекции системы фармаконадзора проводятся после выдачи удостоверения о государственной регистрации и предназначены для оценки выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательств по фармаконадзору. Пострегистрационные инспекции могут быть любого типа в соответствии с пунктами 4.2.1.1 и 4.2.1.2 настоящих Правил.

4.2.1.5. Объявленные и внезапные инспекции.

Большинство инспекций системы фармаконадзора будут объявленными, что предполагает уведомление инспектируемой стороны о необходимости обеспечения присутствия соответствующих лиц во время проведения инспекции. В ряде случаев целесообразным является проведение внезапных инспекций либо уведомление инспектируемой стороны накануне проведения инспекции (например, если предварительное объявление может поставить под угрозу цели инспекции или если инспекция проводится в сжатые сроки по безотлагательным причинам, связанным с угрозой безопасности).

4.2.1.6. Повторные инспекции.

Повторные инспекции могут проводиться на регулярной основе в рамках плана инспекций систем фармаконадзора. Необходимо оценить факторы риска с целью определения приоритетов повторных инспекций.

Повторная инспекция на раннем этапе может проводиться в случае, если выявлено значительное число несоответствий и требуется подтверждение надлежащего выполнения действий и мероприятий, направленных на устранение замечаний, и оценки постоянного выполнения обязательств и соблюдения требований к системе фармаконадзора, в том числе оценки изменений в системе фармаконадзора. Повторная инспекция на раннем этапе также целесообразна вскоре после проведения предыдущей инспекции в случае наличия информации о невыполнении инспектируемой стороной надлежащих корректирующих и предупредительных мероприятий по предписанию более ранней инспекции.

4.2.1.7. Дистанционные инспекции.

Дистанционные инспекции системы фармаконадзора проводятся инспекторами без выезда к держателю регистрационного удостоверения либо организации, которой делегировано выполнение функций по фармаконадзору. Указанные инспекции могут проводиться с использованием таких средств связи, как информационно-телекоммуникационная сеть «Интернет» или телефонная связь. Подобный тип инспекций может также использоваться в случае возникновения логистических трудностей (например, в случае пандемии или транспортных ограничений) при проведении инспекции на месте в случае исключительных обстоятельств и при наличии возможности организовать интервью соответствующего персонала и оценку документации, включая базы данных по безопасности, первичную документацию и мастер-файл системы фармаконадзора посредством дистанционного доступа. Решение о проведении дистанционной инспекции по усмотрению инспекторов подлежит согласованию с уполномоченным органом государства-члена, выдающим поручение на

проведение инспекции. Логистические аспекты дистанционной инспекции следует согласовывать с держателем регистрационного удостоверения. В случае если в ходе проведения дистанционной инспекции выявляются вопросы, требующие выполнения оценки системы фармаконадзора непосредственно на месте, принимается решение о проведении инспекции с выездом на место инспектирования.

4.2.2. Планирование инспекций.

4.2.2.1. Планирование инспекций систем фармаконадзора должно основываться на системном подходе, ориентированном на оценку рисков, с целью оптимального использования ресурсов в рамках осуществляемой деятельности по контролю и обеспечению высокого уровня защиты здоровья населения. Подход к планированию инспекций, основанный на рисках, позволяет определить частоту, направленность и объем инспектирования.

4.2.2.2. Планы инспекций систем фармаконадзора составляются уполномоченными органами государств-членов с учетом следующих факторов:

а) факторы, связанные с инспекцией:

история выявления несоответствий по результатам предыдущих инспекций фармаконадзора или других типов инспекций (в соответствии с надлежащими фармацевтическими практиками);

дата повторной инспекции, рекомендованная инспекторами или экспертами в результате предыдущей инспекции;

б) факторы, связанные с лекарственными препаратами:

регистрация лекарственного препарата, для которого назначены дополнительные мероприятия по фармаконадзору или дополнительные мероприятия, направленные на минимизацию рисков;

регистрация лекарственного препарата, для которого назначено проведение пострегистрационных исследований по безопасности или назначен дополнительный мониторинг;

регистрация и поставка лекарственного препарата с большим объемом продаж, то есть с потенциально значимым воздействием на большую популяцию пациентов;

регистрация лекарственного препарата, не имеющего альтернативы на рынке государства-члена;

в) факторы, связанные с держателем регистрационного удостоверения:

держатель регистрационного удостоверения, который никогда не подвергался инспекции системы фармаконадзора;

держатель регистрационного удостоверения, имеющий в обращении значительное число лекарственных препаратов на рынках государств-членов;

держатель регистрационного удостоверения, ранее не имевший удостоверений о государственной регистрации на территориях государств-членов;

негативная информация в отношении выполнения обязательных требований и (или) в связи с возникновением проблем по безопасности лекарственных препаратов, полученная со стороны уполномоченных органов государств-членов и иных государств, осуществляющих фармаконадзор, а также уполномоченных органов в других областях регулирования обращения лекарственных препаратов (то есть соответствующих надлежащих фармацевтических практиках);

такие изменения в организационной структуре держателя регистрационного удостоверения, как слияния и поглощения;

г) факторы, связанные с системой фармаконадзора:

держатель регистрационного удостоверения, имеющий субподрядную организацию по осуществлению деятельности по фармаконадзору (в части функций уполномоченного лица по фармаконадзору, представления данных по безопасности и т. д.) и (или) несколько организаций, привлеченных для осуществления деятельности по фармаконадзору;

замена уполномоченного лица по фармаконадзору с момента последней инспекции;

изменения в базе (базах) данных по безопасности лекарственных препаратов, которые могут включать в себя изменение самой базы данных или взаимосвязанных баз данных, статус валидации базы данных, а также информации о переданных или перенесенных данных;

изменения в договорных отношениях с поставщиками услуг по фармаконадзору или мест выполнения функций по фармаконадзору;

делегирование или передача управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается размещение плана инспектирования держателей регистрационных удостоверений на официальном веб-портале уполномоченных органов государств-членов на предстоящий календарный год в срок не менее 45 календарных дней до наступления периода выполнения плана инспектирования.

4.2.2.3. Уполномоченные органы государств-членов вправе запрашивать требуемую информацию у держателей регистрационных удостоверений в целях планирования инспекций на основании подхода по оценке рисков, в случае если на момент планирования она не является доступной.

4.2.3. Инспектируемые объекты.

Любая сторона, осуществляющая мероприятия по фармаконадзору полностью или частично от имени держателя регистрационного удостоверения либо совместно с ним, может подвергаться инспекции на подтверждение способности надлежащего выполнения держателем регистрационного удостоверения обязательств и соблюдения обязательных требований по фармаконадзору. Объекты для инспектирования могут быть расположены на территориях государств-членов либо за их пределами. Инспекции объектов за пределами Союза могут проводиться, если главный центр фармаконадзора, базы данных и (или) выполняемая деятельность по фармаконадзору находятся за пределами Союза. Тип и количество инспектируемых объектов должны выбираться соответствующим образом, чтобы гарантировать достижение ключевых целей инспекции.

4.2.4. Объем инспекции.

Объем инспекции зависит от целей инспекции, охвата предыдущими инспекциями уполномоченными органами государств-членов, а также от типа инспекции. При планировании объема инспекции необходимо учитывать:

а) информацию, представленную в мастер-файле системы фармаконадзора;

б) информацию о функционировании системы фармаконадзора, например, данные о соответствии системы, имеющиеся у уполномоченного органа государства-члена;

в) конкретные факторы инициирования инспекции в соответствии с пунктом 4.2.1.2 настоящих Правил.

4.2.4.1. Стандартные инспекции фармаконадзора.

В процессе проведения стандартных инспекций системы фармаконадзора проверяется соблюдение требований законодательства

государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза, по фармаконадзору. Если это применимо, инспектирование должно включать оценку следующих элементов системы:

а) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях на лекарственный препарат:

сбор и обмен сообщениями, полученными из всех источников, от объектов и организаций в рамках системы фармаконадзора, в том числе от тех организаций, которые на контрактной основе выполняют обязательства по фармаконадзору для держателя регистрационного удостоверения, а также от иных подразделений организации, не относящихся к системе фармаконадзора;

оценка сообщений, в том числе механизмы получения и процедура регистрации оценки лиц, представивших сообщения, используемая терминология, оценка серьезности, предвиденности и причинно-следственной связи;

регистрация результатов последующего сбора данных и исходов (например, исход в случаях воздействия лекарственного препарата на плод в период беременности и медицинское подтверждение сообщений, полученных со стороны пациентов);

выполнение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, по представлению различных типов индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственный препарат в соответствующие уполномоченные органы государств-членов;

ведение документации и архивирование индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственный препарат;

б) периодические обновляемые отчеты по безопасности (если применимо):

полнота и достоверность включенных данных, обоснованность решений, относящихся к данным, которые не включены;

правильность представления и оценки информации по безопасности, определения изменений профиля безопасности, представление соответствующих анализов и мер;

оформление и представление информации в периодическом обновляемом отчете по безопасности в соответствии с установленными требованиями;

своевременность представления;

в) непрерывная оценка профиля безопасности:

использование всех источников информации для обнаружения сигнала;

правильное применение методологии анализа информации;

соответствие процедур расследования и последующих действий (например, внедрение рекомендаций после анализа данных);

реализация плана управления рисками или других обязательств;

своевременное выявление и представление полных и точных данных уполномоченным органам государств-членов, в частности в ответ на конкретные запросы данных;

включение утвержденных изменений в используемые информационные сообщения, касающиеся безопасности, и в информацию о лекарственном препарате, в том числе внутреннее информирование и обращения к работникам системы здравоохранения и пациентов;

г) интервенционные (при необходимости) и неинтервенционные клинические исследования:

представление сообщений о подозреваемых серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в соответствии с требованиями настоящих Правил, Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 и законодательства государств-членов;

получение, регистрация и оценка случаев нежелательных реакций, выявленных в ходе интервенционных и неинтервенционных клинических исследований;

представление результатов исследования и соответствующей информации по безопасности лекарственных препаратов в форме отчетов согласно требованиям настоящих Правил, Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и законодательства государств-членов;

соответствующий выбор справочной информации по безопасности, поддержание актуального уровня информации в брошюрах исследователя или информации по безопасности для пациента;

включение данных исследования в текущую оценку профиля безопасности лекарственного препарата;

д) процедуры системы фармаконадзора:

роли и обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору, например, доступ к системе качества фармаконадзора, мастер-файлу системы фармаконадзора, показателям эффективности и индикаторам системы фармаконадзора, отчетам по аудитам и инспекциям, имеющим отношение к системе фармаконадзора, а также их способность принимать меры по улучшению соответствия системы фармаконадзора

требованиям законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза;

роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения в отношении системы фармаконадзора;

точность, полнота и поддержание актуального уровня информации в мастер-файле системы фармаконадзора;

качество и соответствие уровня подготовки, квалификации и опыта персонала;

охват и соответствие системы качества в отношении системы фармаконадзора, в том числе выполнение процессов контроля качества и обеспечения качества;

пригодность используемых компьютеризированных систем для выполнения конкретных функций;

соглашения со всеми участвующими сторонами, соответствующим образом отражающие обязанности и мероприятия по выполнению фармаконадзора, а также надлежащее их выполнение.

Инспекция может включать в себя оценку выполнения условий регистрации и соответствия осуществляемых мер минимизации рисков установленным требованиям.

4.2.4.2. Внеплановые инспекции.

Объем внеплановой инспекции зависит от причин ее назначения. В число оцениваемых аспектов системы могут войти указанные в пункте 4.2.4.1 настоящих Правил, а также следующие аспекты:

а) вовлечение и информированность уполномоченного лица по фармаконадзору по вопросам, связанным с конкретным лекарственным препаратом;

б) углубленное изучение процессов, процедур принятия решений, выполнения информирования и реализации мер, связанных с

конкретным фактором инициирования инспекции и (или) лекарственным препаратом.

4.2.4.3. Повторные инспекции.

4.2.4.3.1. Определяя объемы работ по проведению повторной инспекции, нужно учитывать следующие аспекты:

а) анализ состояния системы и (или) плана корректирующих и предупредительных мероприятий, разработанного по результатам предыдущей инспекции фармаконадзора;

б) анализ значительных изменений, которые внесены в систему фармаконадзора со времени последней инспекции фармаконадзора (например, изменение базы данных фармаконадзора, слияние или поглощение компании, значительные изменения в договорных видах деятельности, замена уполномоченного лица по фармаконадзору);

в) анализ процессов и (или) вопросов в отношении конкретного лекарственного препарата, выявленных в результате оценки информации, представленной держателем регистрационного удостоверения, или не включенных в объем инспектирования предыдущей инспекцией.

4.2.4.3.2. Объем повторной инспекции определяется результатами предшествующих инспекций и может быть расширен с учетом ряда факторов (например, времени от даты проведения предшествующей инспекции, объема предшествующей инспекции, если это применимо).

4.2.5. Процесс инспекции.

4.2.5.1. Инспекции фармаконадзора необходимо планировать, координировать, проводить, представлять отчеты о них, контролировать выполнение замечаний и документировать в соответствии с процедурами инспекций, выполняемых на территориях государств-членов. Совершенствованию и гармонизации проведения инспекций

будут способствовать согласованные процессы и процедуры, совместные проверки, обмен опытом и обучение инспекторатов уполномоченных органов государств-членов.

4.2.5.2. Процедуры по инспекциям фармаконадзора систем фармаконадзора должны включать в себя следующие процессы:

а) обмен информацией;

б) планирование инспекций;

в) дорегистрационные инспекции;

г) координация инспекций систем фармаконадзора в государствах-членах;

д) координация инспекций, проводимых в государствах, не являющихся членами Союза (в том числе инспекций подрядчиков);

е) подготовка инспекций систем фармаконадзора;

ж) проведение инспекций систем фармаконадзора;

з) отчетность по инспекциям систем фармаконадзора и последующий контроль;

и) информирование и приоритетность инспекций фармаконадзора и полученных результатов;

к) ведение учета и архивирования документов, полученных в результате инспекций систем фармаконадзора;

л) внезапные инспекции;

м) санкции и регуляторные или принудительные меры в случае серьезного несоблюдения требований законодательства государств-членов и настоящих Правил;

н) рекомендации по подготовке инспекторов, выполняющих инспекции систем фармаконадзора, и обмену опытом работы.

4.2.5.3. При необходимости возможна разработка новых процедур.

4.2.6. Контроль выполнения замечаний инспекции.

В случае выявления в ходе выполнения инспекции несоблюдения обязательств по фармаконадзору требуется установление последующего контроля до полного выполнения плана корректирующих и предупредительных действий. Следует учитывать следующие методы контроля:

а) анализ плана корректирующих и предупредительных мер ~~действий~~ держателя регистрационных удостоверений;

б) анализ периодических отчетов о ходе выполнения работ по плану корректирующих и предупредительных мер (в случае необходимости);

в) повторная инспекция для оценки надлежащего выполнения плана корректирующих и предупредительных действий;

г) запрос о представлении ранее не представленных данных, изменений (например, в информацию о лекарственном препарате), анализа влияния (например, результат анализа ранее не включенных в анализ данных при выполнении процедуры выявления сигнала);

д) запрос о выполнении надлежащего информирования, включая внесение изменений в информацию, представляемую в рамках маркетинговой деятельности, и (или) рекламную информацию;

е) запрос о встрече с держателем регистрационного удостоверения с целью обсуждения выявленных недостатков (несоответствий) и их влияния на план корректирующих и предупредительных мер;

ж) передача результатов инспекции другим уполномоченным органам государств-членов;

з) другие действия, связанные с лекарственным препаратом, в зависимости от влияния недостатков (несоответствий) и результатов последующих действий (сюда могут входить отзывы или действия,

связанные с выдачей регистрационных удостоверений или разрешений на проведение клинических испытаний).

4.2.7. Действия и санкции уполномоченных органов государств-членов.

4.2.7.1. Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают контроль выполнения держателями регистрационных удостоверений обязанностей по фармаконадзору в соответствии с законодательством государств-членов и настоящими Правилами. В случае обнаружения несоблюдения требований или невыполнения обязательств по фармаконадзору действия, которые нужно предпринять, должны определяться по каждому конкретному случаю отдельно. Какие действия предпринять, должно зависеть от потенциального негативного влияния несоответствий (несоблюдений) на здоровье населения, но любой случай несоответствий (несоблюдений) может учитываться при применении принудительных мер. При необходимости уполномоченный орган государства-члена должен обеспечить, чтобы к держателю регистрационного удостоверения применялись эффективные, соразмерные и сдерживающие меры воздействия.

4.2.7.2. В соответствии с настоящими Правилами и при необходимости с правилами, установленными законодательством государств-членов, в случае несоблюдения обязательств по фармаконадзору возможны следующие варианты регулирования:

а) обучение и содействие: уполномоченные органы государств-членов вправе общаться с представителями держателей регистрационных удостоверений (например, на собрании), чтобы обобщить выявленные несоответствия, разъяснить установленные требования и ожидания уполномоченного органа государства-члена,

а также рассмотреть корректирующие и предупредительные действия, предлагаемые держателем регистрационных удостоверений;

б) представление информации другим уполномоченным органам государств-членов в рамках договоренностей по обеспечению конфиденциальности;

в) инспектирование держателей регистрационных удостоверений, которые не соблюдают обязательства или не выполняют требования, может проводиться с целью определения степени несоблюдения (невыполнения) законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, и в последующем с целью подтверждения их соблюдения (выполнения);

г) письмо-предупреждение, заявление о несоблюдении (невыполнении) или уведомление о нарушении, выдаваемые уполномоченным органом государства-члена с указанием нормативного правового акта, который был нарушен, с целью напоминания держателям регистрационных удостоверений об их обязательствах по фармаконадзору или мерах, которые они должны принять, а также о сроках, установленных для устранения несоответствий или нарушений;

д) рассмотрение уполномоченными органами государств-членов вопроса об опубликовании списка держателей регистрационных удостоверений, которые серьезно или постоянно нарушают требования законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза;

е) действия в отношении регистрационного удостоверения или заявления на регистрацию лекарственного препарата, например:

экстренное введение ограничений, связанных с профилем безопасности лекарственного препарата;

приостановка или аннулирование регистрационного удостоверения лекарственного препарата;

приостановка рассмотрения новых заявлений на получение удостоверений о государственной регистрации до реализации корректирующих и предупредительных действий;

назначение дорегистрационных инспекций системы фармаконадзора;

ж) отзыв лекарственного препарата с рынка (например, в случае если в информацию о лекарственном препарате не включены важные предупреждения по безопасности);

з) действия, связанные с маркетинговой или рекламной информацией;

и) внесение поправок в протоколы или приостановка клинических исследований в случае выявлении изменений профиля безопасности конкретного лекарственного препарата;

к) административные штрафы в соответствии с законодательством государств-членов.

4.2.8. Квалификация и обучение инспекторов.

Инспекторы, которые участвуют в проведении инспекций систем фармаконадзора, должны быть специалистами уполномоченных органов государств-членов или лицами, назначенными в соответствии с требованиями законодательства государства-члена, а также должны соблюдать положения руководства по качеству инспектората уполномоченного органа государства-члена. Рекомендуется, чтобы назначение инспекторов основывалось на их опыте и минимальных требованиях, определенных уполномоченным органом государства-члена. Инспекторы должны пройти обучение в том объеме, который необходим для обеспечения их компетентности в тех областях, которые

необходимы для подготовки и проведения инспекций, а также подготовки отчета о проведенных инспекциях. Они должны также пройти обучение процессам и требованиям фармаконадзора таким образом, чтобы быть способными оценить различные аспекты системы фармаконадзора в случае отсутствия соответствующего опыта.

4.2.9. Управление качеством процесса инспекции фармаконадзора.

Качество процесса инспекции системы фармаконадзора регулируется уполномоченными органами государства-члена, входит в число вопросов, на которые распространяется система качества системы фармаконадзора уполномоченного органа государства-члена, и подлежит аудиту. Уполномоченные органы государств-членов формируют гармонизированные процедуры по процессу инспектирования с целью обеспечения качества, согласованности и взаимного признания результатов инспектирования систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений.

4.3. Сотрудничество в рамках Союза

4.3.1. Коллективное использование информации.

Уполномоченные органы государств-членов обязаны сотрудничать, чтобы облегчить обмен информацией по инспекциям системы фармаконадзора, в частности:

а) информацией об инспекциях, которые запланированы и проведены, с целью устранения ненужных повторов и дублирования работ в Союзе, а также для оптимизации использования инспекционных ресурсов;

б) информацией об объеме инспекции с тем, чтобы планировать будущие инспекции;

в) информацией о результатах инспекции, в частности в том случае, когда результатом является выявление факта невыполнения держателем регистрационных удостоверений требований законодательства государств-членов и настоящих Правил. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией о критических и существенных выявленных недостатках, а также кратким изложением корректирующих и предупредительных действий и их дальнейшим контролем.

4.4. Роль уполномоченных органов государств-членов

Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают создание юридической и организационной базы для выполнения функций по инспектированию систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений, включая определение прав инспекторов в отношении инспектирования мест осуществления деятельности по фармаконадзору и оценке данных по фармаконадзору.

Государствами-членами должны быть выделены достаточные ресурсы и определены квалифицированные инспектора с целью обеспечения эффективного выполнения процедуры оценки выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору в соответствии с требованиями государств-членов и настоящих Правил. В случае необходимости к проведению инспекций могут привлекаться эксперты в более узких областях деятельности по фармаконадзору. Уполномоченные органы государств-членов могут при необходимости направлять запрос о содействии в проведении инспектирования в другой уполномоченный орган государств-члена с обеспечением соответствующего доступа к месту проведения инспекции и оцениваемым данным системы фармаконадзора.

Уполномоченными органами государств-членов должно быть обеспечено планирование и проведение инспекций систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений в соответствии с пунктом 4.2 настоящих Правил.

При разработке плана инспекций уполномоченный орган государства-члена запрашивает иные уполномоченные органы государств-членов относительно инспекционного статуса и планов по инспектированию держателей регистрационных удостоверений, которые предполагаются для включения в план инспектирования, и обеспечивает планирование с учетом планов по инспектированию иных уполномоченных органов государств-членов с целью минимизации необоснованного дублирования выполняемых работ и оптимизации использования имеющихся ресурсов.

В случае, если уполномоченным органом государства-члена планируется проведение инспекции держателя регистрационного удостоверения, который проходил инспектирование со стороны другого уполномоченного органа государства-члена, должен быть обеспечен обмен информации в части объема и результатов выполненной инспекции с целью учета имеющихся данных при планировании, определении объема и времени проведения инспекции.

Рекомендуется формирование единого информационного ресурса, включающего результаты инспектирования систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений, с обеспечением доступа уполномоченных органов государств-членов.

4.5. Роль держателей регистрационных удостоверений

Держатели регистрационных удостоверений, имеющие зарегистрированные на территориях государств-членов лекарственные

препараты, подлежат инспекциям системы фармаконадзора. Держатели регистрационных удостоверений обязаны:

а) всегда быть готовыми к инспекции, поскольку инспекции могут быть внезапными;

б) вести и представлять по требованию инспекторов не позднее 7 рабочих дней после получения соответствующего запроса мастер-файл системы фармаконадзора;

в) гарантировать получение согласия до начала инспекции на проведение инспекции от объектов, выбранных для инспекции, к которым могут относиться организации, выполняющие функции по фармаконадзору по соглашению с держателем регистрационных удостоверений;

г) представить инспекторам любую информацию и (или) документацию, которая необходима для подготовки к инспекции, в установленные сроки или во время проведения инспекции;

д) гарантировать, что соответствующий персонал, участвующий в деятельности по фармаконадзору или взаимосвязанной деятельности, будет присутствовать во время инспекции и давать разъяснения по возникающим вопросам;

е) гарантировать надлежащее и своевременное выполнение планов корректирующих и предупредительных мероприятий для устранения выявленных во время инспекции недостатков (несоответствий) с установлением приоритетов по критическим и существенным недостаткам (несоответствиям).

4.6. Инспекционные сборы

Сборы за проведение инспекций взимаются в соответствии с законодательством государств-членов.

5. Аудит системы фармаконадзора

5.1. Структуры и процессы

5.1.1. Аудит системы фармаконадзора и его цели.

5.1.1.1. Целью проведения аудита системы фармаконадзора является подтверждение соответствия и эффективности внедрения и функционирования системы фармаконадзора путем анализа и оценки объективных фактов, включая систему качества системы фармаконадзора.

5.1.1.2. Аудит представляет собой систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев аудита, способствующих улучшению процессов управления рисками, контроля и управления процессами. Аудиторские факты состоят из записей, документальных подтверждений или иной информации, которая имеет отношение к критериям аудита и поддается проверке. Критерии аудита отражают стандарты выполнения и контроля деятельности, по отношению к которым выполняется оценка проверяемой стороны и ее деятельности. Применительно к системе фармаконадзора критерии аудита должны отражать требования, предъявляемые к системе фармаконадзора, в том числе к системе качества выполняемых процедур по фармаконадзору, которые определяются требованиями законодательства государств-членов и настоящих Правил.

5.1.2. Основанный на риске подход к аудитам системы фармаконадзора.

Основанным на риске подходом является подход, при котором используются методы определения области риска. Под риском понимается вероятность наступления события, которое окажет влияние на достижение поставленных целей, с учетом серьезности его последствий и (или) вероятности не обнаружения другими методами. Основанный на риске подход к аудитам ориентирован на области самого высокого риска для системы фармаконадзора организации, в том числе для системы качества системы фармаконадзора. Первостепенное значение имеет риск причинения вреда здоровью населения. Риск оценивается на следующих этапах:

планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход), которая должна утверждаться высшим руководством;

планирование аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита, установление целей аудита, а также области распространения аудита;

планирование аудита на оперативном уровне, результатом которого является план аудита для отдельных аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использование методов выборочного исследования и тестирования, основанных на риске, отчетность по результатам аудитов в соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Оценка риска должна документально подтверждаться для стратегического, тактического и оперативного планирования аудиторской деятельности системы фармаконадзора в организации.

5.1.2.1. Планирование аудита на стратегическом уровне.

5.1.2.1.1. Стратегия аудита представляет собой определение на высшем уровне планирования аудиторских мероприятий, проведение

которых запланировано на срок более 1 года (как правило, на срок 2 – 5 лет). Стратегия аудита включает в себя перечень аудиторских проверок, выполнение которых может быть достаточным. Стратегия аудита используется для определения области, намеченной для проведения аудита, темы аудита, а также методов и допущений (включая, например, оценку риска), на которых основана программа аудита.

5.1.2.1.2. Стратегия аудита должна охватывать организацию управления процессом, управление рисками и средства внутреннего контроля всех составляющих системы фармаконадзора, включая следующие:

а) все процессы и задачи системы фармаконадзора;

б) система качества деятельности в системе фармаконадзора;

в) взаимодействие и связующие звенья с другими подразделениями (при необходимости);

г) мероприятия по фармаконадзору, проводимые подчиненными организациями или делегированные другой организации (например, региональным центрам, представляющим информацию, филиалам держателя регистрационного удостоверения, таким третьим лицам, как подрядные организации и другие держатели регистрационных удостоверений).

5.1.2.1.3. Факторы риска, которые следует учитывать при выполнении процедуры оценки риска, включают в себя в том числе следующие факторы:

а) изменения в законодательстве государств-членов по фармаконадзору или настоящих Правилах;

б) крупная реорганизация или другие преобразования системы фармаконадзора, слияния, приобретения;

в) изменение ключевых управленческих функций;

г) риск нехватки надлежащим образом подготовленных и опытных сотрудников фармаконадзора (например, ввиду значительной текучести персонала, недостатков в процессах обучения, увеличения объемов работ);

д) существенные изменения в системе фармаконадзора с момента предыдущего аудита (например, введение новой базы данных по деятельности по фармаконадзору или значительное обновление существующей базы данных, изменения процессов и видов деятельности с учетом новых требований законодательства государств-членов);

е) первый лекарственный препарат на рынке (для держателей регистрационных удостоверений);

ж) лекарственный препарат на рынке с введенными дополнительными мерами минимизации рисков или другими условиями обращения, связанными с профилем безопасности лекарственных препаратов (например, назначение дополнительного мониторинга);

з) степень критичности процесса, в частности:

для уполномоченных органов государств-членов – насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора государств-членов и общей цели системы здравоохранения;

для держателей регистрационных удостоверений – насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора. При принятии решения о проведении аудита какого-либо филиала или третьего лица держатель регистрационного удостоверения должен учитывать характер и критичность мероприятий по фармаконадзору, которые проводятся

в настоящее время филиалом или третьей стороной от имени держателя регистрационного удостоверения, помимо учета других факторов, включенных в настоящей перечень;

и) результаты предыдущих аудитов (проводились ли когда-либо аудиты этой области или процесса, результаты предыдущего аудита); в случае наличия результатов предшествующих аудитов они принимаются во внимание при определении времени и области последующих аудитов;

к) выявленные процедурные недостатки (несоответствия), касающиеся конкретных областей деятельности или процессов;

л) иная информация в отношении выполнения обязательств в соответствии с требованиями законодательства по фармаконадзору:

для уполномоченных органов государств-членов – информация по соответствию требованиям согласно оценке или аудиту, выполненному внешними организациями;

для держателей регистрационных удостоверений – информация по соответствию требованиям согласно инспекционным отчетам, оценке или аудитам, выполненным внешними организациями, жалобам или нареканиям в части обязательств по фармаконадзору;

м) другие организационные изменения, которые могут негативно отразиться на области деятельности или процессе (например, если происходит изменение такой вспомогательной функции, как информационно-технологическая поддержка).

5.1.2.2. Планирование аудита на тактическом уровне.

5.1.2.2.1. Программа аудита представляет собой перечень аудитов, состоящий из одного или нескольких аудитов, запланированных на конкретный срок, обычно на 1 год. Подготовка программы аудитов должна осуществляться в соответствии с долгосрочной стратегией

аудита. Программа аудита должна быть одобрена высшим руководством с общей ответственностью за оперативную и управленческую структуру.

5.1.2.2.2. Программа аудита основывается на надлежащей оценке рисков и должна быть ориентирована на оценку следующих аспектов:

а) система качества системы фармаконадзора;

б) критические процессы в системе фармаконадзора;

в) ключевые системы контроля, опирающиеся на мероприятия фармаконадзора;

г) области высокого риска после внедрения процедур контроля и мер минимизации риска.

5.1.2.2.3. Основанная на риске программа аудита должна также учитывать результаты предыдущих аудитов в части недостаточного охвата областей деятельности, направлений высокого риска, а также непосредственного указания руководства и (или) лиц, которые несут ответственность за систему фармаконадзора.

5.1.2.2.4. Документация программы аудита должна включать в себя краткое описание плана каждого аудита, который будет проведен, в том числе объем аудита и цели. Обоснование сроков, периодичности и объема отдельных аудитов, которые являются частью программы аудитов, должны основываться на документально оформленной оценке рисков. Основанные на оценке риска аудиты системы фармаконадзора должны выполняться регулярно в соответствии с требованиями законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза. Внесение обоснованных изменений в программу аудита должно быть надлежащим образом документировано.

5.1.2.3. Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне.

5.1.2.3.1. Планирование и сбор данных на местах.

Организация должна внедрить процедуры, принятые в виде документов в письменной форме, с учетом планирования и проведения отдельных аудитов. Сроки реализации всех мер, необходимых для выполнения отдельного аудита, должны быть установлены в соответствующих процедурах, связанных с проведением аудита. Организация должна обеспечить проведение аудитов в соответствии с этими процедурами согласно настоящему разделу.

Отдельные аудиты системы фармаконадзора должны проводиться в соответствии с утвержденной программой аудита, основанной на рисках в соответствии с пунктом 5.1.2.2 настоящих Правил. При планировании отдельных аудитов аудитор определяет и оценивает риски, сопряженные с рассматриваемой областью, применяя самые подходящие методы выборочных исследований и тестирования. Метод выполнения аудита надлежащим образом документируется в плане проведения аудита.

5.1.2.3.2. Отчетность.

Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываются руководству. Процесс аудита должен включать в себя механизмы передачи выводов аудита объекту аудита, получения обратной связи и представления аудиторской отчетности руководству и заинтересованным сторонам, в том числе лицам, ответственным за систему фармаконадзора, в соответствии с требованиями законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, и рекомендациями по аудиту системы фармаконадзора. Результаты аудита должны представляться в соответствии с относительным уровнем риска и классифицироваться с целью указания их критичности по отношению к

рискам, влияющим на систему фармаконадзора, процессы и компоненты процессов. Система классификации должна быть определена в описании системы качества фармаконадзора и должна учитывать следующие пороговые значения, которые следует использовать в дальнейшей отчетности:

критическим является принципиальный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, который негативно влияет на всю систему фармаконадзора и (или) права, безопасность и благополучие пациентов, и (или) представляет собой потенциальную угрозу здоровью населения и (или) серьезное нарушение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза;

существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, или принципиальный недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора, что отрицательно сказывается на всем процессе и (или) потенциально может сказаться на правах, безопасности и благополучии пациентов, и (или) может представлять потенциальную опасность для здоровья населения и (или) представляет собой нарушение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, которое, однако, не считается серьезным.

несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, которые, как ожидается, не могут

отрицательно сказаться на всей системе фармаконадзора или процессе, и (или) правах, безопасности и благополучии пациентов.

По вопросам, которые необходимо решать в срочном порядке, необходимо незамедлительно информировать руководство объекта аудита и высшее руководство.

5.1.2.4. Действия, основанные на результатах аудита и последующего контроля аудитов.

5.1.2.4.1. Незамедлительные действия, оперативные действия, действия в разумные сроки, а также вопросы, по которым необходимо срочное принятие решения либо срочное информирование, указанные в настоящем разделе, предназначены для выполнения в сроки, которые являются надлежащими, уместными и соответствующими относительному риску для системы фармаконадзора. Необходимо установить приоритеты корректирующих и предупредительных действий для устранения выявленных критических и существенных недостатков (несоответствий). Точные сроки действий, связанных с выявленным критическим недостатком (несоответствием), могут варьироваться в зависимости от характера выводов и запланированного действия.

5.1.2.4.2. Руководство организации обеспечивает наличие в организации механизма, позволяющего надлежащим образом решать вопросы, связанные с результатами аудита системы фармаконадзора. Комплекс мероприятий должен включать в себя анализ изначальной причины выявленного недостатка, влияния выявленных результатов аудита, а также подготовку плана корректирующих и предупредительных мероприятий.

5.1.2.4.3. Высшее руководство и лица, наделенные руководящими полномочиями, должны обеспечить принятие всех необходимых

эффективных мер по устранению недостатков, выявленных в процессе аудита. Выполнение согласованных действий должно систематически контролироваться. Информация о ходе реализации корректировочных и предупредительных мероприятий должна периодически доводиться до сведения высшего руководства сообразно запланированным действиям. Факты, подтверждающие завершение комплекса корректировочных и предупредительных мероприятий, должны надлежащим образом документироваться. Программа аудита должна предусматривать потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, которые выполняются по мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий.

5.1.3. Система качества и документирования.

5.1.3.1. Компетентность аудиторов и управления качеством аудиторской деятельности.

5.1.3.1.1. Независимость и объективность аудита и работы аудиторов.

В организации должно быть предусмотрено выполнение конкретных обязанностей в части деятельности по аудиту в области фармаконадзора. Деятельность по выполнению аудитов системы фармаконадзора должна быть независимой. Руководство организации должно обеспечить и документировать независимость и объективность аудиторов.

Аудиторы должны быть свободны от вмешательства в определение объема аудита, проведение аудита системы фармаконадзора и информирование о результатах аудита. Основная отчетность должна направляться высшему руководству, которое несет полную ответственностью за исполнительскую и управленческую структуру, что позволяет аудитору выполнять свои обязанности и представлять

независимое и объективное аудиторское заключение. Аудиторы могут консультироваться с экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, а также с лицом, уполномоченным по фармаконадзору, при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выполняемых работ. В целях обеспечения объективности аудитор при оценке аудиторских фактов не должен принимать точку зрения привлекаемых экспертов в качестве приоритетной.

5.1.3.1.2. Квалификация, профессионализм, опыт и непрерывное повышение квалификации аудиторов.

Аудиторы должны обладать требуемой квалификацией и поддерживать ее в части знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармаконадзора, а также для участия в них. Аудиторы должны обладать навыками, умениями и знаниями в части:

а) принципов, процедур и методов аудита;

б) существующих нормативных правовых актов, руководств и других требований, относящихся к системе фармаконадзора;

в) мероприятий, процессов и процедур фармаконадзора;

г) систем управления;

д) организационных систем.

5.1.3.1.3. Оценка качества аудиторской деятельности.

Оценка качества аудиторской деятельности может осуществляться посредством текущей и периодической оценки всей аудиторской деятельности, отзывов объекта аудита и самооценки аудиторской деятельности (например, контроль качества аудиторской деятельности, соблюдение кодекса поведения, программ аудита и аудиторских процедур).

5.1.3.2. Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг.

Основная ответственность за функционирование и эффективность системы фармаконадзора лежит на организации. В случае если организация принимает решение прибегнуть к внешнему поставщику аудиторских услуг для выполнения требований по аудиту системы фармаконадзора на основе соответствующих требований настоящих Правил, следует соблюсти следующие требования:

а) требования и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и отдельных аудиторских заданий должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

б) объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

в) организация должна получить документальное подтверждение независимости и объективности внешних поставщиков аудиторских услуг;

г) внешний поставщик аудиторских услуг должен также соблюдать соответствующие требования, предусмотренные настоящими Правилами.

5.1.3.3. Хранение отчетов об аудитах.

Отчеты об аудитах и сведения, подтверждающие завершение действий по результатам аудита, должны храниться в соответствии с требованиями, указанными в разделе 2 настоящих Правил.

5.2. Требования к проведению аудита

5.2.l. Держатели регистрационных удостоверений.

5.2.l.1. Требования к проведению аудита.

Держатели регистрационных удостоверений обязаны регулярно проводить основанные на риске аудиторские проверки своей системы фармаконадзора, включая аудит системы качества системы фармаконадзора, с целью обеспечения соответствия действующей системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения аудитов и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.1.1.1. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах.

Обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору в отношении деятельности по аудиту определены в разделе 2 настоящих Правил. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах, должно получать отчеты о результатах аудита системы фармаконадзора, а также представлять информацию аудиторам, имеющим отношение к оценке рисков, включая сведения о состоянии выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах, должно получать информацию о результатах любого аудита, имеющего отношение к системе фармаконадзора в государствах-членах, вне зависимости от места его проведения.

5.2.l.2. Уполномоченные органы государств-членов.

5.2.l.2.1. Требования к проведению аудита.

Уполномоченный орган государства-члена должен регулярно проводить независимые проверки задач системы фармаконадзора государств-членов, регулярный аудит своей системы фармаконадзора и основанные на рисках аудиты системы качества с целью обеспечения соответствия системы качества предъявляемым требованиям. Даты

проведения и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.1.2.2. Принятая методология.

В целях обеспечения согласованного и гармонизированного планирования и реализации аудитов и подготовки их отчетности аудиты, проводимые в уполномоченных органах государств-членов, должны основываться на принятой терминологии и методологии.

5.2.2. Требования к аудиторской отчетности.

5.2.2.1. Отчетность держателя регистрационного удостоверения.

5.2.2.1.1. Держатель регистрационного удостоверения должен включить пояснительную запись по критическим и существенным результатам аудита системы фармаконадзора в мастер-файл системы фармаконадзора. Основываясь на результатах аудита, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить подготовку и реализацию соответствующего плана, в котором подробно указываются корректирующие и предупредительные мероприятия. После выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий в полном объеме запись в мастер-файле может быть удалена. Для удаления каких-либо сведений, касающихся аудита, из мастер-файла системы фармаконадзора требуются объективные подтверждающие данные.

5.2.2.1.2. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить включение списка всех запланированных и проведенных аудитов в приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также выполнение всех запланированных аудитов с соблюдением обязательств по отчетности, предусмотренных законодательством государств-членов, настоящими Правилами и внутренними правилами, применяемыми к отчетности. Даты и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.2.2. Отчетность уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченные органы государств-членов должны гарантировать, что они обеспечивают соблюдение обязательств по представлению отчетности по выполненным аудитам в соответствии с настоящими Правилами, международными договорами и актами, составляющими право Союза, и законодательством государств-членов, а также внутренними правилами, применяемыми к отчетности.

5.2.3. Конфиденциальность.

С документами и информацией, собранной внутренним аудитором, следует обращаться с соблюдением требований законодательством государства-члена, в том числе в сфере защиты персональных данных и конфиденциальной информации.

6. Система управления рисками

6.1. Введение

Процесс управления рисками состоит из 3 взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

составление характеристики профиля безопасности лекарственного препарата, с определением важных идентифицированных, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации, а также аспектов профиля безопасности, требующих активных мероприятий по управлению или дальнейшему изучению (спецификация по безопасности);

планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выявлению новых рисков, а также повышение общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата (план по фармаконадзору);

планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценка эффективности этой деятельности (план по мерам минимизации риска).

Поскольку на протяжении пострегистрационного этапа происходит накопление данных по безопасности с увеличением знаний по профилю безопасности лекарственного препарата, в план управления рисками вносятся соответствующие изменения.

На этапе регистрации лекарственного препарата, а также иных этапах жизненного цикла, могут быть определены необходимые дополнительные мероприятия по изучению аспектов безопасности или эффективности, либо дополнительные меры минимизации риска для обеспечения применения лекарственного средства при превышении пользы над риском, которые должны быть включены в план управления рисками и выполнены держателем регистрационного удостоверения.

Требования к формату представления данных в плане управления рисками определяются в приложении 1 к требованиям к оценке плана управления рисками.

6.2. Структуры и процессы

6.2.1. Принципы управления рисками.

Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Надлежащее планирование системы управления рисками должно быть обеспечено на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Система управления рисками должна быть пропорциональна идентифицированным рискам и потенциальным

рискам лекарственного препарата, а также необходимости получения данных безопасности на пострегистрационном этапе.

План управления рисками является динамично изменяющимся документом, который должен обновляться на протяжении всего жизненного цикла лекарственных препаратов. Обновление плана управления рисками предусматривает включение в систему управления рисками новых выявленных проблем по безопасности, а также, по мере выполняемого изучения профиля безопасности, исключение либо изменение классификационного отнесения проблем по безопасности.

При определении классификационного отнесения рисков следует использовать следующие рекомендации, направленные на постоянный пересмотр и сокращение перечня проблем по безопасности на протяжении жизненного цикла лекарственных препаратов:

важные потенциальные риски могут быть исключены из спецификации по безопасности плана управления рисками (например, в случаях, когда накопленные научные и клинические данные не поддерживают первоначальное предположение относительно степени воздействия на человека и потенциальный риск не может оцениваться как важный; в случаях, когда нет оснований полагать, что любая деятельность по фармаконадзору может далее дополнять имеющиеся данные по характеристике риска) или может быть изменена их классификация с отнесением к важным идентифицированным рискам (например, если научные и клинические данные усиливают доказательную базу по подтверждению взаимосвязи между риском и лекарственным препаратом);

важные идентифицированные риски могут быть исключены из спецификации по безопасности при определенных обстоятельствах, когда может быть подтверждено, что риск полностью охарактеризован и

надлежащим образом управляется (например, в отношении лекарственных препаратов, используемых в течение длительного времени, в отношении которых на текущем этапе не применяются какие-либо дополнительные мероприятия по фармаконадзору и (или) рекомендуемые мероприятия по минимизации риска стали полностью интегрированными в стандартную клиническую практику, например были включены в протоколы лечения или клинические рекомендации);

принимая во внимание общую цель получить больше информации относительно соотношения польза-риск для определенных популяций, не включенных в программу изучения лекарственного препарата на дорегистрационном этапе, соответствующие аспекты отсутствующей информации могут исключаться из раздела спецификации по безопасности по мере получения данных по безопасности на пострегистрационном этапе, либо в случаях, когда нет оснований полагать, что доступные в настоящее время или в будущем методы по фармаконадзору могут дополнить имеющиеся данные по характеристике риска в отношении областей недостающей информации.

За исключением определенных длительно выполняемых регистров пациентов, дополнительные мероприятия по фармаконадзору могут исключаться из плана управления рисками по мере выполнения.

Необходимость в продолжении осуществления дополнительных мероприятий по минимизации риска подлежит постоянной оценке с определением требуемых изменений. В случае если дополнительные меры минимизации риска становятся частью рутинной практики, например, при включении рекомендации в отношении конкретных клинических мер по минимизации или предотвращению риска в стандартные протоколы лечения, дополнительные меры минимизации риска могут бать переведены в статус рутинных при подтверждении их

эффективности. В случае выявления неэффективности мер минимизации риска может быть принято решение относительно необходимости введения более эффективных дополнительных мер минимизации риска. Осуществление некоторых видов мероприятий по минимизации риска может потребоваться на протяжении всего срока жизненного цикла лекарственного препарата (например, программы предотвращения беременности).

6.2.2. Ответственность за управление рисками в рамках организации.

Основными участниками процесса, непосредственно вовлеченными в планирование управления рисками лекарственных препаратов, являются держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов, ответственные за регулирование процесса обращения лекарственных препаратов.

6.2.2.1. Держатели регистрационных удостоверений.

В отношении процесса управления рисками, держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за:

а) обеспечение функционирования надлежащей системы управления рисками на территории государств-членов в соответствии с требованиями законодательства государств-членов

б) обеспечение выполнения непрерывной критической оценки всех данных по профилю безопасности, получаемых при применении лекарственного препарата. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить непрерывный мониторинг данных по фармаконадзору с целью выявления новых рисков, изменения имеющейся информации по рискам и изменения соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов с соответствующим обновлением системы управления рисками и плана управления рисками согласно

требованиям настоящего раздела Правил. Критическая оценка профиля безопасности лекарственного препарата должна выполняться непрерывно и отражаться в данных, представляемых в периодическом обновляемом отчете по безопасности вне зависимости от обязательства по представлению плана управления рисками. Помимо вышеуказанных условий, рекомендуется дополнительно два нижеуказанных этапа пересмотра плана управления рисками на лекарственные препараты, одобренные в соответствии с заявлением на получение регистрационного удостоверения по первичному представлению полного досье, с отражением необходимости внесения изменений в спецификацию по безопасности, а также запланированные и текущие мероприятия по фармаконадзору и меры минимизации рисков:

при подтверждении регистрации (перерегистрации) через 5 лет после регистрации;

в период представления первого периодического обновляемого отчета по безопасности после прохождения процедуры регистрации (перерегистрации).

Предполагается, что представление данного периодического обновляемого отчета по безопасности после прохождения процедуры регистрации (перерегистрации) будет приблизительно через 8 – 9 лет после получения регистрационного удостоверения, в то время, когда может начинаться рассмотрение заявлений на регистрацию воспроизведенных препаратов соответствующего активного вещества. Таким образом, предполагается, что к данному моменту профиль безопасности лекарственного препарата, вероятно, будет достаточно хорошо охарактеризован, чтобы обеспечить критическую оценку и обновление перечня проблем по безопасности.

6.2.2.2. Уполномоченные органы государств-членов.

Обязанностями уполномоченных органов государств-членов в отношении процесса управления рисками являются:

а) постоянный мониторинг пользы и рисков лекарственных препаратов, включая оценку сообщений о выявленных нежелательных реакциях, представленных держателями регистрационных удостоверений, медицинскими и фармацевтическими работниками, пациентами и полученных из других источников информации (при необходимости);

б) принятие соответствующих регуляторных мер по минимизации рисков, связанных с лекарственными препаратами, и обеспечение получения максимально возможной пользы, включая обеспечение точности и полноты всей информации, представляемой держателями регистрационных удостоверений в отношении лекарственных препаратов;

в) обеспечение выполнения мероприятий по минимизации рисков на национальном уровне;

г) эффективный обмен данными с заинтересованными сторонами при наличии новой доступной информации. В этот обмен входит предоставление информации в соответствующем формате пациентам, медицинским и фармацевтическим работникам, группам пациентов, научным сообществам и т. д.;

д) обеспечение принятия соответствующих мер минимизации рисков (при их определении) всеми держателями регистрационных удостоверений в отношении как оригинальных, так и воспроизведенных, биоаналогичных лекарственных препаратов;

е) представление информации другим уполномоченным органам государств-членов, в том числе уведомление о любой деятельности по обеспечению безопасности в отношении лекарственного препарата,

включая уведомление об изменениях в информации об оригинальном лекарственном препарате.

6.2.3. Цели плана управления рисками.

6.2.3.1. План управления рисками содержит информацию, которая должна соответствовать следующим требованиям:

а) определять и характеризовать профиль безопасности лекарственного препарата;

б) указывать, каким образом можно дополнять дальнейшую характеристику профиля безопасности лекарственного препарата;

в) документально подтверждать принятие мер по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата, включая оценку эффективности данных мероприятий;

г) документально подтверждать выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению безопасности применения, введенных при регистрации лекарственного препарата.

6.2.3.2. Для выполнения требований, указанных в пункте 6.2.3.1 настоящих Правил, в информацию, содержащуюся в плане управления рисками, должны быть включены:

а) описание известной и неизвестной информации о профиле безопасности лекарственного препарата;

б) указание, какова степень уверенности в том, что эффективность лекарственного препарата, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических исследований, будет достигаться в повседневной медицинской практике, и документально подтверждать возможную необходимость исследований эффективности в пострегистрационном периоде;

в) указание планируемого способа оценки эффективности мер по минимизации рисков.

6.2.4. Обзор формата и содержания плана управления рисками.

План управления рисками состоит из 7 частей. Представляемый план управления рисками должен соответствовать шаблону плана управления рисками (приложение 1 к Требованиям к оценке плана управления рисками).

Часть II плана управления рисками – Спецификация по безопасности – подразделяется на несколько модулей, что позволяет адаптировать содержание раздела к специфике лекарственного препарата. Модульная структура предназначена для облегчения обновления плана управления рисками, обеспечения возможности применения упрощенных требований к содержанию определенных модулей, однако документ должен представляться в виде единого документа, включая все модули и приложения согласно соответствующим требованиям настоящего раздела Правил.

Части и модули плана управления рисками включают следующие:

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 ходе клинических исследований;

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 по безопасности;

часть III – план по фармаконадзору;

часть IV – план пострегистрационных исследований эффективности;

часть V – меры по минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков);

часть VI – резюме плана управления рисками;

часть VII – приложения.

Объем информации, особенно в части II плана управления рисками, должен быть пропорционален идентифицированным и потенциальным рискам, а также зависит от типа лекарственного препарата, рисков, связанных с его применением, и этапа жизненного цикла лекарственного препарата.

План управления рисками для высокотехнологических лекарственных препаратов должен учитывать особые требования, определяемые к данной группе препаратов в отношении сопровождения на пострегистрационном этапе с учетом их особенностей. Конкретные требования к плану управления рисками в отношении высокотехнологических лекарственных препаратов следует согласовывать с уполномоченным органом до подачи заявления на регистрацию в рамках процедуры научного консультирования. При разработке плана управления рисками высокотехнологических лекарственных препаратов следует учитывать дополнительные требования к системе управления рисками, пострегистрационному мониторингу эффективности и безопасности данной группы препаратов, определяемыми документами Союза.

В случае наличия у держателя регистрационного удостоверения более одного лекарственного препарата, содержащего аналогичное действующее вещество (вещества), рекомендуется включать в план управления рисками все соответствующие лекарственные препараты (таким образом, план управления рисками разрабатывается на действующее вещество).

Информация в плане управления рисками должна предоставляться достаточно подробно, но не допускается включение ненужного текста, не имеющего прямого отношения и отвлекающего от ключевых аспектов представляемой информации, которые необходимо учитывать для формирования плана управления рисками, связанными с применением препарата. Информация в плане управления рисками должна обеспечивать комплексный обзор, оценку и обсуждение рисков, связанных с применением препарата, с акцентом на наиболее важных рисках, которые были выявлены или ожидаются по результатам оценки доклинических, клинических и пострегистрационных данных, представленных в других модулях общего технического документа в электронном виде. Любые данные, включенные в план управления рисками, должны соответствовать информации, представленной в других разделах общего технического документа. В план управления рисками должны быть включены отсылки или ссылки на соответствующие разделы доклинических и клинических обзоров и резюме, представленные в общем техническом документе.

С целью обеспечения согласованности между информацией, представленной в общем техническом документе и плане управления рисками в случае представления этого плана в составе общего технического документа, следует учитывать следующую взаимосвязь

между информацией в разделах плана управления рисками и модулях общего технического документа:

План управления рисками: часть I Обзорная информация по лекарственному препарату – Общий технический документ: модуль 2.3 Общее резюме по качеству и модуль 3 Качество;

План управления рисками: часть II модуль CI Эпидемиология показаний по целевым популяциям – Общий технический документ: модуль 2.5. Обзор клинических данных;

План управления рисками: часть II модуль CII Доклиническая часть – Общий технический документ: модуль 2.4 Обзор доклинических данных, модуль 2.6 Резюме фармакологических данных в текстовом формате и в виде таблиц, модуль 4 Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях;

План управления рисками: часть II модуль CIII Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований – Общий технический документ: модуль 2.7 Резюме клинических данных, модуль 5 Отчеты о клинических исследованиях;

План управления рисками: часть II модуль CIV Популяции, не изученные в ходе клинических исследований – Общий технический документ: модуль 2.5 Обзор клинических данных;

План управления рисками: часть II модуль CV Пострегистрационный опыт применения – Общий технический документ: модуль 2.5 Обзор клинических данных;

План управления рисками: часть II модуль CVII Идентифицированные и потенциальные риски – Общий технический документ: модуль 2.5 Обзор клинических данных (включая заключение об оценке соотношения польза-риск), модуль 2.7 Резюме клинических данных (общая характеристика лекарственного препарата);

План управления рисками: часть II модуль CVIII Обобщенная информация по проблемам по безопасности – Общий технический документ: модуль 2.5 Обзор клинических данных, модуль 2.7 Резюме клинических данных;

План управления рисками: часть III План по фармаконадзору – Общий технический документ: модуль 2.5 Обзор клинических данных, модуль 2.7 Резюме клинических данных;

План управления рисками: часть IV План пострегистрационных исследований эффективности – Общий технический документ: модуль 2.5 Обзор клинических данных, модуль 2.7 Резюме клинических данных;

План управления рисками: часть V Меры по минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков) – Общий технический документ: модуль 2.5 Обзор клинических данных, модуль 2.7 Резюме клинических данных.

Данные общего технического документа относятся к случаям представления на регистрацию досье с включенным в число документов плана управления рисками (например, заявления на получение первичной регистрации или внесению существенных изменений), либо относятся к ранее представленным в досье данным.

Описание содержания разделов и модулей плана управления рисками согласно пункту 6.2.5 настоящих Правил в V.B.4. дает рекомендации по основным данным, которые должны быть представлены в документе. Следует принимать во внимание, что некоторые аспекты представляемых данных, в случае если они не имеют отношения к определенному лекарственному препарату, могут сокращаться, и, напротив, может потребоваться освещение дополнительных аспектов, которые не упомянуты в настоящем

руководстве. Поскольку план управления рисками является частью научного досье лекарственного препарата, вся информация, представленная в должна быть научно обоснована, не допускается включение элементов информации рекламного характера.

Раздел плана управления рисками, предваряющий основной документ, должен включать следующую административную информацию:

дата окончания сбора данных текущего плана управления рисками;

дата подписания и номер версии плана управления рисками;

перечень всех частей и модулей. Для обновлений плана управления рисками в настоящем разделе должны быть приведены в табличной форме номер версии модулей и дата одобрения (дата заключения). В случае представления обновленной версии плана управления рисками включается комментарий с кратким описанием обоснования обновления версии плана управления рисками и резюме вносимых существенных изменений в разделы плана управления рисками;

подтверждение рассмотрения и согласования плана управления рисками со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору в форме фактической подписи этого лица или иного доказательства одобрения представляемой версии плана управления рисками со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору. В случае подачи плана управления рисками в составе электронного ОТД в качестве подтверждения контроля со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору может быть представлено заявление о том, что план управления рисками был рассмотрен и одобрен уполномоченным лицом

по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения и документ заверен электронной подписью.

6.2.5. Подробное описание каждой части плана управления рисками.

6.2.5.1. Часть I плана управления рисками – обзорная информация по лекарственному препарату (лекарственным препаратам).

Данная часть должна содержать административную информацию о плане управления рисками, а также обзорную информацию по лекарственному препарату (лекарственным препаратам), на которое составляется план управления рисками. Представляемая информация должна быть актуализирована и точно отражать условия подачи согласно выполняемой регистрационной процедуры.

Указанная часть должна содержать следующую информацию:

а) информация об активном веществе:

активные фармацевтические субстанции (действующие вещества) лекарственного препарата (лекарственных препаратов);

фармакотерапевтическая группа (код АТХ (АТС));

наименование держателя регистрационного удостоверения;

при подаче по децентрализованной процедуре регистрации: наименования планируемого держателя регистрационного удостоверения в референтном государстве-члене;

лекарственный препарат, для которого разработан данный план управления рисками (наименование и форма выпуска);

процедура регистрации (взаимного признания, децентрализованная, национальная);

торговое наименование в государствах-членах;

краткое описание лекарственного препарата (включающее в себя: химический класс, краткое описание механизма действия, важную

информацию о его составе (например, происхождение активного вещества биологических лекарственных препаратов, соответствующих адъювантов для вакцин));

ссылка на раздел общего технического документа с информацией по лекарственному препарату, если применимо;

показания (одобренные и предлагаемые (если применимо));

режим дозирования (краткая информация по основной целевой популяции без дублирования раздела 4.2 общей характеристики лекарственного препарата);

лекарственные формы и дозировка;

указание о наличии у лекарственного препарата статуса подлежащего дополнительному мониторингу (при принятии решения о регистрации либо на этапах обновления плана управления рисками).

6.2.5.2. Часть II плана управления рисками – спецификация по безопасности.

Целью данной части является представление краткого обзора профиля безопасности лекарственного препарата с указанием известной информации по безопасности, а также определения разделов профиля безопасности, по которым безопасность не является достаточно изученной. Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных идентифицированных рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации. В спецификации по безопасности также должно быть дано описание популяционных групп, потенциально представляющих собой группы риска (при применении лекарственного препарата как в соответствии, так и не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата), а также все недостаточно изученные аспекты профиля безопасности, требующие дальнейшего изучения на

пострегистрационном этапе с целью уточнения и формирования правильной оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата. Спецификация по безопасности в плане управления рисками формирует основу плана фармаконадзора и плана минимизации рисков.

Спецификация безопасности в плане управления рисками включает в себя 8 разделов:

модуль CI – эпидемиология показаний по целевым популяциям;

модуль CII – доклиническая часть;

модуль CIII – воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований;

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 по безопасности.

Держателям регистрационных удостоверений рекомендуется следовать указанной структуре спецификации по безопасности. Спецификация по безопасности может включать в себя дополнительные элементы в зависимости от свойств лекарственного препарата, 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, модифицирующих профиль безопасности.

6.2.5.3. Общие рекомендации в отношении воспроизведенных и высокотехнологических лекарственных препаратов.

6.2.5.3.1. Воспроизведенные лекарственные препараты.

В отношении воспроизведенных лекарственных препаратов предполагается, что спецификация по безопасности будет соответствовать спецификации по безопасности референтного лекарственного препарата или других воспроизведенных лекарственных препаратов, для которых имеется одобренная действующая спецификация по безопасности. В случае наличия несоответствий между одобренными планами управления рисками для аналогичных лекарственных препаратов, со стороны держателя регистрационного удостоверения должна быть предложена и обоснована спецификация по безопасности, которая соответствует данному воспроизведенному лекарственному препарату. В исключительных случаях, при наличии соответствующих оснований, в отношении нового воспроизведенного лекарственного препарата может быть представлена спецификация по безопасности с отличиями в части проблем по безопасности по сравнению с профилем безопасности референтного лекарственного препарата (например, в случае, когда за текущей период на основании полученных данных произошли изменения в оценке профиля безопасности лекарственного препарата; в случае наличия отличий в характеристиках воспроизведенного лекарственного препарата по сравнению с референтным лекарственным препаратом, например, при наличии риска, связанного с присутствующим только в некоторых препаратах вспомогательным веществом).

6.2.5.3.2. Высокотехнологические лекарственные препараты.

Высокотехнологические лекарственные препараты, согласно законодательным актам Союза, включают генотерапевтические лекарственные препараты для генной терапии, лекарственные

препараты на основе соматических клеток и препараты тканевой инженерии.

Для высокотехнологических лекарственных препаратов ввиду специфической природы характерны особые риски, как правило, не являющиеся присущими другим лекарственным препаратам. Данные особые риски включают риски для живых доноров, риски трансформации клеточной линии и перенос векторов. Указанные специфические риски необходимо учитывать при разработке спецификации по безопасности высокотехнологических лекарственных препаратов.

6.2.5.2.1. Модуль CI плана управления рисками – эпидемиология показаний по целевым популяциям.

Эпидемиология показаний является предметом описания и оценки в данном модуле. Описание должно включать в себя оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, данные по исходам при отсутствии лечения целевой популяции, распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваний, должно быть представлено со стратификацией по возрасту, полу и расовому и (или) этническому происхождению в случае, если указанные популяционные аспекты характеристики являются значимыми для оценки безопасности и управления рисками. Различия в эпидемиологии в разных регионах также должны подвергаться оценке и описанию (в случае если для эпидемиологии характерны региональные различия). В случае наличия отличий характеристики эпидемиологии показаний на территории государств-членов описание данных отличий может быть представлено в части приложения 9 плана управления рисками в соответствии с требованиями к формату и структуре представляемых данных. Следует также предоставить информацию о факторах риска заболевания и

основных существующих подходах к лечению. В модуль включается информация о нежелательных явлениях, которые ожидаются (при отсутствии лечения) у целевой популяции, включая частоту и характеристику нежелательных явлений. Данные, представляемые в разделе, должны способствовать прогнозированию и интерпретации потенциальных сигналов, а также определению направлений минимизации рисков. Информация в разделе должна быть краткой, достоверной и не должна содержать элементы рекламного характера.

6.2.5.2.2. Модуль CII плана управления рисками – доклиническая часть.

Данный модуль должен содержать резюме важных данных, полученных в результате проведения доклинических исследований безопасности, например:

исследования токсичности (ключевые данные о токсичности, полученные в ходе исследований, например, острой и хронической токсичности, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефротоксичности, гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);

данные об исследованиях фармакологической безопасности (например, влияние на сердечно-сосудистую систему, включая удлинение QT-интервала, нервную систему и т. д.);

данные о реакциях взаимодействия лекарственного препарата;

иные данные о токсичности.

В модуле должна содержаться информация о значимых токсических свойствах и актуальности выводов при использовании на людях. Значимость данных определяется применительно к свойствам лекарственного препарата, особенностям целевой популяции и опыту применения подобных соединений или подходов к терапии при

применении лекарственных препаратов той же группы. Необходимо отразить установленные значимые направления токсического воздействия (по целевым системам и органам) и обоснованную оценку значимости полученных данных по токсичности для человека. Помимо этого, должны обсуждаться аспекты качества, в случае если они могут значимо отразиться на профиле безопасности лекарственного препарата (в частности, важная информация об активном веществе или его примесях, например, генотоксических примесях). Если лекарственный препарат предназначен для применения женщинами детородного возраста, в документе должны быть приведены данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода, а также о последствиях использования лекарственного препарата у данной группы пациентов. В случае если доклинические (неклинические) данные по безопасности могут представлять собой важный потенциальный риск для целевой популяции, соответствующий риск должен быть включен как проблема по безопасности в модуль CVIII спецификации по безопасности. В отношении выявленных в ходе доклинических (неклинических) исследований аспектов токсического воздействия, которые оценены как не имеющие значимости при применении у человека, должно быть приведено соответствующее обоснование результатов выполненной оценки и не требуется включение в качестве проблем по безопасности в разделы CVII и CVIII.

В случае, если по результатам доклинических (неклинических) или клинических исследований определяется необходимость выполнения дополнительных доклинических (неклинических) исследований с включением данных исследований в план по фармаконадзору, в раздел включается краткая информация с обоснованием и указанием запланированных мероприятий.

Заключительные выводы по данному разделу должны быть согласованы с содержанием модуля CVII, и все установленные проблемы безопасности должны быть отражены в модуле CVIII.

Содержание настоящего раздела должно оцениваться с точки зрения соответствия обновляемому уровню знаний по лекарственному препарату на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. На пострегистрационном этапе данный раздел подлежит обновлению в случае, когда на основании полученных новых данных доклинических (неклинических) исследований требуется внесение изменений в перечень проблем безопасности. Проблемы по безопасности, выявленные на основе данных доклинических (неклинических) исследований, которые по прошествии времени не оцениваются как актуальные, либо не были подтверждены по результатам получения достаточного и соответствующего опыта применения на пострегистрационном этапе или сформированной доказательной базы, могут быть исключены из перечня проблем по безопасности.

6.2.5.2.3. Модуль CIII плана управления рисками – воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований.

В модуле с целью выполнения оценки ограничений данных по безопасности, полученных при проведении исследований с участием человека, должны быть представлены данные о пациентах, которые были включены в клинические исследования (на каких группах пациентов изучался лекарственный препарат). Данные должны быть представлены в формате, удобном для анализа, например, в форме таблиц или графиков. Данные по клиническим исследованиям представляются по момент первичной подачи плана управления рисками или при существенных изменениях раздела в связи с обновлением данных по оценке воздействия в ходе клинических

исследований (например, по новым показаниям). Содержание настоящего раздела должно оцениваться с точки зрения соответствия на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата, в случае отсутствия новых значимых данных по воздействию лекарственного препарата в ходе клинических исследований обновление данного раздела не требуется.

Объем исследуемой популяции должен быть подробно описан с указанием данных о количестве пациентов и, если применимо, временного промежутка (в виде «пациенто-лет», «пациенто-месяцев»), в течение которого пациенты подвергались воздействию лекарственного препарата. Данные по популяциям, включенным в клинические исследования, также должны быть представлены с учетом стратификации. Стратификация популяционных подгрупп в таких случаях, как правило, включает в себя:

возраст и пол;

показания;

дозировку;

стратификация по иным критериям может быть приведена в случае значимости для планирования системы управления рисками (например, расовое происхождение).

В случае необходимости должна быть представлена информация об изучении воздействия на отдельные популяционные группы (беременные женщины, кормящие матери, пациенты с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, нарушениями сердечно-сосудистой системы, подгруппы населения с соответствующим генетическим полиморфизмом). Также должна быть указана степень тяжести нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой системы, а также генетического полиморфизма).

При представлении данных о возрасте должны быть выбраны категории, которые имеют отношение к целевой популяции. Данные по педиатрическим и пожилым пациентам должны быть разделены в соответствии с принятыми возрастными категориями (например, по категориям 65 – 74 лет, 75 – 84 лет и старше 85 лет для пожилых пациентов). Итоговые результаты должны представляться в конце каждой таблицы или диаграммы (по мере необходимости).

За исключением случаев, когда это является необходимым, данные по клиническим исследованиям должны представляться в обобщенной форме, не по отдельным клиническим исследованиям, с суммированием показателей по графам и разделам (если это обосновано). В случае если одна и та же группа пациентов была включена в более чем одно исследование (например, продолжение открытого наблюдения после окончания клинического исследования), она включается в таблицу по группе возраста, пола и расы один раз. В случае если между таблицами возникает несоответствие по числу пациентов, должны быть даны соответствующие разъяснения.

Если план управления рисками представляется вместе с заявлением на внесение нового показания, новой фармацевтической формы или способа введения, отдельно в начале данного модуля и в сводных таблицах должны быть представлены данные вносимого изменения.

6.2.5.2.4. Модуль CIV плана управления рисками – популяции, не изученные в ходе клинических исследований.

Данный модуль спецификации по безопасности предназначен для описания популяций, которые рассматриваются в контексте отсутствующей информации. В данном модуле должна быть представлена информация о том, какие особые подгруппы пациентов

целевых популяций не были изучены или были изучены лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в клинические исследования (например, беременные женщины, женщины, кормящие грудью, педиатрическая популяция, пожилые пациенты, пациенты с почечной недостаточностью, нарушениями функции печени или нарушениями сердечно-сосудистой деятельности, популяции с соответствующими генетическими полиморфизмами, пациенты с иммуносупрессией и популяции различной этнической принадлежности, пациенты, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических исследований). В случаях, когда это применимо, следует указать степень нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой деятельности популяционной подгруппы, а также тип генетического полиморфизма, составляющих область ограничения изучения в ходе клинических исследований. Ограничения клинических исследований также должны быть представлены с точки зрения релевантности критериев включения и невключения в отношении целевых популяций, а также различий, которые могут возникнуть в зависимости от параметров исследований (например, больничная или общая практика). Выводы о возможности прогнозирования безопасности для целевых популяций должны основываться на точной и подробной оценке ограничений имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствии для каких-либо подгрупп.

В случае если предполагается пострегистрационное применение лекарственного препарата у популяций, которые не были изучены в ходе клинических исследований, и исходя из научно-обоснованных данных подозревается отличие профиля безопасности у данных популяционных групп от целевой популяции, вместе с тем доступной информации

недостаточно для определения того, может ли подобное применение препарата составлять проблему по безопасности, применение у данных неизученных популяций должно быть включено в план управления рисками как отсутствующая информация. Популяции, исключенные из программы клинической разработки, подлежат включению в отсутствующую информацию в том случае, если лекарственных препарат назначается пациентам данных групп в соответствии с утвержденными и предлагаемыми показаниями к применению, и применение лекарственного препарата в таких популяциях может быть связано с клинически значимыми рисками. При определении различий между целевыми популяциями и популяциями, которые были включены в клиническое исследование, следует отметить, что определенные различия могут возникнуть в связи с различиями в месте проведения исследования (например, больничная или общая практика), а не в связи с определенными критериями включения или невключения. В случае, если предлагается отнести данные популяции к отсутствующей информации, в модуль CIV плана управления рисками должно быть включено обоснование по соответствующей субпопуляции.

В случае наличия данных, подтверждающих наличие риска нежелательных клинических исходов при применении лекарственного препарата в популяциях, которые не были включены в клинические исследования, данный риск должен быть включен в число важных (потенциальных) рисков.

6.2.5.2.5. Модуль CV плана управления рисками – пострегистрационный опыт применения.

В данном разделе представляются доступные данные по результатам пострегистрационного применения на территории стран, где данный лекарственный препарат зарегистрирован. Информация в

разделе должна быть предоставлена в форме обзора опыта применения на пострегистрационном этапе, который может быть полезен для целей планирования управления рисками. Данные, представляемые в разделе, не должны дублировать информацию из периодического обновляемого отчета по безопасности.

В раздел должна быть включена информация, отражающая оценку применения лекарственного препарата на практике и аспекты применения в соответствии и не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, в том числе в случае, когда это является необходимым для идентификации рисков в модуле CVII, оценку применения в особых популяциях, указанных в модуле CIV.

В разделе должны быть представлены обобщенные данные о применении лекарственного препарата в третьих странах по показаниям, не одобренным на территории государств-членов, если применимо и актуально в контексте раздела CVII, а также следует оценить влияние данных аспектов на применение в государствах-членах.

6.2.5.2.6. Модуль CVI плана управления рисками – дополнительные требования к спецификации по безопасности.

В разделе должна быть представлена оценка потенциала риска неправильного применения лекарственного препарата в незаконных целях и, если применимо, предложены меры минимизации риска, например, уменьшение размера упаковки, введение программы контролируемого доступа, особые требования к выписке лекарственного средства.

6.2.5.2.7. Модуль CVII плана управления рисками. «Идентифицированные и потенциальные риски».

Данный модуль плана управления рисками содержит информацию о важных идентифицированных и потенциальных рисках, и отсутствующую информацию (проблемы по безопасности).

В отношении следующих аспектов профиля безопасности требуется выполнение особой оценки применительно к определению рисков лекарственного препарата, с представлением данной оценки в разделе в случае, если данный риск устанавливается:

потенциальный риск передозировки, как преднамеренной, так и случайной, например, в тех случаях, когда лекарственный препарат характеризуется узким терапевтическим интервалом или может вызвать выраженные дозозависимые токсические реакции и (или) характеризуется высоким риском преднамеренной передозировки у целевой популяции (например, при депрессии). В тех случаях, когда случаи передозировки с неблагоприятными для пациента последствиями были выявлены в ходе клинических исследований, должно быть сделано соответствующее указание в описании риска, и, если необходимо, важные риски вследствие передозировки должны быть включены в качестве проблем по безопасности в модуль CVIII спецификации по безопасности с предложением соответствующих мер минимизации риска в части V плана управления рисками;

потенциальные риски, возникающие в результате ошибок применения лекарственного препарата, определяются как непреднамеренная ошибка в процессе лекарственной терапии, которая наносит или может нанести вред пациенту. В случае если в ходе клинических исследований на этапе разработки лекарственного препарата были выявлены ошибки применения, которые привели к важным рискам, в разделе представляется информация по данным ошибкам применения, включая потенциальную причину и возможные

способы их устранения. Если применимо, следует указать как эти данные были учтены при окончательной разработке готового препарата. Оценка, представление в плане управления рисками и последующая организация работы с ошибками применения должна основываться на рекомендациях по надлежащим подходам к минимизации риска и предотвращению ошибок применения лекарственного препарата, утверждаемых Комиссией. При выявлении на пострегистрационном этапе важных рисков, связанных с ошибками применения лекарственного препарата, в обновлении плана управления рисками должна представляться оценка риска и предлагаться меры минимизации ошибок применения;

потенциальный риск передачи инфекционных агентов, связанный с характером производственного процесса или используемыми материалами. В отношении живых аттенуированных вакцин необходимо рассмотреть любой потенциальный риск передачи живого мутировавшего вакцинного вируса, а также потенциальный риск инфицирования пациентов с ослабленным иммунитетом при контакте с вакциной, который может оцениваться как важный потенциальный риск;

потенциальный риск применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата в случаях, когда предполагается различие проблем безопасности между целевой популяций и популяцией, которой лекарственный препарат назначается не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата. Потенциальные риски, возникающие при применении лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата должны рассматриваться для включения в спецификацию по безопасности;

в отношении важных идентифицированных или потенциальных рисков, являющихся фармакологическими классовыми эффектами в случае, если данные риски не оцениваются как важные для соответствующего лекарственного препарата, следует предоставить доказательства для обоснования выполненной оценки и заключения;

важные риски, связанные с идентифицированными и потенциальными фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями лекарственного препарата, должны рассматриваться с учетом сформированных подходов к лечению по одобренным показаниям, а также с учетом часто используемых лекарственных препаратов в целевой популяции. Необходимо представить обобщенные данные, подтверждающие взаимодействие и возможный механизм взаимодействия, возможные риски для здоровья пациентов при применении по различным показаниям и у разных популяций, а также планы по дальнейшей характеристике и минимизации описанных рисков. Важные риски, являющиеся результатом взаимодействия, должны быть включены в проблемы по безопасности;

риски у беременных и кормящих женщин (например, тератогенный риск) – прямой или посредством воздействия спермы: рекомендации по контрацепции могут рассматриваться как меры минимизации риска;

риск влияния на фертильность – следует учитывать соответствующие меры по минимизации риска, например, рутинное информирование о риске и (или) дополнительные меры, направленные на сохранение фертильности: криоконсервация спермы у мужчин и криоконсервация эмбрионов и ооцитов у женщин;

риски, связанные с утилизацией использованного препарата (например, трансдермальные пластыри с остаточным активным

веществом или остаточные количества радиоактивных средств диагностики);

риски, связанные с процедурой введения лекарственного препарата (например, риски, связанные с использованием изделия медицинского назначения, такие как неисправности, влияющие на введенную дозу);

педиатрические аспекты безопасности, которые рассматриваются как проблема по безопасности для педиатрической популяции.

В случае, если держателем регистрационного удостоверения не представлена оценка вышеуказанных рисков и не сделаны комментарии относительно обоснованности исключения данных рисков из числа важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, уполномоченный орган вправе сделать запрос о дополнении раздела оценкой данных рисков.

В отношении плана управления рисками на лекарственные средства современной терапии при разработке спецификаций безопасности должны учитываться специфические риски, характерные для данной группы лекарственных препаратов.

6.2.5.2.7.1. Модуль CVII плана управления рисками. Раздел «Проблемы по безопасности, которые были установлены для лекарственного средства, при первичной подаче плана управления рисками».

Настоящий раздел плана управления рисками должен содержать перечень проблем безопасности, которые были установлены для лекарственного средства на этапе первичной подачи на получение регистрационного удостоверения, либо на пострегистрационном этапе (для зарегистрированных лекарственных препаратов, которые ранее не имели согласованного плана управления рисками). Данный раздел

формируется согласно одобренной первоначальной версии плана управления рисками и не подлежит последующим изменениям.

6.2.5.2.7.2. Модуль CVII плана управления рисками. Раздел «Риски, оцениваемые как важные для включения в число проблем по безопасности» и «Риски, не оцениваемые как важные для включения в число проблем по безопасности».

В данном разделе должна быть представлена информация, характеризующая риски в части серьезности, частоты и влияния на соотношение польза-риск.

В части рисков, не относимых к проблемам по безопасности, информация может быть объединена в соответствии с основаниями, согласно которых данные риски не отнесены к числу проблем по безопасности.

6.2.5.2.7.3. Модуль CVII плана управления рисками. Раздел «Новые проблемы по безопасности и изменение классификационного отнесения проблем по безопасности в обновлении версии плана управления рисками».

Согласно полученным на пострегистрационном этапе данным по безопасности, информация по новым идентифицированным и потенциальным рискам включается в документы и разделы досье по безопасности (например, оценка сигналов, периодическая оценка соотношения польза-риска или процедуры внесения изменений в части сведений по безопасности) с одновременным выполнением оценки оснований для отнесения данных рисков к числу важных и включения в спецификацию по безопасности плана управления рисками. В данном случае в плане управления рисками не требуется дублирование представленных данных. Подробная информация по всем новым важным идентифицированным или потенциальным рискам должна быть

отражена в разделе 6.2.5.2.7.4. плана управления рисками «Подробная информация о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках».

В случае изменения классификационного отнесения или исключения из перечня проблем по безопасности важных идентифицированных или важных потенциальных рисков в данном разделе необходимо предоставить обоснование с соответствующей ссылкой на данные безопасности. Информация в данной части требований может иметь форму заявления, описывающего предшествующий регуляторный запрос, со ссылкой на процедуру, если такой запрос был составлен.

6.2.5.2.7.4. Модуль CVII плана управления рисками. Раздел «Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и важной отсутствующей информации».

В отношении плана управления рисками, разработанных на комбинацию лекарственных препаратов, в случае существенных различий между препаратами (например, фиксированные дозы в форме комбинированных препаратов), необходимо четко указать, какие проблемы безопасности относятся к какому из препаратов комбинации.

Настоящий раздел плана управления рисками применяется ко всем этапам жизненного цикла лекарственного препарата.

Представление данных о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках должно включать в себя следующую подробную информацию:

наименование риска (с использованием в случае, когда это применимо, терминологии MedDRA);

потенциальный механизм;

источник доказательной базы и степень доказательности (то есть научная основа для предположения взаимосвязи);

характеристика риска: то есть частота, абсолютный риск, относительный риск, серьезность, степень тяжести, обратимость, отдаленные исходы, влияние на качество жизни;

факторы риска и группы риска (в том числе факторы, касающиеся пациента, дозы, период риска, аддитивные или синергичные факторы);

предотвратимость (то есть предсказуемость риска; наличие установленных факторов риска, которые могут быть минимизированы посредством рутинных или дополнительных мер минимизации риска, помимо формирования в целом осведомленности относительно риска путем включения информации в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению; возможность выявления риска на начальном этапе реализации, что может позволить снизить степень тяжести нежелательной реакции;

воздействие на здоровье населения (например, абсолютный риск применительно к размеру целевой популяции и соответственно, фактическое число подверженных неблагоприятному воздействию лиц, либо общий результат воздействия на уровне общей популяции).

Представление информации по отсутствующей информации должно включать следующие данные:

наименование отсутствующей информации (с использованием в случае, когда это применимо, терминологии MedDRA);

обоснование предположения отличия профиля безопасности в части отсутствующей информации от общей целевой популяции;

описание популяции, для которой требуется получение дополнительных данных по характеристике профиля безопасности, либо

описание ожидаемого риска в неизученной части популяции, в зависимости от ситуации.

6.2.5.2.8. Модуль CVIII плана управления рисками – обобщенная информация по проблемам безопасности.

В модуле указывается обобщенная информация по определяемым проблемам по безопасности, которые классифицируется по следующим категориям:

а) важный идентифицированный риск;

б) важный потенциальный риск;

в) важная отсутствующая информация.

6.2.5.3. Часть III плана управления рисками – план по фармаконадзору.

Целью плана по фармаконадзору является представление обзора и обоснования запланированных держателем регистрационного удостоверения действий по дальнейшей характеристике проблем по безопасности, включенных в спецификацию по безопасности. План по фармаконадзору представляет собой структурированный план, разработанный с целью:

изучения потенциального риска с целью подтверждения как идентифицированного риска или исключения из перечня проблем по безопасности;

дальнейшей характеристики проблем по безопасности, включая степень тяжести, частоту и факторы риска;

определения методов получения важной отсутствующей информации;

оценки эффективности мер минимизации риска.

План по фармаконадзору не должен включать мероприятия, направленные на снижение, предотвращение или управление рисками;

данные мероприятия должны быть представлены в части V плана управления рисками.

План по фармаконадзору должен быть ориентирован на проблемы по безопасности, обобщенные в модуле CVIII спецификации по безопасности плана управления рисками и должен быть соразмерен пользе и рискам лекарственного препарата. В случае наличия сомнений рекомендуется выполнение предварительных консультаций держателей регистрационных удостоверений с уполномоченным органом государства-члена в рамках процедуры научного консультирования относительно наличия необходимости и видов дополнительных мер по фармаконадзору, а также основных этапов и сроков их выполнения.

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

6.2.5.3.1. Часть III план управления рисками. Раздел «Рутинные мероприятия по фармаконадзору».

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют собой комплекс основных мероприятий, которые должны регулярно выполняться держателем регистрационного удостоверения в отношении всех лекарственных средств с целью обеспечения выполнения требований законодательства по фармаконадзору государств-членов. Выявление сигналов, как часть рутинных мероприятий по фармаконадзору, является важным элементом работы по установлению новых рисков всех лекарственных препаратов. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит подробную информацию о рутинной системе фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений не требуется дублировать данную информацию в плане управления рисками.

Уполномоченный орган государства-члена вправе рекомендовать держателю регистрационного удостоверения дополнить действующие процедуры сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных реакциях, осуществляемой в рамках спонтанного репортирования. В случае, если данная рекомендация будет ограничиваться сбором структурированных дополнительных данных по результатам выполняемой в рамках рутинной клинической практики оценки состояния пациента, у которого развилась нежелательная реакция, данная деятельность будет рассматриваться как рутинная. В этом случае в данном разделе держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинных мероприятиях по фармаконадзору, внесенным согласно предложениям уполномоченного органа государства-члена.

В случаях, если рекомендация включает представление образцов тканей или крови в определенную лабораторию для оценки дополнительных параметров (например, определение антител), не выполняемой в рамках рутинной клинической практики, данная деятельность должна рассматриваться как дополнительное мероприятие по фармаконадзору.

Настоящий раздел плана управления рисками должен включать описание только той части рутинной деятельности по фармаконадзору, которая выходит за пределы выполняемых мероприятий по работе с сообщения о нежелательных реакциях и обнаружению сигнала.

6.2.5.3.1.1. Специальные опросники по последующему сбору информации по нежелательным реакциям.

Если для выполнения рутинных мероприятий по фармаконадзору от держателя регистрационного удостоверения требуется или он сам планирует составить специальные опросники для получения

структурированной информации о выявленных подозреваемых нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, необходимо описать использование настоящих материалов в рамках рутинных мероприятиях по фармаконадзору и представить копии данных опросников в приложении 4 плана управления рисками. Использование специальных опросников по последующему сбору информации о нежелательных реакциях относится к рутинным мероприятиям по фармаконадзору.

Без ущерба для оригинальности формата опросника, в интересах общественного здравоохранения опросник, используемый разными держателями регистрационного удостоверения для одного и того же нежелательного явления, должен быть как можно более схожим, чтобы обеспечить формирование согласованных данных для выполнения оценки и принятия регуляторных решений при одновременном снижении нагрузки на работников системы здравоохранения. Исходя из этого, держателям регистрационного удостоверения настоятельно рекомендуется предоставлять для ознакомления и использования имеющиеся специальные опросники по запросу другим держателям регистрационного удостоверения.

6.2.5.3.1.2. Другие виды рутинной деятельности по фармаконадзору.

Настоящий раздел должен включать описание других видов рутинной деятельности по фармаконадзору, например, программа усиленного пассивного мониторинга, анализ наблюдаемых данных по сравнению с ожидаемыми, кумулятивные обзоры нежелательных явлений особого интереса.

6.2.5.3.2. Часть III плана управления рисками. Раздел «Дополнительные мероприятия по фармаконадзору».

В настоящем разделе держатель регистрационного удостоверения описывает запланированные дополнительные мероприятия по фармаконадзору с подробным указанием какая информация должна быть собрана с целью последующей более информированной оценки соотношения польза-риск. Держатель регистрационного удостоверения должен оценить ситуации, в которых требуется принятие дополнительных мер по фармаконадзору по причине невозможности достижения цели по надлежащей оценке и изучению риска при помощи рутинных методов фармаконадзора.

К дополнительным мероприятиям по фармаконадзору относится деятельность по фармаконадзору, которая не является рутинной. Данная деятельность включает доклинические исследования, клинические исследования и неинтервенционные исследования. Примерами подобных исследований является длительное последующее наблюдение за пациентами, принимавшими участие в клиническом исследовании, или когортное исследование по оценке безопасности лекарственного препарата при длительном применении. В случае возникновения сомнений относительно необходимости выполнения дополнительных мероприятий по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения может обратиться с запросом о консультации по данному вопросу в уполномоченный орган государства-члена в рамках процедуры научного консультирования.

Исследования в плане по фармаконадзору должны быть направлены на идентификацию и характеристику рисков, сбор дополнительных данных по аспектам отсутствующей информации или оценку эффективности дополнительных мер минимизации риска.

Протоколы исследований могут включаться в обновление плана управления рисками только в случаях, если данные исследования были

включены в план по фармаконадзору и запрошены уполномоченным органом. Обзор и одобренные протоколы исследований по плану по фармаконадзору должны быть представлены в части Б приложения 3 плана управления рисками (или посредством электронных отсылок или ссылок на протокол, включенный в другой раздел электронного ОТД). Другие протоколы исследований категории 3, представленные только для информации, также могут быть включены часть В приложения 3 плана управления рисками. Протоколы завершенных исследований после представления заключительного отчета по результатам исследования для оценки в уполномоченный орган подлежат исключению из приложения 3 плана управления рисками и исследования исключаются из плана по фармаконадзору.

Держатели регистрационных удостоверений могут представлять в уполномоченные органы государств-членов протоколы пострегистрационных исследований по безопасности для получения научной консультации.

6.2.5.3.3. Часть III плана управления рисками. Раздел «Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору».

В настоящем разделе плана управления рисками описывается деятельность по фармаконадзору, направленная на выявление и характеристику рисков, связанных с применением лекарственного препарата. Некоторые из данных видов деятельности могут быть обязательным условием регистрации, поскольку либо являются ключевыми для соотношения польза-риск лекарственного препарата (исследования категории 1 в плане по фармаконадзору), либо определенными обязательствами в контексте условной регистрации на исключительных условиях (исследования категории 2 в плане по фармаконадзору). Если установленные условие или обязательство

представляют собой неинтервенционное исследование по безопасности, выполнение данного исследования подлежит контролю со стороны уполномоченного органа и при планировании и проведении исследования держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено выполнение требований, определяемых в части VIII настоящих Правил.

В плане управления рисками могут потребоваться другие исследования для изучения проблемы безопасности или для оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков. Такие исследования, включенные в план по фармаконадзору, также имеют юридические основания (исследования категории 3 в плане по фармаконадзору). Сводная таблица плана по фармаконадзору должна обеспечивать понятность для всех заинтересованных сторон в отношении того, к какой категории относится мероприятие в плане по фармаконадзору (условие регистрации, определенное обязательство, либо исследование необходимо для дальнейшего изучения проблемы безопасности или для оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков, статуса (обязательное либо юридически обоснованное), тип исследования (интервенционное или неинтервенционное)). При проведении интервенционных исследований следует руководствоваться требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза.

План управления рисками воспроизведенных лекарственных препаратов должны отражать необходимость выполнения исследований по фармаконадзору в случае, если таковая имеется по состоянию на момент регистрации. В определенных случаях выполняемые или планируемые пострегистрационные исследования безопасности для референтного лекарственного препарата могут потребоваться и для

воспроизведенного лекарственного препарата, например, когда необходимо включить в данное исследование большее количество, либо всех пациентов, которым назначается лечение референтным или воспроизведенным лекарственным препаратом. В случаях, когда это применимо, приветствуется проведение совместных пострегистрационных исследований безопасности, например, при внедрении регистра, либо при определении требования по проведению данного исследования для всех зарегистрированных лекарственных препаратов с определенным действующим веществом и применяемых по определенному показанию.

6.2.5.4. Часть IV плана управления рисками – план пострегистрационных исследований эффективности.

Настоящий раздел плана управления рисками должен включать перечень пострегистрационных исследований эффективности, которые являются особыми обязательствами или условием при регистрации. В случае отсутствия у держателя регистрационного удостоверения данных обязательств при регистрации, часть IV плана управления рисками может быть оставлена не заполненной.

6.2.5.5. Часть V плана управления рисками – меры по минимизации рисков.

В соответствии со спецификацией по безопасности держатель регистрационного удостоверения должен оценить, какие мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности. План по минимизации рисков должен включать подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, которые должны быть проведены с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности.

Для аналогичных действующих веществ, содержащихся в отдельных различных лекарственных препаратах с существенно отличающимися показаниями к применению или целевыми популяциями, может представляться целесообразным разработка индивидуальных планов минимизации риска, характерных для каждого из препаратов. То есть для лекарственных препаратов, показания к применению которых относятся к разным областям медицины и связаны с различными проблемами безопасности; препаратов, риски в результате применения которых различаются в зависимости от целевой популяции; лекарственных препаратов с различным правовым статусом для отпуска обоснованным является разработка индивидуальных планов минимизации риска.

Мероприятия по минимизации рисков могут состоять из рутинных мероприятий по минимизации рисков и дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Все мероприятия по минимизации рисков должны иметь четко обозначенную цель.

Держателями регистрационных удостоверений должна выполняться периодическая оценка необходимости продолжения выполнения установленных мер минимизации риска, а также выполняться оценка эффективности мероприятий по минимизации риска. Руководство по дополнительным мерам по минимизации риска и оценке эффективности мер по минимизации риска представлено в части XII плана управления рисками.

6.2.5.5.1. Часть V плана управления рисками. Раздел «Рутинные меры по минимизации рисков».

Рутинные меры по минимизации рисков включают в себя мероприятия (действия), которые проводятся в отношении каждого лекарственного препарата. Рутинные меры распространяются на:

общую характеристику лекарственного препарата;

маркировку лекарственного препарата;

инструкцию по медицинскому применению;

размеры упаковки;

категорию отпуска лекарственного препарата.

Необходимо учитывать, что форма выпуска лекарственного препарата также может играть важную роль в минимизации риска лекарственного препарата.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш).

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению являются важными инструментами минимизации риска, поскольку представляют собой контролируемый и стандартизованный формат информирования медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов о лекарственном препарате.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению обеспечивают информирование относительно рекомендаций по рутинным мерам минимизации риска, данная информация включает два типа рекомендаций:

рутинное информирование о риске основано на информации, включенной в часть 4.8 раздела 4 общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению, направлено на информирования работников системы здравоохранения и пациентов относительно нежелательных эффектов лекарственного препарата с целью обеспечения возможности принятия решения относительно лечения с учетом данных по профилю безопасности;

рутинные меры минимизации риска включают определенные клинические мероприятия, направленные на предотвращение или снижение риска, и отражены преимущественно в разделах 4.2 и 4.4 общей характеристики лекарственного препарата, но могут также затрагивать разделы 4.1, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7 и 4.9 общей характеристики лекарственного препарата, а также разделы 2 и 3 инструкции по медицинскому применению. Особые указания и меры предосторожности в общей характеристике лекарственного препарата, направленные на минимизацию риска, включают, в том числе, следующую информацию:

выполнение определенных исследований перед началом лечения;

мониторинг лабораторных параметров во время лечения;

мониторинг определенных симптомов и параметров, характерных для проявления риска;

корректировка дозы или прекращение лечения при возникновении нежелательных явлений или изменении лабораторных параметров;

выполнение процедуры ускоренной элиминации лекарственного препарата после прерывания лечения;

предоставление рекомендаций по контрацепции;

запрет одновременного применения других лекарственных препаратов;

воздействие на факторы риска, которые могут привести к нежелательному явлению при применении лекарственного препарата;

рекомендации о длительном последующем клиническом наблюдении для выявления на ранних стадиях отсроченных нежелательных явлений.

Размер упаковки.

Планирование размера упаковки, позволяющей ограничить доступное количество дозированных единиц лекарственного препарата в одной упаковке, является одним из рутинных мероприятий по минимизации рисков. При ограничении количества единиц выписанного лекарственного препарата пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через меньшие промежутки времени, что повышает вероятность выполнения контроля его состояния и сокращает время его нахождения без соответствующего наблюдения. Выпуск упаковок на небольшое количество дозированных единиц (в особых случаях – на одну дозированную единицу) также может быть полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка.

Категория отпуска лекарственного препарата.

Категория отпуска лекарственного препарата, при котором вводится контроль условий его отпуска населению, может помочь снизить риски, связанные с его использованием или неправильным применением. Это может быть достигнуто путем регулирования условий, при которых лекарственный препарат может быть назначен, или условий, при которых пациент может получить лекарственный препарат.

В регистрационное удостоверение необходимо включить подробную информацию о любых условиях, ограничениях дистрибьюции или использовании лекарственного препарата, включая условия, при которых лекарственный препарат может стать доступным для пациентов. Обычно это называется «категория отпуска» лекарственного препарата. Данный статус включает в себя информацию о том, подлежит ли лекарственный препарат продаже по рецепту или без рецепта. Он также может ограничивать места распространения (например, ограничение применением только в стационарном

учреждении). В отношении лекарственных препаратов приобрести которые можно только по рецепту, необходимо ввести дополнительные условия, а именно классифицировать их на лекарственные препараты, которые можно приобрести только по специальному рецепту.

6.2.5.5.2. Часть V плана управления рисками. Раздел «Дополнительные мероприятия по минимизации рисков».

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков (то есть мероприятия, которые не относятся к рутинным мероприятиям по минимизации рисков) должны быть предложены, когда введение дополнительных мероприятий является необходимым для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Необходимость продолжения выполнения дополнительных мероприятий должна периодически пересматриваться.

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков после их согласования с уполномоченным органом государств-членов становятся условием для получения регистрационного удостоверения, либо сохранения регистрационного статуса. В соответствующих случаях полная информация о дополнительных мероприятиях по минимизации рисков должна быть представлена в приложении № 6 к плану управления рисками «Детальное описание дополнительных мероприятий по минимизации риска». Требования и рекомендации по дополнительным мерам по минимизации рисков определяются в разделе XII плана управления рисками.

Оценка эффективности мер минимизации рисков.

На этапах обновления плана управления рисками план минимизации рисков должен включать информацию об оцениваемом воздействии реализуемых дополнительных мероприятий по минимизации риска на основные параметры, определяющие

эффективность данных мероприятий. В случаях, когда это применимо, данная информация должна быть представлена относительно территорий государств-членов.

Если применимо, в раздел следует включать обсуждение результатов любой выполненной специальной оценки мероприятий по минимизации рисков. В случае выявления неэффективности конкретной стратегии минимизации рисков, либо определения, что реализация используемой стратегии сопряжена с чрезмерной нагрузкой для пациентов или системы здравоохранения, держателю регистрационного удостоверения следует рассмотреть альтернативные виды мероприятий минимизации рисков. Держатель регистрационного удостоверения должен оценить и прокомментировать в плане управления рисками необходимость введения дополнительных или иных мероприятий по минимизации рисков по каждой проблеме по безопасности или, исходя из выполненной оценки, меры минимизации рисков (дополнительные) могут быть исключены из плана, например, когда меры по минимизации риска стали частью стандартной клинической практики. В определенных случаях в результате оценки стратегии может быть сделан вывод, что мероприятия по минимизации рисков не могут контролировать риски в требуемой степени для обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском, что означает необходимость отзыва лекарственного препарата с рынка или ограничения его применения только той подгруппой пациентов, в отношении которой польза перевешивает риски.

В случае если выполнение оценки эффективности мер минимизации риска является требованием или условием со стороны уполномоченного органа, данные мероприятия включаются в план по фармаконадзору части III плана управления рисками.

Рекомендации по мониторингу эффективности мер минимизации риска включены в часть XII плана управления рисками.

6.2.5.5.3. Формат плана по минимизации рисков.

В данном разделе плана управления рисками в отношении каждой проблемы по безопасности, включенной в спецификацию по безопасности, должна быть представлена следующая информация по мерам минимизации рисков:

рутинные меры минимизации рисков, включая подробную информацию о том, предлагается ли только включение соответствующих рекомендаций и информации в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению, либо планируются иные рутинные мероприятия по минимизации рисков;

дополнительные мероприятия по минимизации рисков (если имеются), включая задачи по каждому дополнительному мероприятию, ~~и~~ обоснование необходимости и способ оценки эффективности дополнительных мероприятий минимизации риска;

6.2.5.5.4. Часть V плана управления рисками. Раздел «Резюме плана минимизации рисков».

В настоящем разделе должна быть представлена таблица с перечислением рутинных и дополнительных мероприятий по минимизации рисков в соответствии с определяемыми спецификацией по безопасности проблемами по безопасности (например, номер раздела общей характеристике лекарственного препарата, в котором предусмотрены рутинные меры минимизации риска, либо перечень образовательных материалов).

6.2.5.6. Часть VI плана управления рисками – резюме плана управления рисками.

Резюме плана управления рисками для каждого лекарственного препарата должны быть доступны общественности. Резюме должно включать ключевые элементы плана управления рисками с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Уполномоченными органами государств-членов должна быть обеспечена публикация резюме одобренных планов управления рисками на сайте.

Резюме плана управления рисками должно своевременно обновляться по мере внесения в этот план важных изменений. Изменения, вносимые в план управления рисками, оцениваются как важные в случае, если они затрагивают:

новые важные идентифицированные или потенциальные риски, либо важные изменения или исключения перечня проблем по безопасности;

включение или исключение дополнительных мер минимизации риска, либо рутинных мер минимизации риска, предполагающих выполнение особых клинических мероприятий для управления риском;

существенные изменения плана по фармаконадзору (например, дополнение плана новыми исследованиями или завершение выполняемых исследований).

Поскольку резюме плана управления рисками предназначено для широкой аудитории, информация в данном разделе должна быть изложена понятным языком. Однако это не означает, что следует избегать специализированных терминов. Документ должен четко разъяснить его цель и то, как он соотносится с другой информацией, в частности с информации о лекарственном препарате (то есть общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению и маркировкой).

Резюме плана управления рисками должно соответствовать информации, представленной в модулях CVII, CVIII части II и частях III, IV и V плана управления рисками, и должно содержать следующую информацию:

лекарственный препарат и для каких целей одобрено применение лекарственного препарата;

краткая характеристика проблем безопасности и отсутствующей информации;

рутинные и дополнительные меры по минимизации рисков;

дополнительные мероприятия по фармаконадзору.

6.2.5.7. Часть VII плана управления рисками – приложения к плану управления рисками.

План управления рисками должен содержать следующие приложения в случаях, когда это применимо. Если план управления рисками применяется по отношению к более чем одному лекарственному препарату, предполагается, что приложения будут иметь отношение ко всем лекарственным препаратам. Следует особо подчеркнуть конкретные аспекты, не применимые ко всем лекарственным препаратам в плане управления рисками (например, форма последующего сбора информации о нежелательной явлении в приложении 4 может быть применима только к лекарственным препаратам, содержащим активное вещество, которое имеет причинно-следственную связь с явлением).

6.2.5.7.1. Приложение № 1 к плану управления рисками.

Приложение 1 к плану управления рисками представляет собой структурированное электронное представление плана управления рисками. Его не требуется подавать в эОТД, электронный файл должен

быть представлен в соответствии с применимым руководством. Настоящее приложение можно оставить незаполненным.

6.2.5.7.2. Приложение № 2 к плану управления рисками: Краткий обзор выполняемых и завершенных программ исследований по фармаконадзору.

Настоящее приложение должно включать в табличной форме следующую информацию по исследованиям, включенным в план по фармаконадзору (согласно текущей или предыдущей версии плана управления рисками, исследования категории 1, 2 и 3):

планируемые и выполняемые исследования, включая цели, проблемы безопасности, а также запланированные сроки представления промежуточных и конечных результатов;

завершенные исследования, в том числе цели, проблемы безопасности, и дата представления результатов в уполномоченные органы (выполненное, запланированное представление или указание причины не представления результатов).

6.2.5.7.3. Приложение № 3 к плану управления рисками: Протоколы предлагаемых, выполняемых и завершенных исследований плана по фармаконадзору.

В приложение 3 не требуется включать протоколы исследований, которые не были назначены уполномоченным органом и включены в план по фармаконадзору. Данное приложение может включать электронную отсылку или ссылку на другие модули досье эОТД, в случае представления данных протоколов в эОТД и представления плана управления рисками одновременно с эОТД. В случае представления плана управления рисками не в составе эОТД в приложении должны быть включены протоколы исследований, включенных в план по фармаконадзору.

6.2.5.7.3.1. Часть А приложения № 3 к плану управления рисками. Запрашиваемые протоколы исследований по фармаконадзору, представляемые для оценки уполномоченного органа при обновлении версии плана управления рисками.

В случае если запрашиваемые протоколы должны быть представлены на рассмотрение уполномоченным органом и держатель регистрационного удостоверения планирует представить протокол исследования на оценку уполномоченного органа в рамках процедуры представления плана управления рисками, часть А должна включать настоящий протокол. В качестве альтернативного варианта протокол исследования может быть рассмотрен в рамках отдельной процедуры и после его согласования должен быть включен в часть С приложения 3 плана управления рисками. Порядок представления протокола исследования должен быть согласован с уполномоченным органом.

6.2.5.7.3.2. Часть Б Приложения № 3 к плану управления рисками. Запрашиваемые изменения ранее одобренных протоколов исследований по фармаконадзору, представляемые для оценки уполномоченного органа при обновлении версии плана управления рисками.

В случае если уполномоченным органом были запрошены для рассмотрения исправления протокола исследования и держатель регистрационного удостоверения планирует представить изменения протокола исследования в рамках процедуры представления плана управления рисками, часть Б должна включать обновленный протокол. В качестве альтернативного варианта поправка к протоколу может быть представлена в рамках отдельной процедуры и после ее согласования должна быть включена в часть В приложения 3 плана управления рисками. Порядок представления протокола исследования должен быть согласован с уполномоченным органом.

После согласования уполномоченным органом протоколы из частей А или Б следует перенести в часть В с последующим обязательным обновлением плана управления рисками.

6.2.5.7.3.3. Часть В приложения № 3 к плану управления рисками. Одобренные протоколы выполняемых исследований по фармаконадзору и окончательные протоколы исследований, не представляемые для оценки уполномоченного органа.

Ранее согласованные протоколы выполняемых исследований и окончательные протоколы, не рассмотренные уполномоченным органом, должны быть включены в часть В приложения 3 плана управления рисками следующим образом:

полные протоколы, которые ранее были оценены уполномоченным органом и согласованы (то есть не было запрошено повторное представление протокола). Протоколы должны сопровождаться наименованием процедуры, в рамках которой протокол был утвержден, и датой заключения. Указание может включать в себя электронную отсылку или ссылку на другие модули досье эОТД в случае, если ранее протоколы были представлены в составе эОТД;

окончательные протоколы других исследований категории 3: протоколы, которые не были запрошены для рассмотрения уполномоченными органами и представлены держателем регистрационного удостоверения только для информирования.

Протоколы завершенных исследований следует исключить из настоящего приложения после того, как окончательные отчеты по результатам исследования будут представлены в уполномоченный орган для оценки.

6.2.5.7.4. Приложение № 4 к плану управления рисками: Специальные формы последующего сбора информации о нежелательных явлениях.

Настоящее приложение должно включать все формы последующего сбора информации о нежелательных явлениях, используемые держателем регистрационного удостоверения для сбора дополнительных данных по определенным проблемам по безопасности. Использование последующих форм, включенных в настоящее приложение, должно быть подробно описано в плане по фармаконадзору в плане управления рисками как компонент рутинных мероприятий по фармаконадзору.

Формы последующего сбора информации, которые должны быть включены в настоящее приложение, могут также называться «опросниками по дополнительным данным по нежелательным явлениям», «форма сбора данных о нежелательных явлениях» или «формой последующего сбора данных о нежелательной реакции».

6.2.5.7.5. Приложение № 5 к плану управления рисками: Протоколы предлагаемых и выполняемых исследований по части IV плана управления рисками.

Настоящее приложение должно включать отсылки или ссылки на другие части досье эОТД в случае включения протокола исследования эффективности в эОТД, либо протокол назначенного исследования эффективности, включенного в часть IV плана управления рисками.

6.2.5.7.6. Приложение № 6 к плану управления рисками: Подробная информация о предлагаемых дополнительных мероприятиях по минимизации риска.

Если применимо, в настоящее приложение должны быть включены предлагаемые проекты (и согласованные, если применимо)

ключевой информации, составляющей дополнительные мероприятия по минимизации рисков.

6.2.5.7.7. Приложение № 7 к плану управления рисками: Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал);

Если применимо, во избежание дублирования материалов, представленных в качестве ссылок, настоящее приложение должно включать отсылки eOTД или ссылки на другие документы, включенные в другие модули досье.

6.2.5.7.8. Приложение № 8 к плану управления рисками: Обзор изменений, внесенных в план управления рисками.

В настоящем приложении должен быть представлен перечень всех существенных изменений в плане управления рисками в хронологическом порядке. Информация должна включать краткое описание изменений, дату и номер версии плана управления рисками по всем следующим изменениям:

добавление, удаление или изменение классификационного отнесения проблем по безопасности;

добавление или удаление исследований из плана по фармаконадзору;

изменение мероприятий в плане минимизации рисков в части мероприятий, рекомендующих определенные клинические меры для управления риском, или дополнительных мероприятий по минимизации рисков.

приложение № 9 к плану управления рисками: Информация по отличиям плана управления рисками в государствах-членах от действующей версии плана управления рисками.

Настоящее приложение представляется в случае наличия отличий информации разделов плана управления рисками в государствах-членах

от информации соответствующих разделов действующей версии плана управления рисками. Описание указанных отличий разделов плана управления рисками представляется в соответствии с требованиями к формату и структуре данных.

6.2.6. Взаимосвязь между планом управления рисками и периодическим обновляемым отчетом по безопасности.

Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются план управления рисками и периодический обновляемый отчет по безопасности. Главной целью периодического обновляемого отчета по безопасности является ретроспективная интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью плана управления рисками является проспективное пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование, таким образом данные документы являются взаимодополняющими.

В случае если периодический обновляемый отчет по безопасности и план управления рисками представляются одновременно, план должен отражать заключение по профилю безопасности и эффективности, сделанное в периодическом обновляемом отчете по безопасности. Например, если в периодическом обновляемом отчете по безопасности сделан вывод о выявлении нового сигнала и его отнесении к числу важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, данный важный риск должен быть включен в число проблем по безопасности в обновленную версию плана управления рисками, представляемую одновременно с периодическим обновляемым отчетом по безопасности. План по фармаконадзору и план по минимизации рисков должны в этом случае быть соответствующим образом обновлены с отражением предложений держателя регистрационного

удостоверения по дальнейшему изучению данной проблемы по безопасности и мерам по минимизации сопряженного риска.

В следующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности и плана управления рисками представляемая информация должна быть согласованной, но может отличаться по формату:

Часть II, модуль CIII «Клиническое исследование воздействия» плана управления рисками и подраздел 5.1 «Суммарное воздействие в клинических исследованиях» периодического обновляемого отчета по безопасности;

Часть II, модуль CV «Пострегистрационный этап» и подраздел 5.2 «Суммарное и интервальное воздействие на пациента на основании опыта пострегистрационного применения» плана управления рисками;

Часть II, модуль CVII «Идентифицированные и потенциальные риски» и часть II, модуль SVIII – «Краткая характеристика проблем безопасности» плана управления рисками и подраздел 16.1 «Краткие характеристики проблем безопасности» и 16.4 «Характеристика рисков» периодического обновляемого отчета по безопасности;

Часть V «Меры по минимизации риска», раздел «Оценка эффективности мероприятий по минимизации риска» плана управления рисками и подраздел 16.5 «Эффективность минимизации риска» периодического обновляемого отчета по безопасности.

6.2.7. Системы качества и управление записями.

Несмотря на то, что в процесс написания плана управления рисками может быть вовлечено много экспертов, окончательная ответственность за его качество, точность и научную целостность возлагается на держателя регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление плана управления рисками, когда становится доступной новая

информация, и должен применять принципы обеспечения качества, изложенные в разделе 2 настоящих Правил. Держатель регистрационных удостоверений должен обеспечить контроль и документирование процедуры представления плана управления рисками в уполномоченные органы государств-членов с указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию плана управления рисками. Данные записи, план управления рисками и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках указанного плана, могут подвергнуться аудиту и инспектированию инспекторами по фармаконадзору.

6.3. Требования к представлению

6.3.1. Требования к представлению плана управления рисками для держателей регистрационных удостоверений при подаче на регистрацию.

При подаче заявления на регистрацию и приведение в соответствие плана управления рисками с описанием системы управления рисками и резюме плана представляется для всех лекарственных препаратов.

При подаче заявления на приведение в регистрационного досье лекарственного препарата соответствие с требованиями Союза:

лекарственного препарата, 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 лекарственного препарата в государстве-члене, осуществляющем оценку заявления на приведение в соответствие и у которого отсутствует

план управления рисками на момент приведения регистрационного досье в соответствие;

лекарственного растительного препарата, который соответствует критериям представления упрощенного досье;

гомеопатического лекарственного препарата, который соответствует критериям представления упрощенного досье;

план управления рисками представляется только в случае внесения нового показания к применению, при возникновении проблемы по безопасности, оказывающей влияние на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата, или в иных случаях, когда обеспечение применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском требует введения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мероприятий по минимизации рисков.

На пострегистрационном этапе представление обновления плана управления рисками или нового плана управления рисками может потребоваться в любое время в течение жизненного цикла лекарственного препарата:

по запросу уполномоченного органа при возникновении проблемы по безопасности, оказывающей влияние на соотношение «польза – риск»;

при внесении изменений в регистрационное досье действующей регистрации, которые сопровождаются изменением перечня проблем по безопасности, либо появлением новых дополнительных мероприятий по фармаконадзору, либо необходимостью внесения изменений в мероприятия по минимизации рисков. Представление обновления плана управления рисками может потребоваться в случаях внесения изменений в показания к применению, введения новой дозированной

формы, нового способа введения, внесения изменений в процесс производства биотехнологических лекарственных средств.

6.3.1.1. Требования в особых ситуациях.

6.3.1.1.1. При первичной подаче на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье необходимо представлять все части плана управления рисками. Во всех иных случаях первичной подачи на регистрацию требования к содержанию плана управления рисками определяются исходя из концепции пропорциональности идентифицированным и потенциальным рискам лекарственного препарата, а также необходимости получения данных по безопасности на пострегистрационном этапе, в связи с чем некоторые части или модули могут быть опущены, если только уполномоченный орган государства-члена не представляет иных требований. Минимальные требования к представлению информации по частям плана управления рисками приведены в таблице 1.

Таблица 1

Краткая информация по минимальным требования к представлению информации по частям плана управления рисками при первичной подаче заявления на регистрацию (полное описание требований приведено в тексте документа)

Вид лекарственного препарата	Часть I	Часть II								Части III	Части IV	Части V	Части VI
		CI	CII	CIII	CIV	CV	CVI	CVII	CVIII				
Подача полного содержания модулей 1-5 регистрационного досье	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Воспроизведенный лекарственный препарат	+							‡	+	+	*	∫	+
Гибридный лекарственный препарат	+	†		†				†	+	+	+	∫	+
Лекарственный препарат с фиксированной комбинацией – с новым действующим веществом в составе	+	∓	∓	∓	∓	∓	∓	+	+	+	+	+	+
Лекарственный препарат с фиксированной комбинацией – новое действующее вещество в составе отсутствует	+		†	†				‡	+	+	*	∫	+
Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением	+							+	+	+	+	+	+
Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечания:
1.Символ «+» означает, что информация по данному разделу представляется в полном объеме требований.

2.Символ «‡» означает, что информация по данному разделу представляется в случае, если референтный лекарственный препарат не имеет одобренного плана управления рисками и резюме плана управления рисками не опубликовано на сайте уполномоченного органа государства-члена.
3.Символ «*****» означает, что информация по данному разделу представляется в случае, если пострегистрационные исследования по оценке эффективности назначены референтному лекарственному препарату.
4.Символ «∫» означает, что в данном разделе может быть приведено указание о соответствия информации по безопасности в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению.
5.Символ «†» означает, что требования к информации по данному разделу основывается на принципе пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных по безопасности, а также возможных отличий с референтным препаратом.
6.Символ «℩» означает, что информации по данному разделу должна быть представлена с акцентом на новое действующее вещество

6.3.1.1.2. Подача на регистрацию воспроизведенных лекарственных препаратов.

При подаче на регистрацию воспроизведенных лекарственных препаратов план управления рисками должен быть разработан с учетом следующих требований к информации по разделам:

Часть I плана управления рисками: требования к информации в разделе соответствуют требованиям к данному разделу, предъявляемым в случае подачи на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье;

Часть II плана управления рисками: информация в разделе должна быть представлена с учетом следующих возможных условий.

референтный лекарственный препарат имеет план управления рисками. В этом случае модули CI-CVII плана управления рисками могут не представляться. Модуль CVIII должен включать обобщенную информацию по проблемам по безопасности, которая формируется в соответствии с обобщенной информацией по проблемам по безопасности референтного препарата. В случае, если по мнению держателя регистрационного удостоверения имеются достаточные доказательства для исключения из перечня или изменения перечня проблем по безопасности, определяемом в плане управления рисками референтного препарата, в модуль CVII должно быть включено подробное обоснование имеющихся оснований по вносимым изменениям и соответствующим проблемам по безопасности. Аналогичным образом, в случае если держатель регистрационного удостоверения определил новую проблему по безопасности, относящуюся к воспроизведенному лекарственному препарату (например, риски, связанные с новым вспомогательным веществом, или новая проблема безопасности, возникающая в связи с любыми

полученными клиническими данными), должна также быть приведена детальная информация и обоснование данного отличия с подробным описанием новой проблемы безопасности в модуле CVII;

референтный лекарственный препарат не имеет плана управления рисками, но актуализированный перечень проблем по безопасности действующего вещества (действующих веществ) лекарственного препарата опубликован на сайте уполномоченного органа государства-члена. В этом случае при формировании спецификации по безопасности выполняются требования вышеуказанного пункта. В случае если на сайте уполномоченного органа государства-члена по данному действующему веществу (действующим веществам) опубликовано более одного перечня проблем по безопасности, держателем регистрационного удостоверения должен быть обоснован сделанный выбор в модуле CVIII;

референтный лекарственный препарат не имеет плана управления рисками и перечень проблем по безопасности действующего вещества (действующих веществ) лекарственного препарата не опубликован на сайте уполномоченного органа государства-члена. В этом случае при формировании спецификации по безопасности представляется полная информация по модулям CVII и CVIII. В модуле CVII должна быть представлена критическая оценка имеющейся информации по рискам, связанным с применением лекарственного препарата (например, данные доклинического и клинического изучения, научной литературы, информация разработчика референтного лекарственного препарата) и предложен перечень важных идентифицированных и потенциальных рисков, а также важной отсутствующей информации.

Часть III плана управления рисками: информация должна включать описание деятельности по фармаконадзору в соответствии с требованиями п. 6.2.5.3. настоящих Правил.

Держателю регистрационного удостоверения воспроизведенного лекарственного препарата настоятельно рекомендуется принимать участие в планируемых или выполняемых исследованиях, проводимых держателем регистрационного удостоверения на референтный препарат, в случаях, когда представляется важным обеспечить сбор имеющихся или проспективно собираемых данных в рамках одного исследования. Например, получение данных по определенным аспектам безопасности нового лекарственного препарата, необходимых для дальнейшей характеристики профиля безопасности действующего вещества, может потребовать включения пациентов в отдельные исследования с одинаковыми или сходными целями (например, регистры беременных, регистры пациентов с определенными заболеваниями, все пострегистрационные исследования безопасности, направленные на оценку результатов длительного применения), что создает необоснованную нагрузку на пациентов, врачей и исследователей и должно быть оптимизировано путем проведения совместных исследований.

Уполномоченный орган государства-члена в случаях, когда это применимо, может также рассмотреть вопрос о назначении исследований, которые должны проводиться в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов.

Часть IV плана управления рисками: настоящая часть может быть оставлена незаполненной, в случае если для воспроизведенного

лекарственного препарата пострегистрационное исследование эффективности не назначалось.

Часть V плана управления рисками: в случае если в отношении референтного лекарственного препарата не выполняются дополнительные мероприятия по минимизации рисков, в данной части плана управления рисками достаточным является утверждение о том, что информация о безопасности в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата соответствует информации по безопасности в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению оригинального лекарственного препарата. В случае определения новых (иных) рисков, связанных с применением воспроизведенного лекарственного препарата, в части V плана управления рисками должны быть представлены мероприятия по минимизации рисков для соответствующих проблем безопасности согласно требованиям, установленным для данного раздела при первичной подаче на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье.

В случае если по отношению к референтному лекарственному препарату выполняются дополнительные мероприятия по минимизации рисков, в разделе V плана управления рисками для воспроизведенного лекарственного препарата требуется представление полной информации по разделу согласно требованиям п. 6.2.5.5. настоящих Правил.

Часть VI плана управления рисками: информация в разделе должна соответствовать требованиям, установленным для данного раздела при первичной подаче на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье, и представляться в объеме

данных, определяемом вышеуказанными требованиями к разделам плана управления рисками для воспроизведенного лекарственного препарата.

Часть VII плана управления рисками: информация в разделе должна соответствовать требованиям, установленным для данного раздела при первичной подаче на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье. В части приложений 4 и 5 держателю регистрационного удостоверения воспроизведенного лекарственного препарата рекомендуется использовать материалы, содержание которых приведено в соответствие с аналогичными материалами референтного лекарственного препарата.

6.3.1.1.3. Первичная подача на регистрацию гибридных лекарственных препаратов.

Требования к информации в разделах плана управления рисками гибридных лекарственных препаратов соответствуют требованиям, установленным для воспроизведенных лекарственных препаратов в п. 6.3.1.1.2. настоящих Правил. В части VII плана управления рисками держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена детальная оценка имеющихся у гибридного лекарственного препарата отличий по сравнению с референтным препаратом, например, действующего вещества, показаний к применению, дозировки, фармацевтической формы или пути введения с приведением обоснования возможности использования перечня проблем по безопасности референтного лекарственного препарата, или необходимости внесения изменений (включение дополнительных или исключение проблем по безопасности из действующего перечня), как результата данных отличий. Данные клинических исследований, являющиеся основанием представления на регистрацию, должны быть

включены в раздел II плана управления рисками, модули CI, CIII). Иные части плана управления рисками также должны быть приведены в соответствии с данной информацией (например, части V и VI плана управления рисками).

6.3.1.1.4. Подача на регистрацию лекарственных препаратов с фиксированной комбинацией.

Требования к информации в разделах плана управления рисками при подаче на регистрацию фиксированных комбинаций определяются исходя из следующих условий:

в случае лекарственного препарата с фиксированной комбинацией, которая содержит новое действующее вещество, информация в разделах плана управления рисками определяются требованиями, установленными для первичной подачи на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье. Информации в модулях CI-CVI плана управления рисками должна быть представлена с акцентом на новое действующее вещество.

в случае лекарственного препарата с фиксированной комбинацией, которая не содержит новое действующее вещество, требования к разделам плана управления рисками и информации определяется требованиями, установленными для воспроизведенного лекарственного препарата. В отношении требований части II плана управления рисками под «референтным препаратом» следует понимать «любой или все зарегистрированные лекарственные препараты, содержащие аналогичные действующие вещества, включенные в данную фиксированную комбинацию».

Новая информация, полученная при изучении фиксированной комбинации, должна быть представлена в модулях CII и CIII.

6.3.1.1.5. Подача на регистрацию лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением.

При подаче на регистрацию лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением плана управления рисками должен быть разработан с учетом следующих требований к информации по разделам:

Часть I плана управления рисками: требования к информации в разделе соответствуют требованиям к данному разделу, предъявляемым в случае подачи на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье;

Часть II плана управления рисками: информация в разделе должна быть представлена в части модулей CVII и CVIII. Держатель регистрационного удостоверения должен представить обоснование предлагаемых проблем по безопасности, либо обоснование отсутствия проблем по безопасности исходя из имеющихся данных, опубликованных в научной медицинской литературе.

предъявляемым в случае подачи на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье;

Части III-IV плана управления рисками: требования к информации в разделам соответствуют требованиям к данным разделам, предъявляемым в случае подачи на регистрацию полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье.

6.3.1.1.6. Подача на регистрацию биологических лекарственных препаратов.

При подаче на регистрацию биологических лекарственных препаратов плана управления рисками должен быть разработан с учетом дополнительных требований к биологическим лекарственным препаратам, включая:

отражение оценки специфического риска иммуногенности с возможными клиническими последствиями и риска передачи инфекционных агентов;

обеспечение выполнения в плане по фармаконадзору рутинных и дополнительных мероприятий, направленных на возможность прослеживания наименования и серии биологического лекарственного препарата при применении и выявлении нежелательных реакций, оценки базовой частоты нежелательных реакций особого интереса и непрерывного мониторинга частоты подозреваемых нежелательных реакций особого интереса на этапе пострегистрационного применения с целью выявления превышения ожидаемой частоты, а также мероприятий по изучению специфических рисков на пострегистрационном этапе (например, иммуногенности);

обеспечение включения в меры минимизации риска мероприятий, направленных на возможность прослеживания наименования и серии биологического лекарственного препарата при применении и выявлении нежелательных реакций.

6.3.1.1.7. Первичная подача на регистрацию гомеопатических лекарственных препаратов и лекарственных растительных препаратов, которые не соответствуют критериям представления упрощенного досье.

При первичной подаче на регистрацию гомеопатических лекарственных препаратов и лекарственных растительных препаратов, которые не соответствуют критериям представления упрощенного досье, требования к информации по разделам определяются исходя из типа заявления на регистрацию.

6.3.2. Требования к первому представлению плана управления рисками после прохождения регистрации.

6.3.2.1. Представление новых планов управления рисками по запросу уполномоченных органов государств-членов в связи с выявленной проблемой по безопасности.

Требования к разделам и информации в плане управления рисками, представляемом по запросу уполномоченного органа в связи с выявленной проблемой по безопасности, соответствуют требованиям, установленным для воспроизведенных лекарственных препаратов при отсутствии плана управления рисками у референтного лекарственного препарата.

Уполномоченным органом государства-члена может быть определено требование для держателя регистрационного удостоверения по представлению в разделе CVII спецификации по безопасности данных в отношении выявленной проблемы по безопасности, либо представлению полной информации по проблемам по безопасности лекарственного препарата. Данное решение принимается уполномоченным органа с определением наиболее оптимального варианта в сложившихся обстоятельствах.

6.3.2.1. Добровольное представление новых планов управления рисками после прохождения регистрации.

При добровольном предоставлении держателем регистрационного удостоверения плана управления рисками после прохождения регистрации требования к разделам и информации в плане управления рисками определяются согласно типу регистрации лекарственного препарата при первичной подаче (например, регистрация с представлением полного содержания модулей 1 – 5 регистрационного досье, регистрация воспроизведенного лекарственного препарата и так далее) и соответствующих требований пункта 6.3.1 настоящих Правил.

6.3.3. Представление плана управления рисками в уполномоченные органы государств-членов.

При первичной подаче на регистрацию план управления рисками должен быть представлен как часть регистрационного досье. При представлении плана управления рисками в составе общего технического документа в электронном виде (эОТД), документ формируется в виде файлов PDF либо ином электронном формате, определяемом требованиями уполномоченных органов государств-членов к электронному формату документов регистрационного досье в соответствии с выполняемой процедурой регистрации.

6.3.2. Обновления плана управления рисками.

Если план управления рисками был ранее представлен держателем регистрационного удостоверения при процедуре регистрации для действующего вещества, любые последующие представления должны подаваться в виде обновления за исключением случаев, когда оговаривались иные требования. Каждое представление плана управления рисками должно иметь четкий номер версии и быть датировано. Это относится к представлению плана управления рисками полностью или только к его части или модулю. Версии с изменениями, имеющие идентифицирующую информацию, должны быть представлены вместе с сопроводительным письмом, включающим подробное описание изменений с момента последней представленной версии.

Обновление плана управления рисками представляется при внесении изменений в перечень проблем по безопасности, при введении новых или существенном изменении включенных в план дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мероприятий по минимизации риска. Существенные изменения

одобренного дополнительного мероприятия по фармаконадзору могут быть связаны, например, с изменением целей исследования, целевой популяции или согласованных дат представления результатов исследования. Существенное изменения дополнительных мероприятий по минимизации риска может быть связано, например, с дополнением образовательных материалов новой проблемой по безопасности, что также отражается в других соответствующих разделах плана управления рисками. Существенные изменения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мероприятий по минимизации риска включают, в том числе, исключение данных видов дополнительных мероприятий из плана управления рисками.

Обновление плана управления рисками может потребоваться в случаях, когда по результатам оценки полученных данных определяется необходимость дополнения выполняемой рутинной деятельности по фармаконадзору иными видами рутинных мероприятий, помимо деятельности по нежелательным реакциям и управлению сигналами. В части изменения рутинной деятельности по минимизации рисков обновление плана управления рисками может потребоваться при дополнении рекомендаций определенными специальными клиническими мероприятиями с целью управления риском. Например, обновление плана управления рисками может также быть обоснованно при значительных изменениях плана ежегодного расширенного мониторинга безопасности (рутинная деятельность по фармаконадзору), либо при включении дополнительного компонента рутинного мониторинга, например регулярного мониторинга функции почек, в качестве рекомендации в раздел 4.4 общей характеристики лекарственного препарата «Особые указания и меры предосторожности» (рутинная деятельность по минимизации рисков).

Необходимость обновления плана оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков также должна учитываться при обновлениях плана управления рисками.

Обновление плана управления рисками может потребоваться после завершения оценки экстренной проблемы по безопасности и подтверждения новой проблемы по безопасности как важного идентифицированного или потенциального риска с необходимостью внесения изменений в перечень проблем по безопасности.

Если требованиями не определено иное, документ с отображением изменений, внесенных в последнее обновление плана управления рисками (если применимо), должен быть включен в каждое представляемое обновление плана управления рисками, а также изменений по сравнению с текущей одобренной версией плана управления рисками.

Лекарственный препарат может иметь только одну текущую одобренную версию плана управления рисками. При наличии отличий информации разделов плана управления рисками (например, в части эпидемиологии, этапа реализации дополнительных мер минимизации риска, оценки эффективности мер минимизации риска) в государствах-членах, описание данных отличий разделов плана управления рисками может быть представлено в части приложения № 9 в соответствии с требованиями к формату и структуре представляемых данных. Если в ходе процедуры представлено несколько обновлений плана управления рисками, последняя представленная в ходе выполнения процедуры версия будет рассматриваться как текущий одобренный план управления рисками для последующих обновлений и для целей отслеживания изменений.

Если обновление плана управления рисками представляется в рамках выполнения процедуры, план управления рисками считается утвержденным по окончанию выполнения процедуры, если все внесенные изменения оцениваются как приемлемые.

На пострегистрационном этапе порядок представления нового или обновленного плана управления рисками за рамками другой регуляторной процедуры регулируется процедурой внесения изменений в регистрационное досье.

6.3.3. Управление планом управления рисками при выполнении параллельных процедур.

Если в отношении лекарственного препарата одновременно выполняются более чем одна процедура, требующая предоставления плана управления рисками, рекомендуется представление единого комбинированного плана управления рисками с соответствующим разделением данных в модуле CIII указанного плана. Оптимальный вариант для представления обновления плана управления рисками в случае выполнения нескольких регуляторных процедур, потенциально влияющих на содержание плана управления рисками, должен обсуждаться с уполномоченным органом перед представлением документа.

6.3.4. Обновление плана управления рисками при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности.

В случае, если при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности определяется необходимость внесения изменений в план управления рисками в результате выявления новых проблем по безопасности, либо иных данных, представленных в периодическом обновляемом отчете по безопасности, необходимо одновременно представить в уполномоченный орган государства-члена

обновление плана управления рисками. В этом случае не требуется отдельное представление обновления плана управления рисками. В случае если период представления обоих документов совпадает, но изменения не связаны друг с другом, тогда представление плана управления рисками должно рассматриваться как отдельное внесение изменений и представление в уполномоченный орган обновленной версии документа.

6.3.5. Оценка плана управления рисками уполномоченными органами государств-членов.

В отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с законодательством государств-членов, уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за оценку плана управления рисками. При организации экспертных работ по оценке плана управления рисками уполномоченные органы государств-членов используют руководство по оценке плана управления рисками, принимаемое Комиссией. Уполномоченный орган государства-члена может обязать держателя регистрационного удостоверения контролировать систему управления рисками для каждого лекарственного препарата в случае наличия опасений по поводу рисков, влияющих на соотношение «польза – риск», а также представить подробное описание системы управления рисками, которую держатель регистрационного удостоверения планирует реализовывать для соответствующего лекарственного препарата.

В отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных по децентрализованной процедуре или процедуре признания, в план минимизации рисков включаются меры по минимизации рисков, рекомендованные уполномоченным органом референтного государства-члена и впоследствии согласованные уполномоченным органом

государства-члена. Дополнительные мероприятия по минимизации рисков, а также иные условия или ограничения, направленные на обеспечение применения лекарственного препарата при превышении польза над риском, являются условиями регистрационного удостоверения.

Уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить своевременное внесение держателями регистрационных удостоверений на лекарственные препараты, содержащих аналогичное действующее вещество (вещества), изменений в меры минимизации риска в случае, когда происходят изменения в отношении референтного лекарственного препарата, либо принимается решение по внесению изменений в меры минимизации риска для данного действующего вещества (веществ).

6.3.6. Прозрачность.

Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают взаимную доступность отчетов о результатах оценки представляемых планов управления рисками и резюме планов управления рисками через интегрированную информационную систему Союза.

Уполномоченные органы государств-членов должны предоставить общественный доступ к резюме одобренных планов управления рисками с помощью интернет-порталов уполномоченных органов государств-членов.

7. Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты

7.1. Структуры и процессы

Настоящий раздел определяет основные принципы процедур сбора, управления данными и представления индивидуальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с

применением лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах.

В настоящем разделе не определяются требования по представлению индивидуальных сообщений о явлениях или аспектах применения лекарственных препаратов, которые не приводят к развитию нежелательных реакций (например, случаи передозировки, неправильное применение или ошибки применения, не сопровождающиеся развитием неблагоприятных клинических симптомов). Данная информация должна собираться, анализироваться и представляться в периодическом обновляемом отчете по безопасности с целью интерпретации имеющихся данных по безопасности или оценки соотношения польза-риск.

7.1.1. Сбор сообщений о нежелательных реакциях.

Уполномоченным органам государств-членов и держателям регистрационных удостоверений следует принимать соответствующие меры, чтобы проводить сбор и упорядочение сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, связываемых с применением лекарственных препаратов, полученных из различных источников без предварительного запроса и поступивших по запросу.

В целях обеспечения возможности сбора достаточного количества сообщений о нежелательных реакциях и их последующей научно обоснованной оценки необходимо развивать систему фармаконадзора.

Система должна быть разработана таким образом, чтобы она обеспечивала надлежащую оценку качества собранных сообщений о нежелательных реакциях (в отношении подлинности, разборчивости, точности, последовательности), возможность выполнения проверки и максимальную полноту данных для их клинической оценки.

Процедуры обращения с данными, содержащимися в сообщениях о нежелательных реакциях, должны быть организованы с учетом применимого законодательства по защите персональных данных государств-членов.

Следует структурировать систему таким образом, чтобы она позволяла своевременно валидировать сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях и обмениваться ими с уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений в сроки, устанавливаемые законодательством государств-членов.

Сообщения с информацией по безопасности лекарственного препарата, собираемые на этапе пострегистрационного применения, можно разделить на два типа: сообщения, полученные не по запросу и сообщения, полученные по запросу.

7.1.1.1. Сообщения, полученные не по запросу.

7.1.1.1.1. Спонтанные сообщения.

Спонтанное сообщение – это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляет в адрес уполномоченного органа государства-члена, держателя регистрационного удостоверения или другой организации (например, региональный центр, токсикологический центр) без предварительного запроса и которое описывает одну или более подозреваемых нежелательных реакций у пациента, которому назначался один или более лекарственных препаратов. К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных видов организованного сбора данных. К спонтанным сообщениям также относятся следующие сообщения о нежелательных реакциях:

сообщения о нежелательных реакциях, представленные в ответ на меры стимулирования в виде прямого информирования специалистов системы здравоохранения, публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных удостоверений, информирование организациями пациентов своих членов или судебных исков в отношении класса лекарственных средств;

сообщения, направленные потребителями без предварительного запроса, вне зависимости от последующего медицинского подтверждения;

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, которые не связаны с любым из методов организованного сбора данных и которые получены посредством системы предоставления информации о лекарственном препарате, либо являются результатом распространения информации о лекарственном препарате или образовательных материалов;

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, выявленные в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или цифровых средствах информации;

индивидуальные сообщения, полученные от нескольких репортеров, при этом, как минимум, одно сообщение направлено без предварительного запроса;

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные при проведении неинтервенционного пострегистрационного исследования, в отношении которых протоколом исследования не было определено выполнение систематического сбора данных;

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по результатам использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированными программами использования незарегистрированных лекарственных препаратов, в случае, если данными программами не определялся систематизированный сбор данных о нежелательных реакциях.

Первоисточником подозреваемой нежелательной реакции является лицо, которое представило информацию о случае развития нежелательной реакции. В случае если информация об одной нежелательной реакции поступает от нескольких первоисточников, в том числе от работника системы здравоохранения, пациента или потребителя, данные по всем первоисточникам должны быть включены в раздел «Первоисточник» формы сообщения о нежелательной реакции.

Сообщение о нежелательной реакции, представленное потребителем, считается имеющим медицинское подтверждение в случае последующего подтверждения развития у пациента данной нежелательной реакции со стороны работника системы здравоохранения. Медицинское подтверждение сообщения о нежелательной реакции, представленное потребителем, включает наличие в сообщении данных из медицинской документации пациента (например, данные лабораторных или иных исследований), которые подтверждают развитие у пациента нежелательной реакции и наличие идентифицируемого медицинского работника, предполагающего наличие взаимосвязи между приемом лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции. В случае если сообщение о нежелательной реакции, представленное потребителем, было

направлено лицом с медицинским образованием, включая самого пациента, друга, родственника пациента, или лица, осуществляющим уход, данное сообщение также оценивается как имеющее медицинское подтверждение.

В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором отсутствует указание на наличие причинно-следственной связи, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция. Таким образом, все поступающие спонтанные сообщения, представляемые работниками системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как подозреваемые нежелательные реакции исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи. Исключение составляют сообщения, в которых репортером сделано указание на отсутствие взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого лекарственного препарата.

7.1.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в научной медицинской литературе.

Научная медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов, в особенности в отношении обнаружения новых сигналов, связанных с безопасностью, либо актуальных вопросов по безопасности. Держателям регистрационных удостоверений следует быть информированными о возможных публикациях путем выполнения систематического обзора литературы, широко используемых справочных баз данных (в том числе Medline или Embase), не реже 1 раза в неделю. Держателю регистрационного удостоверения следует удостовериться, что обзор литературы включает

в себя использование баз данных, которые содержат максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарственному препарату. Помимо этого, следует предусмотреть, чтобы представительства всех компаний были осведомлены о публикациях в местных медицинских изданиях и соответствующим образом информировали о них отдел безопасности компании.

Держателям регистрационных удостоверений следует просматривать сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, публикуемых в научно-медицинской литературе, в том числе важные опубликованные тезисы в материалах конференций или проекты монографий, чтобы выявлять и регистрировать сообщения о нежелательных реакциях, связанных с лекарственными препаратами, представляющие собой спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных препаратов, то соответствующему держателю регистрационного удостоверения следует рассматривать лекарственные препараты, которые определяются авторами публикации как имеющие по меньшей мере возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными подозреваемыми нежелательными реакциями.

Сообщения, оцененные как валидные, подлежат представлению в уполномоченные органы государств-членов согласно требованиям настоящих Правил. Начало отсчета времени, установленного для представления сообщения о нежелательной реакции, определяется с момента, когда в распоряжении держателя регистрационного удостоверения оказалась информация о случае нежелательной реакции, отвечающая требованиям к минимальной информации для срочного

репортирования. Следует оформлять один случай нежелательной реакции для каждого идентифицируемого пациента, о котором сообщается, и в сообщении представлять важную для оценки медицинскую информацию. Первый автор публикации считается первоисточником сообщения о нежелательной реакции, данные относительно соавторов публикации не требуется документировать в части первоисточников информации.

7.1.1.1.3. Сообщения из других источников.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции из немедицинского источника, например, из непрофильных печатных изданий или других средств информации, ему следует обрабатывать его как спонтанное сообщение. Следует приложить максимум усилий, чтобы проработать случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о нежелательной реакции. К данному типу сообщений применяются требования в отношении времени представления сообщений, как и для всех спонтанных сообщений.

7.1.1.1.4. Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или цифровых средств информации.

Держателям регистрационных удостоверений следует регулярно просматривать в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или цифровых средствах информации веб-сайты, веб-страницы, блоги, видеоблоги, социальные сети, интернет-форумы, видеочаты, порталы по теме здравоохранения, находящиеся под их управлением или ответственностью, на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. В данном

контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, если держатель регистрационного удостоверения владеет, оплачивает или контролирует их (при этом пожертвование (финансовое или иное) в адрес организации или сайта производителем лекарственных препаратов или держателем регистрационного удостоверения не является владением, при условии, что производитель лекарственных препаратов или держатель регистрационных удостоверений не контролирует окончательное содержание сайта). Следует обеспечить такую периодичность просмотра указанных источников, чтобы выполнялось требование в отношении времени представления потенциальных валидных сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов, начиная с даты, когда информация была размещена. Держателям регистрационных удостоверений рекомендуется использование собственных веб-сайтов для оптимизации сбора информации о подозреваемых нежелательных реакциях.

Случаи подозреваемых нежелательных реакций, описанные в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или цифровых средствах информации, полученные без запроса, следует обрабатывать как спонтанные сообщения с применением к ним требований в отношении времени репортирования, как для иных спонтанных сообщений.

В отношении случаев нежелательных реакций, описанных в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или цифровых средствах информации, идентифицируемость составителя сообщения относится к проверке существования реального лица, то есть возможности проверить правильность контактных данных составителя отчета (например, был представлен действительный адрес электронной

почты). Контактные данные следует использовать только для целей фармаконадзора. Если отсутствует страна первоисточника, то в качестве страны первоисточника следует использовать страну, где была получена информация, или где выполняется мониторинг.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции, описанной в цифровых средствах информации, спонсором которых компания не является, следует оценить сообщение, чтобы определить, подпадает ли оно под требования о выполнении срочного репортирования.

7.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу, – это сообщения, полученные от систем организованного сбора данных, которые включают в себя клинические исследования, неинтервенционные исследования, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, другие программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников или сбор данных об эффективности или приверженности пациентов. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от какой-либо из этих систем сбора данных, не следует считать спонтанными сообщениями за исключением следующих случаев:

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные при проведении неинтервенционного пострегистрационного исследования, в отношении которых протоколом

исследования не было определено выполнение систематического сбора данных;

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученных по результатам использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, в случае, если данными программами не определялся систематизированный сбор данных о нежелательных реакциях.

В рамках процедуры репортирования сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу, следует классифицировать как сообщения, полученные в ходе исследований, и выполнять валидацию и оценку причинно-следственной связи с целью их соответствия условиям срочного репортирования.

Требования к организации работы с сообщениями о нежелательных реакциях, полученными по запросу, содержатся в пункте 7.1.7.3 настоящих Правил.

7.1.2. Валидация сообщений.

7.1.2.1. Срочному репортированию подлежат только индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, которые имеют положительные результаты валидации. С целью выполнения этого требования все сообщения о нежелательных лекарственных реакциях до их представления в уполномоченные органы государств-членов должны быть подвергнуты валидации на наличие минимальной требуемой информации. Минимальная требуемая информация включает в себя:

один или более идентифицируемый репортер (первоисточник), который может быть идентифицирован по таким параметрам, как

квалификация (например, врач, провизор, фармацевт, другой медицинский специалист, пациент, потребитель или другое лицо, не являющееся специалистом в сфере здравоохранения), имя, инициалы или адрес (например, наименование организации репортера, улицы, города, области, почтового кода, страны, электронной почты, номера телефона). При организации работы с личными данными репортеров должно быть обеспечено выполнение соответствующих норм законодательства по обеспечению защиты персональных данных.

Репортер считается идентифицируемым в случае, если организация, со стороны которой направлено сообщение о нежелательной реакции, располагает достоверными данными для подтверждения существования данного лица, репортирующего о развитии нежелательной реакции на основании доступной информации. Следует обеспечить идентификацию всех сторон, которые представляют информацию о случае нежелательной реакции, в том числе дополнительную информацию по запросу. Необходимо использовать имеющиеся возможности для получения контактных данных репортера с целью обеспечения возможности последующего сбора информации по нежелательной реакции. Если репортер не желает представлять контактные данные, следует считать сообщение о нежелательной реакции валидным при условии, что организация, проинформированная о случае, способна подтвердить его напрямую с репортером. Индивидуальное сообщение о нежелательной реакции не будет считаться валидным для представления в уполномоченный орган, если не содержит данные по идентификации, квалификации и стране, как минимум, одного репортера. В случае отсутствия данных о квалификации репортера сообщение по умолчанию считается представленным от потребителя. С целью обеспечения возможности

выполнения последующего контроля дублирующих сообщений, в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции требуется указывать всех репортеров (не только первоисточник), если это применимо. Информация о нежелательной реакции, полученная от третьих сторон, не имеющих непосредственного контакта с пациентом, не считается валидным сообщением о нежелательной реакции, если не будет подтверждена непосредственно пациентом, лечащим врачом пациента или репортером, имеющим непосредственный контакт с пациентом;

идентифицируемый пациент, который может быть идентифицирован путем указания, как минимум, одной из следующих характеристик: инициалов пациента, номера медицинской карты (документа) пациента (амбулаторной, карты стационарного больного, карты с результатами обследования), даты рождения, возраста или возрастной группы, периода гестации и пола. Пациент считается идентифицируемым, если на основании имеющихся данных представляется возможным подтвердить существование данного пациента. Информация об идентификации пациента должна быть максимально полной с учетом действующего локального законодательства по защите персональных данных. Сообщение может считаться валидным для последующего представления при наличии, как минимум, одной из вышеуказанных характеристик пациента. Сообщение с указанием нескольких пациентов не считается валидным, если отсутствует как минимум, информация по одной из вышеуказанных индивидуальных характеристик пациента для формирования валидного индивидуального сообщения о нежелательной реакции;

один или более подозреваемый лекарственный препарат или действующее вещество. Взаимодействующие лекарственные препараты относятся к подозреваемым лекарственным препаратам;

одна или более подозреваемая нежелательная реакция. Если первоисточником сделано утверждение в прямой форме о том, что исключается наличие причинно-следственной связи между назначением лекарственного препарата и нежелательной реакцией, и получатель (уполномоченный орган государства-члена или держатель регистрационного удостоверения) согласен с этим, сообщение определяется как невалидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, поскольку это означает отсутствие подозреваемой нежелательной реакции. Сообщение также определяется как невалидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, если сообщается, что пациент перенес нежелательную реакцию и не представлено указание вида нежелательной реакции или описание перенесенной нежелательной реакции. Аналогично, индивидуальное сообщение о нежелательной реакции определяется как невалидное в случае, если содержит только информацию об исходе и при последующем сборе данных не представляется клиническое обоснования определения нежелательной реакции на лекарственный препарата в качестве причины развившегося исхода или первоисточником не указано наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с приемом лекарственного препарата. Например, при получении информации о внезапной смерти пациента, находящегося на лечении в условиях стационара, необходимо дополнение сообщения медицинской оценкой с обоснованием определения данного состояния как исхода нежелательной реакции, либо отнесения к числу нежелательных явлений. При оценке случаев внезапной смерти

пациента, получающего терапию с назначением лекарственных препаратов, следует исходить из предположения наличия взаимосвязи данного исхода с лечением. При отнесении к числу валидных данные индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях подлежат незамедлительному репортированию.

7.1.2.2. При сборе сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях через информационно-телекоммуникационную сеть «Интернет» или цифровые средства информации термин «идентифицируемый» относится к возможности проверки существования репортера (составителя сообщения) и пациента.

7.1.2.3. Отсутствие какого-либо из этих 4 элементов минимальной информации означает, что случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного представления сообщения о нежелательной реакции. Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений должны проявлять особую тщательность в работе по сбору недостающих элементов данных в сообщениях, действия по последующему сбору данных по сообщениям о нежелательных реакциях подлежат документированию. Тем не менее сообщения о нежелательных реакциях, минимальная информация о которых является неполной, следует регистрировать в рамках системы фармаконадзора с целью их использования в текущей деятельности по оценке безопасности.

В случае последующего получения недостающих минимальных данных по сообщению о нежелательной реакции (включая, пересмотр взаимосвязи нежелательной реакции с приемом лекарственного препарата), индивидуальное сообщение оценивается как валидное и подлежит репортированию в соответствии с требованиями настоящих Правил.

7.1.2.4. Если одной стороне (уполномоченному органу государства-члена или держателю регистрационного удостоверения) становится известно, что репортер мог сообщить о подозреваемой нежелательной реакции также и другой заинтересованной стороне, такое сообщение тем не менее следует считать валидным сообщением о нежелательной реакции и включать в процедуру репортирования индивидуальных сообщений о нежелательных реакций. Сообщение о нежелательной реакции должно включать всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

7.1.2.5. Если имеется несогласие между исследователем и держателем регистрационного удостоверения или спонсором исследования в оценке причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции при проведении пострегистрационных неинтервенционных исследований, не следует переводить случай нежелательной реакции в более низкую по степени достоверности взаимосвязи категорию. В сообщении о нежелательной реакции следует представить мнения исследователя и держателя регистрационного удостоверения или спонсора исследования.

7.1.2.6. Валидное сообщение о нежелательной реакции, представленное потребителем, не следует переводить в категорию не связанного с приемом лекарственного препарата нежелательного явления в случае, если медицинским работником, указанным потребителем для получения последующей информации, не подтверждается наличие взаимосвязи. В индивидуальном сообщении о нежелательной реакции следует отразить мнения потребителя и медицинского работника в отношении наличия взаимосвязи в части оценки взаимосвязи различными первоисточниками.

7.1.2.7. Если имеется несогласие между репортером и держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом в оценке отнесения нежелательной реакции к серьезной, не следует переводить оценку нежелательной реакции в более низкую по степени серьезности.

7.1.3. Последующая работа с сообщениями о нежелательных реакциях.

7.1.3.1. Если при первоначальном получении сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях информация в них неполная, следует проводить последующую работу с такими сообщениями, чтобы получить дополнительную подробную информацию, помимо минимальной требуемой, являющуюся важной для научной оценки случаев развития нежелательных реакций. Выполнение данной работы по последующему сбору необходимой для оценки нежелательной реакции информации является особенно важным для мониторируемых явлений особого интереса, случаев воздействия в период беременности, случаев смерти пациентов, случаев, предполагающих выявление нового риска или новых аспектов характеристики известного риска. Действия по последующему сбору данных по сообщениям о нежелательных реакциях и полученные данные подлежат документированию.

7.1.3.2. В случае отсутствия в сообщении о нежелательной информации о возрасте пациента рекомендуется предпринять меры по получению данных о возрастной группе либо возрасту пациента в связи с особой важностью оценки информации по безопасности в особых возрастных группах, включающих педиатрических и пожилых пациентов.

7.1.3.3. Применяемые методы последующего сбора данных о нежелательной реакции следует нацелить на оптимизацию сбора

недостающей информации. По возможности следует получать письменное подтверждение сведений, представленных в устной форме. Эту стандартную деятельность по фармаконадзору следует осуществлять с применением мер, поощряющих первоисточник (репортера) представлять новую информацию, важную для научной оценки репортируемого вопроса безопасности. Использование целевых специализированных опросников с целью сбора дополнительной важной информации о нежелательной реакции позволяет избежать необходимости первоисточнику дублировать ранее представленные данные, облегчает заполнение и способствует оптимизации собираемых важных для оценки данных. Рекомендуется разрабатывать данные целевые опросники в форме, способствующей максимальному облегчению заполнения (например, с использованием по возможности предзаполненных полей), а также обеспечивать перевод опросников на используемый на соответствующей территории язык.

7.1.3.4. Если информация получена непосредственно от пациента или потребителя, предполагающего наличие нежелательной реакции, и является неполной, следует предпринять попытки получения согласия на представление дополнительной информации у соответствующего медицинского работника. Если медицинский работник подтвердил (полностью или частично) случай нежелательной реакции, исходное сообщение по которому представлено потребителем или пациентом, следует точно отразить данную информацию в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции. В случае последующего полного либо частичного подтверждения нежелательной реакции со стороны медицинского работника в индивидуальном сообщении делается отметка о медицинском подтверждении данного случая.

7.1.3.5. В отношении подозреваемых нежелательных реакций, связанных с лекарственными препаратами биологического происхождения, особую важность имеет точная идентификация соответствующего лекарственного препарата в отношении его изготовления. Поэтому следует принимать все надлежащие меры для точного указания торгового наименования лекарственного препарата и номера серии лекарственного препарата. В случае отсутствия данных по точной идентификации серии подозреваемого лекарственного препарата биологического происхождения в первичном индивидуальном сообщении рекомендуется включать соответствующее указание о направленном запросе в описании случая нежелательной реакции. Выполнение запроса репортера относительно идентификационных данных по серии подозреваемого лекарственного препарата является обязательным.

7.1.3.6. В определенных случаях, когда не представляется возможным выполнить последующий сбор информации о нежелательной реакции в связи с анонимностью репортера согласно локальному законодательству по защите персональных данных, например в случае представлении сообщения о медицинской ошибке с нанесением ущерба жизни или здоровью пациента и нежелания репортера раскрывать личные данные, сообщение должно рассматриваться как валидное для репортирования, если организация репортера способна подтвердить сообщение напрямую с репортером и выполняются остальные критерии валидности сообщения по наличию минимальной информации.

7.1.4. Управление данными.

7.1.4.1. Электронные данные и сообщения на бумажных носителях о подозреваемых нежелательных реакциях следует хранить и

обращаться с ними таким же образом, как и с другими медицинскими записями (включая выполнение требований по обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и репортеров), в соответствии с требованиями законодательства государства-члена о защите персональных данных. Следует хранить в тайне и защищенными от не авторизованного доступа идентифицируемые персональные сведения о составляющих отчеты специалистах системы здравоохранения (репортерах). Обмен данными между держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами в части персональных данных пациентов и репортеров должен быть организован с учетом требований законодательства государства-члена о защите персональных данных.

7.1.4.2. Чтобы обеспечить сохранность и конфиденциальность данных по фармаконадзору, следует обеспечить строгий контроль доступа к документам и базам данных и предоставить право доступа только уполномоченному персоналу. Данное требование по обеспечению безопасности данных распространяется на все этапы прохождения и обращения данных. В связи с этим следует реализовать процедуры обеспечения безопасности и сохранности данных во время передачи данных.

7.1.4.3. Если передача данных по фармаконадзору происходит в пределах организации или между организациями, следует применять такой механизм, при котором имеется подтверждение того, что все уведомления получены. В данном случае следует обеспечить процесс подтверждения и (или) сверки информации.

7.1.4.4. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать к ним доступ уполномоченных лиц в режиме реального времени.

7.1.4.5. Процедура использования специальной терминологии при вводе данных должна мониторироваться и быть валидированной путем выполнения аудита по обеспечению качества систематически либо посредством проведения периодической выборочной оценки. Персонал должен быть проинструктирован о процедуре ввода данных с использованием терминологии, квалификация персонала должна периодически подтверждаться. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от первоисточника (репортера), следует обрабатывать непредвзято, без трансформации информации и вмешательства в ее текст, во время ввода данных или передачи электронных данных следует избегать изменений (добавления или удаления информации). Сообщения должны включать дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный дословный текст следует отразить с использованием соответствующей терминологии. С целью обеспечения целостности информации при кодировании текста сообщения рекомендуется использовать терминологию на локальном языке или точный перевод на английский язык.

7.1.4.6. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать прослеживаемость («аудиторский след») всех введенных или измененных данных, в том числе даты и источников полученных данных, а также даты и места, в которое эти данные передаются.

7.1.4.7. Следует регулярно проводить проверку базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о нежелательных реакциях на этапе ввода данных и при формировании сводных отчетов.

7.1.5. Управление качеством.

7.1.5.1. Уполномоченным органам государств-членов и держателям регистрационных удостоверений следует разработать и внедрить систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие

системы фармаконадзора необходимым стандартам качества на каждой стадии обращения с сообщениями о нежелательных реакциях (например, на таких стадиях, как сбор данных, передача данных, управление данными, кодирование и архивирование данных, валидация случая, оценка случая, получение последующей информации, ~~и~~ представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и архивирование случая). Правильность введения информации, включая соответствие используемой терминологии, подлежит контролю качества, выполняемому на систематической основе или с использованием принципа регулярной оценки произвольной выборки. Соответствие сохраненных данных исходным сообщениям и сообщениям, содержащим информацию о последующей оценке, следует проверять с помощью процедур контроля качества, которые делают возможной валидацию сохраненных данных сопоставлением с исходными данными или их изображениями. В связи с этим следует иметь постоянный доступ к данным первоисточника (например, к письмам, сообщениям, полученным (переданным) по электронной почте, записям телефонных разговоров, которые содержат подробные сведения о реакции) или изображениям данных источника.

7.1.5.2. Письменные стандартные операционные процедуры должны гарантировать четкое распределение ролей и обязанностей, ясность поставленных задач для всех участвующих в работе с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты сторон. Должно быть разработано и внедрено положение о надлежащем контроле и при необходимости об изменении системы. Данное требование распространяется на деятельность, осуществление которой производится по контракту с третьими сторонами, письменные стандартные операционные процедуры которых следует проверять,

чтобы удостовериться, что такие процедуры являются соответствующими и отвечают применяемым требованиям.

7.1.5.3. Следует проводить надлежащее обучение персонала, который непосредственно осуществляет деятельность по фармаконадзору, а также персонала других отделов, которые могут заниматься получением или обработкой сообщений по безопасности (например, подразделения по клинической разработке, продажам, медицинской информации, юридической работе, контролю качества) Обучение должно проводиться по соответствующим разделам законодательства и руководств в сфере фармаконадзора, а также включать специальное обучение по выполнению обработки отчетов. Персонал, в обязанности которого входит введение данных, должен быть обучен соответствующим стандартам и терминологии. Персонал других подразделений (например, отделы клинической разработки, продаж, медицинской информации, юридический отдел, отдел контроля качества) должен быть обучен процедурам сбора и передачи информации о нежелательных реакциях (явлениях) в отдел фармаконадзора в соответствии с внутренней политикой держателя регистрационного удостоверения и локальными процедурами.

7.1.6. Особые ситуации.

7.1.6.1. Использование лекарственных препаратов во время беременности или кормления грудью.

7.1.6.1.1. Беременность.

Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, когда эмбрион или плод мог подвергаться воздействию лекарственных средств (посредством воздействия на мать либо передачи лекарственного средства через сперму после воздействия на отца), чтобы собрать информацию об исходе беременности и возможном влиянии

лекарственного препарата на развитие ребенка. Если действующее вещество (или 1 из его метаболитов) имеет длительный период полувыведения, это следует принимать во внимание при оценке возможности воздействия лекарственного препарата на плод через мать или отца, в случае если лекарственный препарат принимался до зачатия.

Следует обеспечить наличие максимально подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарственных препаратов на организм матери и плода во время беременности с целью возможности проведения оценки причинно-следственной связи. Для оценки таких сообщений могут быть разработаны и использоваться стандартные опросники.

Отдельные случаи с нежелательным исходом, связываемые с воздействием лекарственного препарата во время беременности, классифицируются как серьезные нежелательные реакции, которые подлежат срочному репортированию в соответствии с требованиями настоящих Правил.

Такие случаи включают:

сообщения о врожденных аномалиях или отставании в развитии у плода или ребенка;

сообщения о смерти плода и самопроизвольном аборте;

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях у новорожденного, которые классифицируются как серьезные.

Не подлежат срочному репортированию такие иные случаи, как сообщения о прерывании беременности без указания информации о наличии или отсутствии врожденного порока развития, сообщения о воздействии лекарственного препарата на течение беременности без данных об исходе или сообщения, в которых содержится информация о нормальном исходе, поскольку в них не содержится однозначного

указания на наличие подозреваемой нежелательной реакции. Однако данные сообщения следует обрабатывать также, как и другие сообщения о нежелательных реакциях на лекарственный препарат с представлением оценки в периодическом обновляемом отчете по безопасности.

В определенных случаях все сообщения о воздействии лекарственного препарата на организм матери и плода во время беременности могут подлежать срочному репортированию. Данное требование может быть условием регистрации или может быть включено в план управления рисками и, как правило, обусловлено наличием противопоказания по применению лекарственного препарата во время беременности или его выраженной тератогенностью и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга безопасности (например, в отношении лекарственных средств, подобных талидомиду, изотретиноину).

Следует незамедлительно уведомлять уполномоченные органы государств-членов о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, сигнала о группе сходных аномальных исходов беременности).

7.1.6.1.2. Кормление грудью.

Следует сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, которые возникают у младенцев после воздействия на их организм лекарственного препарата при его проникновении в грудное молоко.

7.1.6.2. Использование лекарственного препарата в педиатрии и у пожилых людей.

Следует предпринять все возможные меры для установления и указания возраста или возрастной группы пациента, если о случае нежелательного действия сообщает специалист системы

здравоохранения, пациент или потребитель, для того чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы по безопасности, специфичные для определенной возрастной группы населения.

Если использование лекарственного препарата распространено среди групп пациентов, не включенных в одобренную общую характеристику лекарственного препарата, важно, чтобы уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений осуществляли мониторинг любых последующих проблем по безопасности и принимали соответствующие меры по работе с сигналами об этих проблемах. Держателям регистрационных удостоверений и уполномоченным органам государств-членов следует поощрять специалистов системы здравоохранения составлять и представлять сообщения о всех подозреваемых нежелательных реакциях, даже если эти реакции имеют место среди групп населения, не включенных в одобренную область применения лекарственного препарата согласно его общей характеристике лекарственного препарата.

7.1.6.3. Сообщения о передозировке, злоупотреблении и неправильном применении лекарственного препарата, а также о ошибках применения или воздействии лекарственного препарата, связанных с профессиональной деятельностью.

В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка или воздействие лекарственного препарата, связанные с профессиональной деятельностью, не привели к развитию нежелательной реакции, сведения о них не подлежат процедуре срочного репортирования. Эти данные следует вносить в соответствующий периодический обновляемый отчет по безопасности и план управления рисками (если применимо). Если данные сообщения

содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата, о них следует уведомлять уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями настоящих Правил. Рекомендуется выполнение обязательного последующего сбора дополнительной информации с целью обеспечения полных данных в отношении симптомов, наименований подозреваемых лекарственных препаратов, исходов, типа несоответствия (например, ошибка прописывания, назначения, отпуска, дозировки, неодобренное показание к применению и иные).

7.1.6.4. Отсутствие терапевтической эффективности.

Сообщения об отсутствии терапевтической эффективности следует регистрировать и выполнять последующую работу по получению полной информации. Данные сообщения, как правило, не подлежат срочному репортированию и включаются в оценку в периодический обновляемый отчет по безопасности. В определенных случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности в течение 15 календарных дней. К таким случаям относятся отсутствие терапевтической эффективности при применении подозреваемого лекарственного препарата для лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо сопровождающиеся появлением нового устойчивого штамма микроорганизма, ранее считавшегося восприимчивым), а также в случае если подозреваемыми лекарственными препаратами являются вакцины и контрацептивы. Исключение из данного требования будут составлять случаи, когда репортером сделано отдельное указание, что исход у пациента был обусловлен прогрессированием заболевания и не был связан с

недостаточной терапевтической эффективностью лекарственного препарата. Не подлежат представлению также случаи терапевтической неэффективности, выявленные в рамках проведения неинтервенционного пострегистрационного исследования эффективности, как составляющие основные конечные точки данного вида исследований.

В случае выявления случаев терапевтической неэффективности при проведении антибиотикотерапии не требуется представление случаев, обусловленных применением антибиотиков без учета спектра действия и чувствительности возбудителя. Незамедлительному репортированию подлежат случаи терапевтической неэффективности при проведении антибиотикотерапии жизнеугрожающих состояний, которые обусловлены появлением новых резистентных штаммов ранее считавшегося чувствительным микроорганизма.

Для вакцин следует сообщать о случаях отсутствия эффективности, в частности, чтобы выделить потенциальные сигналы о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцинированных, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы могут потребовать оперативных действий и дальнейшего изучения в пострегистрационных исследованиях безопасности.

7.1.7. Срочное представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

Представлению в уполномоченные органы государств-членов подлежат только валидные сообщения о нежелательных реакциях. Отсчет времени выполнения процедуры срочного репортирования сообщений начинается с того момента, когда информация, содержащая минимальные критерии для представления сообщения, стала доступна держателю регистрационного удостоверения (включая медицинских

представителей и подрядчиков). Эта дата считается датой начала отсчета («день ноль») и считается первым днем получения уполномоченным органом или держателем регистрационного удостоверения информации по валидному индивидуальному сообщению о нежелательной реакции, включая случаи получения данной информации в выходные или праздничные дни.

Если держатель регистрационного удостоверения отдает часть деятельности по фармаконадзору на аутсорсинг, необходимо обеспечить наличие принятых в форме письменного документа точных процедур или подробных соглашений о разделении обязанностей в области фармаконадзора между аутсорсинговой организацией (лицом) и держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по представлению валидных сообщений о нежелательных реакциях в требуемые сроки. Данные процедуры должны определять, в частности, процессы обмена информацией по безопасности лекарственного препарата, в том числе временные интервалы представления информации и обязанность представлять сообщения о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов. Следует избегать дублирования передачи сообщений в уполномоченные органы государств-членов.

В отношении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, описанных в научно-медицинской литературе, отсчет времени («день ноль») начинается с даты уведомления о публикации, содержащей минимальную информацию. Если с аутсорсинговым лицом или организацией установлены договорные отношения на выполнение поиска по литературным источникам и (или) составление сообщений о нежелательных реакциях, необходимо, чтобы были оформлены письменные подробные соглашения о распределении обязанностей,

позволяющие гарантировать, что держатель регистрационного удостоверения сможет выполнить требования законодательства государства-члена по репортированию.

Если получена дополнительная важная информация о ранее представленном сообщении о нежелательной реакции, отсчет времени для составления последующего сообщения в отношении данной реакции начинается заново (то есть срок подачи последующего сообщения отсчитывается с даты получения важной последующей информации). При составлении сообщения важной дополнительной информацией считается новая медицинская или административная информация о подозреваемой нежелательной реакции, которая может оказать влияние на оценку или управление случаем или может изменить его оценку по критериям серьезности. Несущественная дополнительная информация включает обновленные комментарии относительно выполненной оценки случаев или исправления типографических ошибок в предыдущем сообщении о случае.

7.1.7.1. Требования по срочному представлению сообщений о нежелательных реакциях.

Держатели регистрационных удостоверений в течение 15 календарных дней с даты получения держателем регистрационного удостоверения или его уполномоченным представителем минимальной требуемой информации в соответствии с пунктом 7.1.7 настоящих Правил представляют в уполномоченный орган государства-члена:

сообщение о серьезной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории государства-члена;

сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территориях иных государств.

Установленный срок репортирования распространяется на первичную и дополнительную информацию о нежелательной реакции на лекарственный препарат.

7.1.7.2. Аннулирование индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

Процедура аннулирования индивидуального сообщения о нежелательной реакции должна использоваться для обозначения недействительности ранее представленного сообщения, например в случае признания всего случая ошибочным. Порядок аннулирования индивидуальных сообщений о нежелательной реакции определяется в пункте 7.3.9 настоящих Правил.

7.1.7.3. Внесение изменений в индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

В случае необходимости, например, после внутренней или экспертной оценки, внесения изменений в ранее представленное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (например, в части терминологии, критериев серьезности, оценки причинно-следственной взаимосвязи, предоставление перевода или статьи из источника медицинской литературы), которые не соответствуют критериям представления сообщения с важной дополнительной информацией, изменения могут быть внесены в порядке, определяемом в пункте 7.3.8 настоящих Правил.

7.1.7.2. Способ и формат представления сообщений о нежелательных реакциях.

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях держателям регистрационных удостоверений следует представлять в уполномоченный орган государства-члена в электронном виде. Формат индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях должен

соответствовать формату, установленному руководством Международной конференции по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (далее – ICH) «Управление данными по клинической безопасности. Элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций» (с учетом перехода с формата E2B(R2) на формат E2B(R3)). При формировании содержания индивидуального сообщения должна использоваться соответствующая терминология Медицинского словаря терминов нормативно-правовой деятельности (далее – MedDRA), при этом в сообщении должны использоваться термины нижнего уровня (LLT). Держателями регистрационных удостоверений должно быть обеспечено выполнение рекомендаций поддерживающей сервисной организации MedDRA относительно своевременного перехода на новые версии используемой терминологии MedDRA.

Порядок передачи индивидуальных сообщений о нежелательной реакции в электронном виде определяется соответствующим руководством уполномоченных органов государств-членов.

7.2. Сбор сообщений о нежелательных реакциях.

7.2.1. Обязанности государств-членов.

Уполномоченные органы каждого государства-члена должны располагать системой сбора и управления всеми сообщениями о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории государств-членов.

Уполномоченные органы каждого государства-члена должны применять соответствующие меры для поощрения специалистов системы здравоохранения на своей территории к представлению

сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты в уполномоченный орган государства-члена. Кроме того, уполномоченный орган государства-члена вправе наложить на специалистов системы здравоохранения специальные обязательства по представлению сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты в уполномоченный орган государства-члена.

В целях оптимизации процедуры представления информации о нежелательных реакциях стандартные формы бланков с возможностью их непосредственного заполнения пользователем должны находиться в свободном доступе на официальных сайтах уполномоченных органов (уполномоченных организаций) в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» вместе с информацией о различных способах представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами государств-членов должно быть обеспечено включение в единую базу данных нежелательных реакций государств-членов всех сообщений о серьезных нежелательных реакциях, выявленных на территориях государств-членов, представленных в соответствующий уполномоченный орган государства-члена и оцененных как валидные.

Уполномоченным органам государств-членов следует применять меры «выражения признательности» за работу по представлению сообщений о нежелательных реакциях, включая представление репортерам дополнительной информации о результатах дальнейшего рассмотрения сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

При представлении сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты держателями регистрационных удостоверений, уполномоченные органы государств-членов, на территориях которых имела место подозреваемая нежелательная реакция, вправе привлекать пациентов и держателей регистрационных удостоверений к последующей работе по данным сообщениям. Держатели регистрационных удостоверений могут привлекаться к последующей работе по полученным сообщениям о нежелательных реакциях в случае:

необходимости получения важной дополнительной информации для выполнения надлежащей оценки нежелательной реакции;

необходимости уточнения противоречивых данных, представленных в сообщении о нежелательной реакции;

необходимости получения дополнительной информации в рамках выполнения процедуры валидации сигнала, оценки аспектов профиля безопасности, оценки периодически обновляемого отчета по безопасности или подтверждения проблем по безопасности в плане управления рисками.

Каждое государство-член должно обеспечить, чтобы его уполномоченный орган, ответственный за контроль обращения лекарственных препаратов, был проинформирован о любой подозреваемой нежелательной реакции, сведения о которой стали доступны для любого другого органа государственного управления, ведомства, учреждения или организации, ответственных за безопасность пациентов в данном государстве, и чтобы эти сообщения были представлены в национальную базу данных. В случаях когда сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях были направлены непосредственно в иные органы государственного управления,

ведомства, организации и (или) учреждения в данном государстве-члене, уполномоченный орган государства-члена, в полномочия которого входит осуществление фармаконадзора в сфере обращения лекарственных средств, должен иметь с ними соглашения об обмене данными, для того, чтобы эти сообщения направлялись в данный уполномоченный орган государства-члена. Сведения о нежелательных реакциях в данных случаях должны передаваться в уполномоченный орган государства-члена в соответствующей форме репортирования нежелательных реакций для медицинских работников и пациентов в электронном виде. Указанное требование распространяется также на случаи развития нежелательных реакций на лекарственные препараты, которые явились следствием медицинских ошибок.

Данные и документы по фармаконадзору в отношении зарегистрированных лекарственных средств подлежат хранению в уполномоченном органе на протяжении не менее 10 лет после истечения срока действия регистрационного удостоверения. Законодательством государств-членов может быть определен более длительный период хранения.

Государствами-членами не устанавливаются дополнительные обязательства для держателей регистрационных удостоверений по предоставлению сообщений о нежелательных реакциях, помимо устанавливаемых настоящими Правилами, если это не имеет достаточных оснований, полученных по результатам деятельности по фармаконадзору.

7.2.2. Обязанности держателей регистрационных удостоверений.

Каждый держатель регистрационного удостоверения должен установить и поддерживать систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные

препараты, которые поступают в его распоряжение как в рамках спонтанного репортирования специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, так и в ходе проведения пострегистрационных исследований. Держателями регистрационных удостоверений должны быть разработаны и внедрены процедуры, обеспечивающие получение точных и проверяемых данных для последующей научной оценки сообщений о нежелательных реакциях. Держатель регистрационного удостоверения не имеет право отклонить и не выполнять требуемые процедуры по работе с сообщениями о нежелательных реакциях в случае получения данной информации в электронном либо ином виде со стороны пациентов или работников системы здравоохранения. Держатели регистрационных удостоверений должны создать механизмы, обеспечивающие возможность прослеживания сообщений, последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях и представления в уполномоченный орган обновленных данных о нежелательной реакции.

Данные и документы по фармаконадзору в отношении зарегистрированных лекарственных средств подлежат хранению держателем регистрационного удостоверения на протяжении не менее 10 лет после истечения срока действия регистрационного удостоверения. Законодательством государств-членов может быть определен более длительный период хранения.

Обязанность по сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях держателями регистрационных удостоверений распространяется в том числе на сообщения, относящиеся к лекарственным препаратам, владение которыми не может быть исключено исходя из одного из следующих критериев, указанных в сообщении о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственный

препарат: торгового наименования действующего вещества, наименования действующего вещества, формы выпуска, серии или способа введения. Исключение, основанное на информации от государства первоисточника или государства развития подозреваемой нежелательной реакции может быть использовано в случае, если держатель регистрационного удостоверения может подтвердить, что подозреваемый лекарственный препарат никогда не поставлялся на рынок данного государства и данный лекарственный препарат не является препаратом, который может быть привезен на данную территорию как средство, необходимое в путешествии (например, лекарственные препараты для лечения малярии).

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить информирование всех компаний, являющихся его частью, относительно всех поступающих в его адрес сообщений о нежелательных реакциях, связанных в применением лекарственных препаратов держателя регистрационного удостоверения. Данное требование также должно выполняться в случае заключения коммерческого соглашения на один из лекарственных препаратов держателя регистрационного удостоверения. Информирование обеспечивается путем организации держателем регистрационного удостоверения внесения информации о поступающих нежелательных реакциях в базу данных и последующего функционирования как единая точка доступа к данным по безопасности.

7.2.2.1. Спонтанные сообщения.

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все спонтанные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих на территориях государств-членов или за их пределами. Требование распространяется на сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные в

электронном виде или какими-либо другими подходящими способами. Держатели регистрационных удостоверений могут использовать свои сайты в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» для содействия сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях, предоставив на них формы для заполнения сообщений о нежелательных реакциях или соответствующие контактные данные для непосредственной связи.

7.2.2.2. Сообщения, полученные по запросу.

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих на территориях государств-членов или за их пределами и выявленных в ходе пострегистрационных исследований. В данные сообщения, полученные по запросу, входят сообщения, полученные по результатам организованного сбора данных, который инициируется, управляется или финансируется держателями регистрационных удостоверений. Данные сообщения также включают сведения поступившие в ходе выполнения неинтервенционных пострегистрационных исследований, программ использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированных программ использования незарегистрированного лекарственного препарата, других программ поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, программ поддержки пациентов и сбора информации об эффективности или приверженности пациентов лечению, а также ведения реестров. В отношении неинтервенционных пострегистрационных исследований данное требование распространяется на исследования, основанные на первичном сборе данных, порядок сбора данных приведен в пункте 7.2.2.2.1 настоящих Правил.

Держатели регистрационных удостоверений должны внедрить и использовать механизмы сбора полной и всесторонней информации о случаях подозреваемых нежелательных реакций при первичном составлении сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях по результату получения спонтанных сообщений о таких реакциях в целях обеспечения возможности проведения надлежащей оценки сообщения и выполнения требований по срочному репортированию в уполномоченные органы государств-членов (если применимо) в отношении исследуемого (или поставляемого) лекарственного препарата. Держатели регистрационных удостоверений должны создать систему, обеспечивающую возможность прослеживания сообщений, последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях и получения результатов оценки первоисточника относительно взаимосвязи между исследуемым (поставляемым) лекарственным препаратом и нежелательного явления. В случае отсутствия информации относительно мнения первоисточника о наличии взаимосвязи, держателем регистрационного удостоверения на основании имеющейся информации должна быть выполнена собственная оценка взаимосвязи с определением валидности сообщения и соответствия критериям репортирования. Данное требование не распространяется на исследования, дизайн которых предполагает вторичное использование медицинских данных. Нежелательные реакции, выявленные в исследовании с вторичным использованием данных, не подлежат представлению в уполномоченный орган. Данные по нежелательным реакциям, полученные в результате организованного сбора данных, подлежат отражению в периодически обновляемом отчете по безопасности.

7.2.2.2.1. Сообщения, полученные в ходе проведения неинтервенционных исследований.

Если данные о подозреваемой нежелательной реакции получены в ходе выполнения неинтервенционных исследований, следует раздельно анализировать данные исследований со сбором первичных данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения и исследованиями с такими дизайнами, которые основаны на вторичном использовании данных (например, исследования, основанные на пересмотре медицинских карт или электронных записей здравоохранения, систематические пересмотры или мета-анализы).

Сообщение составляется если репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие, как минимум, возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом. Сообщения о нежелательных явлениях, в которых причинно-следственная связь оценивается как сомнительная, следует включать в заключительный отчет об исследовании.

В отношении неинтервенционных исследований с первичным сбором данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения представлению подлежат сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых репортер или держатель регистрационного удостоверения подозревает, что имеется, как минимум, возможная причинно-следственной связь с подозреваемым лекарственным препаратом. Прочие сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых имеется подозрение, что они связаны с лекарственными препаратами, которые не входят в число исследуемых лекарственных препаратов и в которых не установлено взаимодействие с исследуемые лекарственными препаратами, исследователям следует

направлять в уполномоченные органы государств-членов (если это применимо).

При проведении неинтервенционных исследований, основанных на вторичном использовании данных, представление сообщений о выявляемых нежелательных реакциях не требуется. Все данные по выявленным нежелательным реакциям суммируются в заключительном отчете об исследовании.

Держатель регистрационного удостоверения вправе уточнить требования по представлению сообщений о нежелательных реакциях в соответствующих уполномоченных органах государства-члена.

Держателю регистрационного удостоверения следует соблюдать законодательство государства-члена, применяемое к представлению сообщений о случаях подозреваемых нежелательных реакций в независимые этические комитеты государств-членов и исследователям.

7.2.2.2.2. Программа использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированная программа использования незарегистрированного лекарственного препарата.

Если держатель регистрационного удостоверения или специалист системы здравоохранения извещены о факте подозреваемой нежелательной реакции или выявляют подозреваемую нежелательную реакцию в рамках проведения программы использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, сообщения о нежелательных реакциях представляются следующим образом:

в случае если нежелательная реакция была выявлена в процессе организованного сбора данных, следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, у которых причинно-следственная связь с применением подозреваемого лекарственного препарата определяется первоисточником сообщения или держателем регистрационного удостоверения как возможная (как минимум). Эти сообщения следует рассматривать как сообщения о нежелательных реакциях, полученных по запросу;

в случае если нежелательная реакция была выявлена не путем организованного сбора данных, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат следует рассматривать как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и представлять как соответствующее сообщение.

7.2.2.2.3. Программа поддержки пациентов.

Программа поддержки пациентов являются разновидностью систем организованного сбора данных, при которых держатель регистрационного удостоверения собирает данные, относящиеся к использованию лекарственного препарата группами пациентов. Примерами пострегистрационных программ поддержки пациентов являются программы мониторинга заболеваний, мониторинга пациентов, сбора информации о приверженности пациентов лечению, мониторинга в рамках систем компенсации (возмещения).

Допускается проведение активного сбора информации по нежелательным реакциям в ходе выполнения различных видов систем организованного сбора данных, в этом случае эти нежелательные реакции следует учитывать как сообщения, полученные по запросу. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие механизма организованного и систематизированного сбора

информации по безопасности в соответствии с выполняемой программой и обеспечение представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченный орган согласно требованиям пунктов 7.1.7 и 7.1.6 настоящих Правил в случае определения соответствия критериям незамедлительного репортирования.

В случае если в рамках системы организованного сбора данных нежелательная реакция была выявлена не в процессе организованного сбора данных по безопасности, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат, которые были сообщены держателю регистрационного удостоверения медицинским работником или пациентом, следует рассматривать как сообщения о полученной не по запросу подозреваемой нежелательной реакции и представлять сообщение соответствующим образом.

7.2.2.3. Сообщения, опубликованные в научно-медицинской литературе.

Держателям регистрационных удостоверений следует осуществлять мониторинг публикаций в научно-медицинской литературе во всех государствах, в которых разрешено применение соответствующих лекарственных препаратов в соответствии с пунктом 7.1.1.1.2 настоящих Правил, и представлять обнаруженные сообщения о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов согласно требованиям настоящих Правил.

Срочному репортированию не подлежат следующие выявленные при мониторинге публикаций научно-медицинской литературы сообщения (информация) о нежелательных реакциях:

если владение лекарственным препаратом держателем регистрационного удостоверения можно исключить на основании

указанного в сообщении торгового наименования лекарственного препарата, наименовании действующего вещества, форме выпуска, способе введения, номере серии;

если владение лекарственным препаратом держателем регистрационного удостоверения можно исключить на основании указанных в сообщении стране первоисточника сообщения или стране происхождения подозреваемой нежелательной реакции в случае, если лекарственный препарата не поставлялся держателем регистрационного удостоверения на данную территорию;

если публикация является результатом анализа уполномоченным органом государства-члена базы данных нежелательных реакций; исключение не распространяется на публикации, сформированные по результатам анализа баз данных других уполномоченных органов;

если публикация содержит информацию из общедоступных баз данных, в которой случаи представлены в виде таблиц или построчных перечислений. Исключение не распространяется на публикации, которые позволяют сформировать валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции;

если в публикации представлены результаты пострегистрационных исследований, мета-анализов или научных обзоров;

если в публикации представлена информация по нежелательным реакциям у группы пациентов во взаимосвязи с применением определенного лекарственного препарата и отсутствуют индивидуальные данные по пациентам, которые позволяют сформировать валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

Сведения по безопасности, представленные в таких научных публикациях, следует рассматривать в соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности и они должны приниматься во внимание при анализе влияния этих сведений на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата. О любой новой информации по безопасности, которая может повлиять на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата, следует незамедлительно уведомлять уполномоченный орган государства-члена, на территории которого зарегистрирован лекарственный препарат.

7.2.2.4. Подозреваемые нежелательные реакции, связанные с дефектом качества или фальсифицированными лекарственными препаратами.

Если сообщение о подозреваемой нежелательной реакции связано с применением лекарственного препарата, фальсификация которого подозревается либо установлена, или лекарственного препарата ненадлежащего качества, данное сообщение подлежит репортированию (в случае отнесения его к валидному сообщению).

В этих случаях в целях охраны общественного здоровья может потребоваться проведение таких срочных мер, как отзыв с рынка 1 дефектной серии лекарственного препарата или более. Держателям регистрационных удостоверений следует использовать систему, обеспечивающую проведение незамедлительной оценки и расследование полученного сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, связанной с фальсифицированным лекарственным препаратом или дефектом качества лекарственного препарата. В случае подтверждения наличия дефекта качества требуется незамедлительное уведомление держателем регистрационного удостоверения

непосредственного производителя лекарственного препарата и уполномоченных органов государств-членов.

7.2.2.5. Подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат.

Инфекционным агентом считается любой микроорганизм, вирус или инфекционная частица (например, прион, протеин, передающие трансмиссивную губчатую энцефалопатию), патогенные или непатогенные.

Подозрение на факт передачи инфекционных агентов через лекарственный препарат рассматривается как серьезная нежелательная реакция, подлежащая срочному репортированию в течение 15 календарных дней с даты получения держателем регистрационного удостоверения или его уполномоченным представителем минимальной требуемой информации в соответствии с пунктом 7.1.7 настоящих Правил. Данное требование распространяется также на вакцины.

Держателям регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, требуется иметь систему, обеспечивающую в случае подозрения на передачу инфекционного агента незамедлительное уведомление производителя лекарственного препарата, соответствующие уполномоченные органы контроля обращения препаратов крови и уполномоченных органов государств-членов.

Передача возбудителя инфекции может подозреваться на основании клинических признаков или симптомов, а также лабораторных результатов исследований, указывающих на наличие инфекции у пациента, подвергшегося воздействию лекарственного препарата. Следует уделять особое внимание обнаружению инфекций или возбудителей инфекций, о которых имеется информации, что они

способны передаваться через лекарственный препарат, но при этом следует учитывать также и риск появления неизвестных возбудителей.

Оценку подозреваемой передачи инфекционного агента посредством лекарственного препарата следует проводить с особой осторожностью и обеспечивать, насколько это возможно, разграничение причин инфицирования (например, инъекция или прием), источника инфекции (например, контаминация лекарственного препарата) и клинического состояния пациента на момент предполагаемого инфицирования (иммунодепрессивное состояние или предшествующая вакцинация).

Подтверждение контаминации (включая несоответствующую инактивацию или ослабление вирулентности (аттенуацию) возбудителей инфекции как активных веществ) подозреваемого лекарственного препарата повышает степень доказательности передачи возбудителя инфекции и подозрения на наличие дефекта качества лекарственного препарата.

7.2.2.6. Экстренные проблемы по безопасности.

При применении лекарственных препаратов могут быть выявлены события или результаты наблюдений, которые могут оказывать существенное влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата, пациента или общественное здоровье, что требует незамедлительной оценки со стороны уполномоченного органа и может потребовать принятия срочных регуляторных мер, а также информирования работников системы здравоохранения и пациентов. Представление информации по выявленным экстренным проблемам по безопасности выполняется в соответствии с требованиями устанавливаемыми в пункте 9.2.3 раздела 9 настоящих Правил. В случае, если основанием для выявления экстренной проблемы по

безопасности явились отдельные случаи подозреваемых нежелательных реакций, должны быть выполнены требования по представлению индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

7.2.2.7. Представление сообщений о нежелательных реакциях в период между подачей заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата и получением удостоверения о его государственной регистрации.

В период времени между подачей заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата и получением удостоверения о его государственной регистрации у держателя регистрационного удостоверения может появиться информация (по качеству, клиническим или доклиническим данным), изменяющая соотношение «польза – риск» лекарственного препарата. В обязанности держателя регистрационного удостоверения входит обеспечение незамедлительного представления данной информации уполномоченному органу государства-члена, который проводит экспертизу и регистрацию лекарственного препарата, в соответствии с требованиями пунктов 7.2.2.6 и 9.2.3 настоящих Правил.

В случае получения держателем регистрационного удостоверения сведений о нежелательных реакциях, выявленных при применении лекарственного препарата на территории других стран, валидные индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях и иная информация по безопасности подлежит представлению в уполномоченный орган согласно пункту 7.1.7.1 настоящих Правил.

7.2.2.7. Представление сообщений о нежелательных реакциях в период после приостановления действия или отзыва регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения должен продолжать собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с рассматриваемым лекарственным препаратом, после приостановления действия его регистрационного удостоверения с выполнением репортирования в случаях, которые удовлетворяют критериям срочного репортирования.

В случае отзыва регистрационного удостоверения уполномоченные органы должны понуждать держателя регистрационного удостоверения продолжать собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат (например, для облегчения выполнения оценки в случае развития отсроченных нежелательных реакций или для получения ретроспективных сообщений о нежелательных реакциях).

7.2.2.8. Представление сообщений о нежелательных реакциях в период чрезвычайных ситуаций в сфере здравоохранения.

Чрезвычайная ситуация в сфере здравоохранения – это угроза общественному здоровью, официально установленная Всемирной организацией здравоохранения. В случае чрезвычайной ситуации в сфере здравоохранении уполномоченные органы вправе вносить поправки в требования к регулярности ~~составления отчетов~~ представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. Такие поправки принимаются отдельно для каждого случая чрезвычайной ситуации и извещения о них размещаются на официальных сайтах уполномоченных органов государств-членов в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

7.2.2.9. Представление сообщений, основанных на судебных исках в отношении вреда, причиненного применением лекарственных препаратов.

С сообщениями, возникающими по результатам рассмотрения судебных исков в отношении применения лекарственных препаратов, следует работать как с сообщениями, полученными без запроса. Следует представлять валидные сообщения только о нежелательных реакциях, в которых репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи нежелательного воздействия с подозреваемым лекарственным препаратом. В этих случаях при определении соответствия критериям незамедлительного репортирования валидные индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях подлежат представлению в уполномоченный орган государств-членов в соответствии с пунктами 7.1.6 и 7.1.7 настоящих Правил.

При получении большого количества потенциальных сообщений о серьезных нежелательных реакциях держатель регистрационного удостоверения, в качестве исключения, может согласовать с уполномоченным органом продление срока представления индивидуальных сообщений до 30 календарных дней.

7.2.2.10. Представление сообщений о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению.

Применение лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению может быть обусловлено различными причинами. Примеры включают случаи применения лекарственного препарата с преднамеренным несоблюдением условий, определяемых в одобренной действующей информации по лекарственному препарату

(общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению), такие как:

применение лекарственного препарата не в соответствии с утвержденными показаниями к применению;

применение у группы пациентов, которым не рекомендовано применение лекарственного препарата;

отличие пути введения или способа введения;

отличие режима дозирования.

Требования по представлению сообщений о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению определяются в соответствии со следующими условиями согласно результату применения относительно причинения вреда здоровью или жизни пациента:

применение лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению с причинением пациенту вреда в результате развития подозреваемой нежелательной реакции.

В случае получения информации о развитии нежелательной реакции держателем регистрационного удостоверения предпринимаются меры по обеспечению последующего сбора информации о нежелательной реакции с целью обеспечения как можно более полных данных по каждому из сообщений. Представление валидных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся в результате применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению выполняется согласно

пунктам 7.1.6 и 7.1.7 настоящих Правил в случае определения соответствия критериям незамедлительного репортирования.

В случаях, когда это применимо, оценка соотношения «польза-риск» лекарственного препарата в периодически обновляемом отчете по безопасности должна включать клинически значимые риски применения лекарственного препарата не в соответствии с одобренной информацией по применению.

В соответствии с разделом V настоящих Правил при наличии научно-обоснованных оснований подтверждения взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, нежелательная реакция может оцениваться как потенциальный риск, либо, в случае соответствия критериям важной проблемы по безопасности, как важный потенциальный риск с включением в спецификацию по безопасности плана управления рисками лекарственного препарата. Данная рекомендация особенно распространяется на случаи, когда выявленный аспект профиля безопасности характеризуется существенными отличиями между основной популяцией и популяцией, у которой лекарственный препарат использовался не в соответствии с одобренной информацией по применению. Включение проблемы по безопасности в перечень важных потенциальных рисков плана управления рисками требует последующего выполнения держателем регистрационного удостоверения мероприятий по последующей оценке данного важного риска, как части плана по фармаконадзору.

Применение лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по

медицинскому применению без причинения вреда пациенту и подозреваемой нежелательной реакции.

Держателем регистрационного удостоверения должен быть обеспечен сбор и оценка информации по применению лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению с целью выполнения обязательств по непрерывной оценке и информирования уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. План управления рисками включает оценку аспектов применения лекарственного средства в условиях рутинной клинической практики и определяет пропорциональный установленным рискам подход по дальнейшему мониторингу и изучению. В случае определения применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению как проблемы по безопасности, то есть установления взаимосвязи между данным несоответствием одобренным условиям применения лекарственного препарата и важным потенциальным риском, в плане управления рисками представляется оценка необходимости выполнения следующих мероприятий по фармаконадзору:

разработка целевых опросников по последующему сбору информации о нежелательных реакциях, развивающихся в результате применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению;

использование других обязательных форм рутинных мероприятий по фармаконадзору целевого сбора индивидуальных сообщений о

случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, не сопровождающихся развитием нежелательных реакций;

проведение специальных исследований (таких, как исследование по изучению применения, оценка баз данных).

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, которые не сопровождались развитием нежелательных реакций, не подлежат представлению в уполномоченный орган, поскольку не соответствуют минимальным критериям соответствия валидным сообщениям.

Лекарственные препараты, которые не имеют разработанного и утвержденного плана управления рисками, также должны оцениваться держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом в отношении наличия возможной проблемы по безопасности, обусловленной применением не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению. В случае установления данной проблемы по безопасности определяется необходимость разработки плана управления рисками или проведения пострегистрационного исследования по безопасности.

7.3. Подготовка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

7.3.1. Общие принципы подготовки индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

Обмен информацией индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях осуществляется в электронном виде с использованием терминологии MedDRA и в соответствии с применимым форматом электронных данных E2B. В целях выполнения оценки информация в представляемом индивидуальном сообщении должна быть максимально полной. В случае, если является очевидным, что репортером не была направлена полная имеющаяся информация по индивидуальному случаю, получатель может запросить повторное представление индивидуального сообщения о нежелательной реакции с включением полной информации в соответствии с требованиями к электронной подаче данных в течение 24 часов с целью последующей медицинской оценки и использования в процедуре выявления сигнала.

В случае если подозреваемая нежелательная реакция, информация о которой представлена в форме индивидуального сообщения, может оказать существенное влияние на соотношение «польза-риск» лекарственного препарата, данная информация оценивается как экстренная проблема по безопасности и подлежит представлению в уполномоченный орган как индивидуальное сообщение и как экстренная проблема по безопасности в соответствии с пунктом 9.2.3 настоящих Правил. В этом случае основания для отнесения информации данного сообщения к экстренной проблеме по безопасности и предлагаемые меры включаются в раздел «Комментарии отправителя» согласно электронному формату данных индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B.

7.3.2. Информация о подозреваемых, взаимодействующих и сопутствующих лекарственных препаратах.

В сообщении о нежелательной реакции следует указывать наименования подозреваемых, взаимодействующих и (или)

сопутствующих лекарственных препаратов, их режимы дозирования и даты начала и окончания терапии. Отнесение лекарственных препаратов к подозреваемым, взаимодействующим или сопутствующим основывается на оценке первичного репортера нежелательной реакции. В случае несогласия уполномоченного органа или держателя регистрационного удостоверения с характеристикой роли лекарственных препаратов, сделанной первоисточником, данное расхождение отражается в разделе «Комментарии отправителя» согласно электронному формату данных индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B с сохранением первичной оценки репортера. Для комбинированных лекарственных препаратов, которые содержат более одного действующего вещества, необходимо отдельно указывать каждое действующее вещество. При наличии информации о торговом наименовании подозреваемого или взаимодействующего лекарственного препарата указывается торговое наименование и наименование действующего вещества (действующих веществ). В случае наличия соответствующей информации по подозреваемому или взаимодействующему лекарственному препарату также указывается страна, в которой пациент получил данный лекарственный препарат, номер регистрационного удостоверения, страна, в которой лекарственный препарат был зарегистрирован и (или) номер серии.

7.3.2.1. Подозрение на взаимосвязь с терапевтическим классом лекарственного препарата.

В случае если по подозреваемому лекарственному препарату отсутствует указание торгового или международного наименование (например, первоисточником указан только терапевтический класс), либо в случае невозможности структурирования назначаемой терапии, данная информация включается в раздел описания случая и не

включается в структурированные элементы данных наименований лекарственных препаратов или действующих веществ. Аналогичный принцип применяется в случае описания реакций взаимодействия лекарственных препаратов с продуктами питания (например, с грейпфрутовым соком). Если в сообщении описываемый случай нежелательной реакции указан как связанный с терапевтическим классом лекарственных препаратов, такое сообщение считается неполным и не отвечает критериям незамедлительного представления в уполномоченные органы. В этом случае лицо, ответственное за представление сообщения в уполномоченные органы государств-членов, должно принять необходимые меры по сбору недостающей информации о подозреваемом лекарственном препарате.

7.3.2.2. Подозрение на реакцию взаимодействия.

При описании реакций взаимодействия, которые могут включать взаимодействие лекарственных препаратов (включая биологические лекарственные препараты), а также взаимодействие лекарственных препаратов с продуктами питания, изделиями медицинского назначения, алкоголем, кодирование подозреваемого взаимодействия и внесение информации о связанной с реакцией взаимодействия нежелательной реакцией выполняется в соответствии с рекомендуемой терминологией MedDRA и следующими разделами формата электронных данных E2B:

для описания взаимодействия лекарственных препаратов в разделе «Характеристика роли лекарственного препарата» для всех взаимодействующих веществ выбирается характеристика «взаимодействующий лекарственный препарат»;

для описания взаимодействия лекарственного препарата с продуктами питания или иными нелекарственными агентами информация по взаимодействующему лекарственному препарату

включается в раздел «Информация по лекарственному препарату», информация по взаимодействующему нелекарственному агенту включается в описание случая.

7.3.2.3. Подозрение на взаимосвязь со вспомогательным веществом лекарственного препарата.

В случае, если первоисточник подозревает возможную роль одного из вспомогательных веществ в развитии нежелательной реакции (например, красителя, консерванта, стабилизатора, ароматизатора и т. д.) информация по подозреваемому вспомогательному веществу отдельно приводится в разделе «Информация по лекарственному препарату», отражается в описании случая и, при наличии, в разделе «Результаты тестирования и исследований пациента» приводятся данные результатов исследований (положительные или отрицательные), которые предполагают наличие взаимосвязи нежелательной реакции и одного из вспомогательных веществ лекарственного препарата.

7.3.2.4. Важная дополнительная информация по лекарственному препарату.

В случае наличия дополнительной информации по лекарственному препарату, которая может являться важной для выполнения анализа данных и оценки случая, она должна быть включена в сообщение в раздел «Дополнительная информация по лекарственному препарата» с соответствующим выбором раздела и кодированием дополнительной характеристики согласно терминологического отнесения MedDRA: фальсифицированный лекарственный препарат, передозировка, лекарственный препарат принимался отцом пациента, лекарственный препарат принимался после истечения срока хранения, результаты тестирования серии подтвердили соответствие требованиям спецификации, результаты тестирования серии продемонстрировали

отклонение от требований спецификации, ошибка медицинского применения, неправильное применение, наличие зависимости, воздействие в результате выполняемой профессиональной деятельности или применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению. В раздел «Диагноз отправителя» может быть включено описание признаков и симптомов, подтверждающих определенный диагноз, либо охарактеризована роль подозреваемого препарата в разделе «Комментарии отправителя». В случае, если первоисточником не сделаны особые указания относительно дополнительной характеристики лекарственного препарата, однако это является очевидным из клинического контекста сообщения, отправитель может по своему усмотрению внести дополнительную информацию по характеристике лекарственного препарата в указанный раздел, однако в этом случае рекомендуется принятие последующих мер для получения дополнительной информации. Часть для свободного текста раздела «Дополнительная информация по лекарственному препарата» может быть использована для присоединения любой дополнительной информации по данному разделу, например, данных по истечению срока годности для указанной серии лекарственного препарата.

7.3.3. Подозреваемая нежелательная реакция.

В сообщении о нежелательной реакции должна быть указана вся имеющаяся информация по репортируемой подозреваемой нежелательной реакции. Необходимые данные включают даты начала и окончания нежелательной реакции (или продолжительность), серьезность нежелательной реакции, исход нежелательной реакции на дату последнего наблюдения, временной интервал между началом применения подозреваемого лекарственного препарата и началом

нежелательной реакции, описание нежелательной реакции первоисточником, страна, в которой нежелательная реакция была выявлена.

Кодирование диагноза, предварительного диагноза или симптомов и признаков выполняется с использованием текущей версии терминологического классификатора MedDRA и согласно терминологии нижнего уровня. В случае, если в сообщении сообщается диагноз пациента, характеризующий развитие нежелательной реакции, и характерные симптомы проявления данного состояния, предпочтительным является кодирование непосредственного диагноза согласно термину нижнего уровня MedDRA. При отсутствии указания диагноза все включенные в сообщение симптомы и отклонения должны быть отражены путем использования соответствующего термина MedDRA. В случае если данные симптомы являются типичным клиническим проявлением определенного диагноза, данный диагноз может быть дополнительно внесен в соответствии с терминологическим отнесением MedDRA уполномоченным органом или держателем регистрационного удостоверения как часть диагноза или комментария отправителя.

При указании первоисточником в описании случая симптомов, которые не являются типичным клиническим проявлением диагноза первоисточника, и подозревается, что данные симптомы являются нежелательными реакциями, данные симптомы должны быть отражены в сообщении с отнесением к соответствующим состояниям согласно MedDRA терминологии.

В случае несогласия уполномоченного органа или держателя регистрационного удостоверения с диагнозом, сообщаемым первоисточником, альтернативный диагноз может быть включен в

раздел диагноза отправителя с приведением оснований расхождения во мнения с первичным репортером в части комментариев отправителя.

В случае смерти пациента в сообщение должна быть включена информация по дате и причине смерти, включая, при наличии, данные аутопсии. Если определяется, что смерть пациента не связана с нежелательной реакцией и обусловлена иными причинами, например прогрессированием заболевания, летальный исход не должен использоваться в качестве критерия серьезности нежелательной реакции.

7.3.4. Описание нежелательной реакции и оценка причинно-следственной связи.

Для каждого отдельного сообщения представляется информация по описанию развившейся нежелательной реакции в случае наличия необходимых данных в сообщении, полученном от первоисточника. Представление описания является обязательным для серьезных нежелательных реакций. Информация о развитии нежелательной реакции должна быть изложена в логической и временной последовательности, в соответствии с хронологией изменения состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную последующую информацию.

Описание должно быть всесторонним и выступать как самостоятельный медицинский отчет, содержащий все известные важные клинические данные и связанные с ними сведения (лабораторные, диагностические и иные сведения), включая характеристику пациента, детализацию лечения, историю болезни, клиническое течение проявлений, диагноз, нежелательные реакции и их исход, важные лабораторные данные и любую другую информацию, которая подтверждает или опровергает подозреваемые нежелательные

реакции. Должны быть обобщены основные результаты вскрытия или результаты посмертного исследования (если применимо). Информация по описанию случая включается в раздел «Краткое описание случая» электронного формата E2B данных индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

Комментарии первичного источника сообщения о нежелательной реакции в части диагноза или оценки причинно-следственной взаимосвязи приводятся в разделе «Комментарии репортера» электронного формата данных.

Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений вправе сделать комментарии либо предложить альтернативный вариант в отношении диагноза или оценки причинно-следственной связи между подозреваемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией в случае расхождения во мнении с первоисточником (репортером). Комментарии в этом случае представляются в разделе «Комментарии отправителя».

Оценка степени достоверности причинно-следственной взаимосвязи каждого из лекарственных препаратов с каждой репортируемой нежелательной реакцией представляется в сообщении в структурированной форме. Сообщение может включать оценку, сделанную разными источниками (первичным репортером, держателем регистрационного удостоверения, уполномоченным органом государства-члена) с использованием различных методов оценки причинно-следственной взаимосвязи. В электронном формате данных E2BR3 информация по оценке причинно-следственной взаимосвязи отражается в разделе «Лекарственный препарат – нежелательная реакция (явление)».

7.3.5. Результаты анализов и инструментальных исследований.

В описании нежелательной реакции следует фиксировать результаты анализов и процедур, выполненных с целью диагностики или подтверждения реакции (явления) (включая анализы, проведенные для исследования причины, не связанной с лекарственным препаратом (например, серологические анализы на инфекционный гепатит при подозрении на гепатит, вызванный лекарственным препаратом)). Следует сообщать о положительных и об отрицательных результатах анализов и инструментальных исследований.

Информация по результатам анализов и инструментальных исследований должна быть представлена в сообщении в структурированном виде в соответствии с действующей версией терминологии MedDRA в разделе «Результаты тестов и процедур, полученных при исследовании пациента» электронного формата E2B данных индивидуального сообщения о нежелательной реакции с указанием видов исследований, полученных результатов, интервала нормальных значений по тестируемым показателям (если это применимо) и комментария репортера относительно полученных результатов. В случае невозможности представления информации в структурированном виде данные могут быть представлены в текстовом виде в части для свободного текста в разделе «Результаты тестов и процедур».

7.3.6. Дополнительные документы и информация.

Ключевая информация из дополнительных документов, предоставляемых в подтверждение данных в сообщении о нежелательной реакции, должна быть включена в соответствующие разделы индивидуального сообщения о нежелательной реакции. В разделе «Дополнительные доступные документы» электронного формата индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B

делается указание относительно приложения к сообщению дополнительных документов или информации с включением непосредственно документов в направляемое сообщение в подразделе «Прилагаемые документы». В случае если отправителем направляются дополнительные документы или информация, в подразделе «Документы, находящиеся в распоряжении отправителя» приводится описание вида данных документов (например, данных медицинской документации, заключение по результатам аутопсии). Обработка представленных дополнительных документов и информации должна выполняться с учетом действующего на территории государства-члена законодательства по защите персональных данных.

7.3.7. Последующая информация.

Принимая во внимание представление индивидуального сообщения о нежелательной реакции на разных этапах различным получателям статус сообщения относительно первичного или последующего представления определяется на уровне получателя. В целях определения статуса индивидуального сообщения о нежелательной реакции на уровне получателя используются данные по дате получения сообщения получателем, уникальному идентификационному номеру индивидуального сообщения и номеру, присвоенному получателем. Наличие точных дат получения сообщения (то есть с указанием даты, месяца и года) является обязательным для определения статуса сообщения. С целью обеспечения надлежащего контроля обновления информации и статуса сообщения уникальный идентификационный номер индивидуального сообщения о нежелательной реакции и дата первого получения данного сообщения должны сохраняться неизменными на уровне уполномоченных органов и держателей регистрационных удостоверений с отражением в разделах

«Международный уникальный идентификационный номер» и «Дата первого получения сообщения» соответственно. Идентификационный номер, присваиваемый отправителем, включается в раздел «Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции». При получении каждой последующей информации держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом выполняется обновление точной даты получения последней информации по сообщению о нежелательной реакции вне зависимости от значимости данной информации в разделе «Дата получения последней информации по сообщению о нежелательной реакции» электронного формата индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B. Новая последующая информация в части краткого описания случая должна включаться в сообщение в раздел «Краткое описание случая, клиническое описание, терапевтические меры, исход и дополнительная информация по случаю» с возможностью идентификации обновленной части данных и, в случаях когда это применимо, в структурированной форме.

7.3.7.1. Важная последующая информация.

Отправителю сообщения о нежелательной реакции следует направлять последующую информацию по нежелательной реакции незамедлительно, если получена новая важная медицинская информация. Важная новая информация означает в том числе новые подозреваемые нежелательные реакции, изменение в оценке причинно-следственной связи и любую новую информацию или данные об изменении первоначальной (предшествующей) информации о случае, если они влияют на медицинскую интерпретацию нежелательной реакции. Определение отнесения новых данных по нежелательной

реакции к важной новой информации, основывается на медицинской оценке соответствия вышеуказанным критериям.

Следует учитывать как значительные изменения информации о нежелательных реакциях любые ситуации, при которых по отдельным случаям нежелательных реакций происходит понижение критериев серьезности и (или) оценки причинно-следственной (например, последующая информация приводит к изменению критериев серьезности с серьезной нежелательной реакции на несерьезную или оценка причинно-следственной связи изменяется с имеющей какой-либо уровень взаимосвязи на сомнительную взаимосвязь) и сообщать о таких случаях согласно требованиям к срочному представлению информации о нежелательных реакциях.

Представление новой версии индивидуального сообщения о нежелательной реакции может потребоваться при получении административной информации по случаю, которая может повлиять на процедуру управления случаем. Например, получение данных по параметрам идентификации сообщений при выполнении процедуры контроля дублирующих сообщений подлежит отражению в разделе «Иные идентификаторы случая при предшествующей передаче данных». В случае, если отправителем представляются дополнительные документы для подтверждения изменения ранее выполненной медицинской оценки, новые документы включаются в раздел «Дополнительные доступные документы» электронного формата индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B.

7.3.7.2. Последующая информация, не отвечающая критериям важной информации.

В случае если последующая информация вносит незначительные изменения в первоначальные данные и оценку нежелательной реакции,

она не подлежит незамедлительному представлению. Как незначительные изменения рассматриваются изменения отдельных хронологических дат в процессе описания и оценки нежелательной реакции без влияния на оценку либо передачу случая или исправления опечаток в предыдущей версии случая, либо исправление типографических ошибок в представленном ранее сообщении. Следует тем не менее получить медицинское экспертное мнение относительно значимости последующей информации, так как формальная оценка является недостаточной (например, изменение в сообщении о нежелательной реакции даты рождения пациента представляет собой существенное изменение информации о возрасте пациента, если приводит к переносу информации о нежелательном действии лекарственного препарата на иную возрастную группу пациентов). Внесение изменений в части используемого термина MedDRA в связи с обновлением версии терминологического классификатора также может оцениваться как не относящееся к важным изменениям, если данное изменение не влияет на медицинскую оценку случая нежелательной реакции.

7.3.8. Внесение изменений в сообщение о нежелательной реакции.

Общие рекомендации по внесению изменений в представленное в уполномоченный орган индивидуальное сообщение о нежелательной реакции определяются пунктом 7.1.7.3 настоящих Правил. Внесение изменений выполняется в случае внесения корректировки в ранее представленное сообщение по результатам выполненной внутренней или экспертной оценки, которая не основана на получении новой информации, требующей представления последующего сообщения о нежелательной реакции. В случае, если вносимое изменение влияет на медицинскую оценку случая, индивидуальное сообщение должно быть

представлено повторно с включением информации по вносимому изменению в части описания случая. Например, изменения терминологического кода MedDRA в связи с пересмотром ранее выполненной медицинской интерпретации случая нежелательной реакции может рассматриваться как существенное изменение и требует повторного представления индивидуального сообщения о нежелательной реакции в формате внесения изменений (примеры отнесения вносимых изменений в сообщение о нежелательной реакции приводятся в пункте 7.3.7 настоящих Правил). При внесении изменений в информацию в разделах «Международный уникальный идентификационный номер», «Дата первого получения сообщения от первоисточника», «Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции», «Дата получения последней информации по сообщению о нежелательной реакции», «Организация отправителя» сохраняется без изменений, в разделе «Аннулирование сообщения или внесение изменений» выбирается вариант внесения изменений в ранее представленное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции с указанием соответствующих оснований в разделе «Основания для аннулирования или внесения изменений».

Дополнительные документы, предоставляемые по запросу уполномоченного органа, такие как перевод индивидуального сообщения о нежелательной реакции на русский язык, подтверждающие документы по сообщению или публикации, на которые делается ссылка в сообщении, представляются в форме изменения первичного сообщения с включением документов в разделе «Прилагаемые документы» электронного формата индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B.

7.3.9. Аннулирование индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

Процедура аннулирования индивидуального сообщения о нежелательной реакции должна использоваться для обозначения недействительности ранее представленного сообщения, например в случае признания всего случая ошибочным или в случае выявления дублирующих сообщений.

Аннулирование ранее представленных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях выполняется с соблюдением следующих принципов:

основания для аннулирования должны точно и однозначно формулировать причину, на основании которого ранее представленное сообщение не считается действительным. Например, указание в качестве основания для аннулирования формулировок подобных «сообщение более не отвечает критериям репортирования» или «сообщение было представлено по ошибке» не являются достаточными обоснованиями для выполнения процедуры аннулирования;

индивидуальное сообщение может быть аннулировано только организацией, первоначально представившей данное сообщение;

в случае аннулирования индивидуального сообщения оно не подлежит последующему восстановлению как действительное;

отдельные последующие сообщения к первоначально представленному индивидуальному сообщению не подлежат аннулированию, аннулировано может быть полное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, к которому были сформированы последующие сообщения;

аннулированные индивидуальные сообщения в последующем не включаются в выполняемую научную оценку данных по безопасности,

поскольку не считаются действительными. Однако аннулированное сообщение при этом следует сохранить в базе данных фармаконадзора отправителя и получателя для целей последующей аудиторской проверки.

При выполнении процедуры аннулирования индивидуального сообщения о нежелательной реакции в разделах «Международный уникальный идентификационный номер», «Дата первого получения сообщения от первоисточника», «Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции», «Дата получения последней информации по сообщению о нежелательной реакции», «Организация отправителя» сохраняется без изменений, в разделе «Аннулирование сообщения или внесение изменений» выбирается вариант аннулирования ранее представленного индивидуального сообщения о нежелательной реакции с указанием соответствующих оснований в разделе «Основания для аннулирования или внесения изменений». В случае необходимости последующего представления ранее аннулированного индивидуального сообщения, сообщению присваиваются новые идентификационные номера в разделах «Международный уникальный идентификационный номер» «Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции».

7.3.10. Законодательство по защите персональных данных.

При выполнении обязанностей по фармаконадзору в части работы с данными по нежелательным реакциям, включающей обработку персональных данных пациентов или первоисточников сообщений о нежелательных реакциях, должно быть обеспечено выполнение требований законодательства государств-членов по защите личных данных. В случае если законодательством государства-члена не

допускается передача персональных данных в базу данных нежелательных реакций Союза держателями регистрационных или уполномоченными органами государств-членов при обработке персональных данных должно быть обеспечено применение кодирования (обезличивания) с изменением личных данных (например, фамилии, имени, адреса) псевдонимами или кодами в соответствии с применимыми рекомендациями в области регулирования обращения цифровых персональных данных в здравоохранении. В качестве альтернативы с целью защиты персональных данных при обмене сообщениями о нежелательных реакциях в электронном формате E2B может быть использована специальная система маскирования данных (*null Flavours*), с помощью которой в целях обеспечения безопасности персональные данные становятся недоступными для получателя, но при этом не фиксируются как отсутствующие данные.

Применение методов защиты персональных данных должно быть организовано держателями регистрационных удостоверений или уполномоченными органами таким образом, чтобы не создавались препятствия для эффективного и своевременного обмена и оценки данных по безопасности; принимая во внимание высокий уровень значимости таких персональных данных, как возраст или возрастная группа пациентов и пол, требуется сохранение данной части личных данных в видимом и не подлежащем редактированию формате.

7.3.11. Использование языка при представлении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

Представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в системе фармаконадзора основано на передаче информации в структурированном и кодированном электронном формате, что позволяет выполнять обработку, обобщение данных и выявление

сигналов. Выполнение научной оценки случаев нежелательных реакций и оценки сигнала требует наличия в сообщениях краткого медицинского описания случаев нежелательных реакций.

В случае представления держателями регистрационных удостоверений индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, части первоначального описания нежелательной реакции первоисточником и краткого описания нежелательной реакции представляются

на русском языке (либо с включением перевода на русский язык) при выявлении нежелательной реакции на территории государств-членов;

на английском языке при выявлении нежелательной реакции на территории других стран.

При формировании индивидуального сообщения о нежелательной реакции в разделе «Реакция (Явление)» формы сообщения в соответствии с описанием первоисточника на национальном языке» сохраняется первоначальный текст с описанием подозреваемой нежелательной реакции первоисточником, в разделе «Реакция (Явление)» формы сообщения в соответствии с описанием первоисточника с переводом» представляется перевод первоначального текста с описанием подозреваемой нежелательной реакции первоисточником на русский язык в соответствии с требованиями пунктом 7.3.11 настоящих Правил. В части раздела «Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация по случаю» представляется краткое описание подозреваемой нежелательной реакции на русском или английском языках в соответствии с пунктом 7.3.11 настоящих Правил.

При предоставлении отправителем одновременно с индивидуальным сообщением о нежелательной реакции дополнительных документов на любом из национальных языков, перевод на русский язык представляется держателем регистрационного удостоверения в случае запроса со стороны уполномоченного органа государства-члена.

7.3.12 Особые ситуации.

7.3.12.1. Применение лекарственных препаратов в период беременности и кормления грудью.

При организации работы с сообщениями о применении лекарственных препаратов в период беременности и кормления грудью требуется соблюдать общие рекомендации, определяемые в пункте 7.1.6.1 настоящих Правил.

При подготовке индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся в результате применения лекарственных препаратов в период беременности или кормления грудью следует обеспечить выполнение следующих рекомендаций.

7.3.12.1.1. Развитие подозреваемой нежелательной реакции у ребенка (плода), за исключением случаев самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности или гибели плода.

В случае развития у плода или ребенка, подвергшихся воздействию одного или нескольких лекарственных препаратов в результате их применения родителем, одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакций, за исключением случаев самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности или гибели плода при беременности, в одном индивидуальном сообщении должна быть представлена информация по родителю и по ребенку (плоду). В данном случае сообщение является сообщением по родителю –

ребенку (плоду). В разделе данных по пациенту «Характеристика пациента» представляется информация по ребенку (плоду). Данные по матери или отцу, которые явились причиной воздействия подозреваемого лекарственного препарата на ребенка (плод), должны быть представлены в структурированной форме в разделе «Информация по родителю для случаев сообщений по родителю – ребенку (плоду)». В случае, если оба из родителей явились причиной воздействия на ребенка (плод), в структурированном виде представляется информация по матери; информация по отцу представляется в кратком описании совместно с иной информацией по краткому медицинскому описанию случаю в разделе «Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация по случаю».

7.3.12.1.2. Развитие подозреваемой нежелательной реакции у родителя и ребенка (плода).

При развитии подозреваемых нежелательных реакций за исключением случаев самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности или гибели плода при беременности, у родителя и ребенка (плода), подвергшегося воздействию одного или нескольких лекарственных препаратов в результате их применения родителем, формируется два отдельных сообщения о развитии нежелательной реакции у родителя (матери или отца) и ребенка (плода). С целью установления взаимосвязи между сообщениями для последующей совместной оценки, индивидуальным сообщениям должны быть присвоены взаимосвязанные идентификационные номера с использованием раздела данных «Идентификационный номер индивидуального сообщения, взаимосвязанного с данным сообщением»

электронного формата индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B.

7.3.12.1.3. Отсутствие нежелательной реакции у ребенка (плода).

В случае отсутствия нежелательной реакции у ребенка (плода), подвергшегося воздействию одного или нескольких лекарственных препаратов в результате их применения родителем, сообщение по родителю – ребенку (плода) не является применимым. Вне зависимости от результата приема одного или нескольких лекарственных препаратов родителем формируется индивидуальное сообщение по родителю, как пациенту, с описанием внутриутробного воздействия лекарственного препарата на ребенка. В раздел «Характеристика пациента» включаются данные по матери или отцу ребенка (плода). Индивидуальное сообщение не подлежит представлению в случае, если у родителя в результате применения одного или нескольких лекарственных препаратов не развилась нежелательная реакция.

7.3.12.1.4. Сообщение о самопроизвольном аборте на ранних сроках беременности или выкидыше.

При получении сообщения о самопроизвольном аборте на ранних сроках беременности или выкидыше формируется индивидуальное сообщение по родителю, как пациенту, с включением данных по матери в раздел «Характеристика пациента». В случае приема подозреваемого лекарственного препарата отцом, соответствующий элемент структурированных данных выбирается для включения в формируемое сообщение в разделе «Дополнительная информация по лекарственному препарату» электронного формата индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B.

7.3.12.2. Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе.

При формировании индивидуального сообщения о нежелательной реакции, опубликованного в медицинской литературе, к представлению в электронном виде, заполнению подлежат следующие разделы электронного формата индивидуального сообщения о нежелательной реакции E2B:

раздел данных «Источник литературы» должен быть заполнен с включением указания цифрового (дискретного) идентификатора объекта для публикации в медицинской литературе, которая явилась источником данных по нежелательной реакции;

подробное описание случая нежелательной реакции должно быть включено в раздел «Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация по случаю»;

по запросу уполномоченного органа в случае необходимости выполнения обзора информации по безопасности держателем регистрационного удостоверения предоставляется копия соответствующей публикации (с учетом законодательства в области охраны авторских прав). Копия публикации и перевод публикации, если это применимо, включаются в индивидуальное сообщение о нежелательной реакции в разделе «Прилагаемые документы». В случае если копия публикации представляется отдельно от ранее направленного индивидуального сообщения, первоначально представленное индивидуальное сообщение с включенным дополнительным документом представляется повторно в рамках процедуры внесения изменений в индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

В случае если публикация в медицинской литературе включает описание развития случаев нежелательных реакций у нескольких

пациентов, формируется соответствующее количество индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

7.3.12.3. Сообщения о нежелательных реакциях, обусловленные передозировкой, развитием зависимости, применением не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, неправильным применением, ошибкой применения или воздействием в результате профессиональной деятельности.

При формировании сообщений о развитии нежелательных реакций, обусловленных передозировкой, развитием зависимости, применением не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, неправильным применением, ошибкой применения или воздействием в результате профессиональной деятельности должны использоваться соответствующие термины классификатора MedDRA для правильного отражения характера воздействия лекарственного препарата.

Общие принципы отражения в электронном формате данных E2B особенностей применения лекарственного препарата включают следующее:

информация по подозреваемому лекарственному препарату в части торгового наименования и (или) действующего вещества делается на основании информации, представленной первоисточником сообщения о нежелательной реакции с включением в разделы «Торговое наименование лекарственного препарата» и «Наименование действующего вещества»;

в разделе «Дополнительная информация по лекарственному препарату» выбираются структурированные элементы данных, характеризующих соответствующее воздействие лекарственного препарата (например, передозировка, ошибка применения,

неправильное применение, развитие зависимости, воздействие в результате профессиональной деятельности, применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата). Указание относительно характера воздействия лекарственного препарата в данном разделе делается в случае, если таковое сделано первоисточником сообщения о нежелательной реакции. В случае если первоисточником не было сделано прямое указание относительно передозировки, ошибки применения, неправильного применения, развития зависимости, воздействия в результате профессиональной деятельности, применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, которое может быть трансформировано в соответствующий термин классификатора MedDRA, однако это следует из контекста клинического описания нежелательной реакции, отправитель может выбрать наиболее соответствующий, по его мнению, структурированный элемент данных, характеризующий соответствующее воздействие лекарственного препарата с обеспечением последующего сбора информации и уточнения оценки у первоисточника нежелательной реакции;

в разделе «Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA» должны быть использованы соответствующие термины нижнего уровня для отражения характера воздействия лекарственного препарата и нежелательной реакции (совокупности нежелательных реакций), развившейся в результате данного воздействия. В случае, если это применимо, по результатам оценки сообщения отправителем заполняется раздел «Диагноз (синдром) по мнению отправителя, изменение классификационного отнесения реакции (явления)» формы сообщения с включением соответствующих обоснований в разделе «Комментарии отправителя»;

в случае сообщения о случае ошибки применения, связанной с ошибочным получением пациентом иного, нежели прописанный, лекарственного препарата, в разделе «Характеристика роли лекарственного препарата» выбирается элемент данных «Лекарственный препарат не назначен», в разделе «Информация о лекарственных препаратах» приводятся данные о прописанном лекарственном препарате с указанием того факта, что препарат не был назначен, и данные об ошибочно назначенном лекарственном препарате.

7.3.12.4. Сообщения о недостаточной терапевтической эффективности лекарственных препаратов.

При формировании сообщений о недостаточной терапевтической эффективности в разделе «Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA» следует использовать нижний уровень терминологии MedDRA, наиболее точно отражающий описание подозреваемой недостаточной терапевтической эффективности, представленное первоисточником. Подозреваемый лекарственный препарат включается в раздел «Нежелательная реакция (явление)» в случае, если он назначался по показанию, в отношении которого наблюдается ухудшение состояния пациента. Требования к незамедлительному репортированию в течение 15 календарных дней случаев отсутствия терапевтической эффективности распространяются, в том числе, на случаи, в которых не сообщается о подозреваемой нежелательной реакции (например, для лекарственных препаратов, применяемых для лечения жизнеугрожающих состояний, вакцин, средств контрацепции) и репортером не указано соответствие развившегося у пациента состояния критериям серьезной нежелательной реакции.

7.3.12.5. Сообщения о нежелательных реакциях, связанных с дефектом качества лекарственного препарата или применением фальсифицированных лекарственных препаратов.

7.3.12.5.1. Сообщения о нежелательных реакциях, связанных с дефектом качества лекарственного препарата.

При формировании сообщений о нежелательных реакциях, связанных с подозреваемым дефектом качества лекарственного препарата, в разделе «Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA» следует использовать нижний уровень терминологии MedDRA, наиболее точно отражающий описание дефекта качества, представленное первоисточником.

Общие принципы отражения в электронном формате данных E2B информации о нежелательной реакции включают следующее:

в дополнение к обязательному для заполнения разделу «Наименование лекарственного препарата согласно информации первоисточника» заполняется раздел «Информация по лекарственным препаратам» в соответствии с информацией, представленной первоисточником и согласно рекомендациям по формированию данных в отношении подозреваемых, взаимодействующих и одновременно назначаемых лекарственных препаратах;

в разделе «Дополнительная информация по лекарственному препарату» выбирается элемент структурированных данных в случае наличия соответствующего однозначного указания в сообщении первоисточника: лекарственный препарат после истечения срока годности, контроль качества серии и партии лекарственного препарата подтвердил соответствие требованиям спецификации, контроль качества серии и партии лекарственного препарата подтвердил несоответствие требованиям спецификации;

в разделе «Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA» должны быть использованы соответствующие термины низкого уровня для отражения характеристики лекарственного препарата и нежелательной реакции (совокупности нежелательных реакций) в результате применения лекарственного препарата с подозреваемым дефектом качества. В случае, если это применимо по результатам оценки сообщения отправителем заполняется раздел «Диагноз (синдром) по мнению отправителя, изменение классификационного отнесения реакции (явления)» формы сообщения с включением соответствующих обоснований в разделе «Комментарии отправителя»;

дополнительные комментарии в отношении лекарственного средства в текстовой форме включаются в раздел «Дополнительная информация по лекарственному препарату».

7.3.12.5.2. Сообщения о нежелательных реакциях, связанных с применением фальсифицированного лекарственного препарата.

При формировании сообщений о нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственного препарата, для которого подозревается или подтвержден факт фальсификации действующих, вспомогательных веществ или в целом лекарственного препарата, в разделе «Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA» следует использовать нижний уровень терминологии MedDRA, наиболее точно отражающий информацию по фальсифицированному лекарственному препарату, представленное первоисточником.

Общие принципы отражения в электронном формате данных E2B информации о нежелательной реакции включают следующее:

в дополнение к обязательному для заполнения разделу «Наименование лекарственного препарата согласно информации первоисточника» заполняется раздел «Информация по лекарственным препаратам» в соответствии с информацией, представленной первоисточником и согласно рекомендациям по формированию данных в отношении подозреваемых, взаимодействующих и одновременно назначаемых лекарственных препаратах;

в разделе «Дополнительная информация по лекарственному препарату» выбирается элемент структурированных данных «Фальсификат» в случае наличия подозрения или подтверждения факта применения фальсифицированного лекарственного препарата: лекарственный препарат после истечения срока годности, контроль качества серии и партии лекарственного препарата подтвердил соответствие требованиям спецификации, контроль качества серии и партии лекарственного препарата подтвердил несоответствие требованиям спецификации;

в разделе «Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA» должны быть использованы соответствующие термины нижнего уровня для отражения характеристики лекарственного препарата и нежелательной реакции (совокупности нежелательных реакций) в результате применения лекарственного препарата, для которого подозревается или подтвержден факт фальсификации. В случае, если это применимо по результатам оценки сообщения отправителем заполняется раздел «Диагноз (синдром) по мнению отправителя, изменение классификационного отнесения реакции (явления)» формы сообщения с включением соответствующих обоснований в разделе «Комментарии отправителя»;

дополнительные комментарии в отношении лекарственного средства в текстовой форме включаются в раздел «Дополнительная информация по лекарственному препарату».

7.3.12.6. Сообщения о подозреваемой передаче инфекционного агента посредством лекарственного препарата.

При формировании сообщений о нежелательных реакциях, связанных с подозреваемой передачей инфекционного агента посредством лекарственного препарата, в разделе «Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA» следует использовать нижний уровень терминологии MedDRA, наиболее точно отражающий информацию первоисточника относительно инфекционного агента.

7.3.12.7. Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по результатам работы систем организованного сбора данных.

Общие рекомендации по управлению данными индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, получаемых в ходе проведения пострегистрационных исследований (интервенционных клинических исследований и неинтервенционных исследований) определены в пункте 7.2.2.2.1 настоящих Правил. При формировании индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, выявленных при проведении данных исследований, в электронном формате данных E2B в раздел «Идентификация исследования» необходимо включить информацию о типе исследования, наименовании исследования, номере исследования, присвоенном спонсором, и регистрационном номере исследования.

Рекомендации по управлению индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях, полученных при проведении программ

поддержки пациентов или маркетинговых исследовательских программ определены в пункте 7.2.2.2.2 настоящих Правил.

При формировании индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, полученных при выполнении программ организованного сбора данных следует учитывать следующие рекомендации:

7.3.12.7.1. в случае формирования сообщений о нежелательных реакциях, в отношении которых протоколом неинтервенционного пострегистрационного исследования определено выполнение систематизированного сбора данных, либо в случае если программой применения из соображений сострадания или индивидуального применения предусмотрен активный сбор данных по безопасности, либо в случае получения сообщений в результате выполнения программ поддержки пациентов или маркетинговых исследований, сообщения о нежелательных реакциях считаются полученными по запросу и в разделе «Тип сообщения» выбирается элемент данных «Сообщение, полученное при проведении исследования», если подозревается наличие взаимосвязи между исследуемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией. В разделе «Тип исследования, в котором выявлена нежелательная реакция» выбирается соответствующий элемент данных «Иные исследования» или «Индивидуальное применение пациентом». В случае, если предполагается наличие взаимосвязи нежелательной реакции с лекарственным препаратом, которое не является объектом исследования и не предполагается в качестве причины нежелательной роль реакции взаимодействия с изучаемым лекарственным препаратом в разделе «Тип сообщения» выбирается элемент данных «Спонтанное сообщение»;

7.3.12.7.2. В случае формирования сообщений о нежелательных реакциях, в отношении которых протоколом неинтервенционного

пострегистрационного исследования не определено выполнение систематизированного сбора данных, либо в случае программы применения из соображений сострадания или программы персонализированного применения, в которой не предусмотрен активный сбор данных по безопасности, сообщения о нежелательных реакциях считаются спонтанными сообщениями и в разделе «Тип сообщения» выбирается элемент данных «Спонтанное сообщение», если подозревается наличие взаимосвязи между исследуемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией;

7.3.12.7.3. В случае формирования сообщения о нежелательной реакции, полученной при проведении интервенционного клинического исследования, для которой предполагается наличие взаимосвязи с иным, нежели исследуемый, лекарственным препаратом, а также не предполагается в качестве причины нежелательной реакции роль реакции взаимодействия с исследуемым лекарственным препаратом, сообщение о нежелательных реакциях считаются спонтанными сообщениями и в разделе «Тип сообщения» выбирается элемент данных «Спонтанное сообщение».

7.3.12.8. Получение минимальной отсутствующей информации.

При получении минимальной отсутствующей информации в отношении ранее невалидного индивидуального сообщения о нежелательной реакции следует соблюдать следующие рекомендации по внесению данных:

дата в разделе данных «Дата получения первичного сообщения от репортера» должна отражать дату получения первоначального невалидного индивидуального сообщения о нежелательной реакции;

дата в разделе данных «Дата получения последней информации по сообщению» должна отражать дату получения недостающей

минимальной информации для обеспечения соответствия критериям валидности индивидуальных сообщений о нежелательной реакции;

в раздел «Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация по случаю» следует включить указание того, какие из четырех элементов минимальной информации о нежелательной реакции отсутствовали в первоначальном сообщении;

на каждую дату получения дополнительной информации выполняется оценка соответствия требованиям.

7.3.13. Качество данных в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции, представляемых в электронном виде, и управление дублирующими сообщениями о нежелательных реакциях.

Базы данных нежелательных реакций государств-членов должна содержать все случаи подозреваемых нежелательных реакций, подлежащие репортированию в соответствии с требованиями настоящих Правил. При представлении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в базы данных государств-членов должно быть обеспечено выполнение требований настоящих Правил к электронному формату данных, структурированию и кодированию информации. Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за выполнение следующих мероприятий:

выполнение комплекса процедур по обеспечению высокого уровня качества и целостности информации о нежелательных реакциях, представляемых в базу данных нежелательных реакций государств-членов;

обеспечение надлежащего мониторинга соответствия используемой терминологии путем систематической оценки или регулярной оценки произвольной выборки;

соблюдение требований по качеству, достоверности информации и времени представления сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов;

соблюдение требований по качеству, целостности, полноте сообщений о нежелательных реакциях согласно требованиям к структуре, формату и содержанию;

выполнений процедур по управлению дублирующими сообщениями о нежелательных реакциях.

В целях подтверждения соответствия системы качества, включая выявление и управление дублирующими сообщениями, выполнение требований к незамедлительному репортированию, держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить выполнение регулярных и основанных на оценке риска аудитов системы качества. При выявлении несоответствия системы качества установленным требованиям должны выполняться корректирующие мероприятия, включая проведение последующих аудитов. Даты и результаты аудитов, а также последующих аудитов, подлежат документированию в соответствии с положениями раздела 5 настоящих Правил.

В соответствии с требованиями по поддержанию и совершенствованию системы качества держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами должно быть обеспечено наличие достаточного количества квалифицированного и обученного персонала для выполнения деятельности по фармаконадзору. Специалисты, привлекаемые к выполнению деятельности по

фармаконадзору, должны проходить начальное и периодическое последующее обучение в соответствии с выполняемыми функциями и обязанностями. С целью документирования, поддержания и развития компетенций персонала требуется формирование плана и отчетов по обучению, доступных для оценки при проведении аудитов или инспекций системы фармаконадзора.

Уполномоченные органы государств-членов регулярно выполняют оценку качества и полноты представляемых держателями регистрационных удостоверений индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, а также выполнения требований по срокам представления сообщений о нежелательных реакциях. По результатам выполненной оценки держателям регистрационных удостоверений могут направляться отчеты, включающие, в случае выявления несоответствий, рекомендации по корректирующим мероприятиям и срокам их выполнения. Способ выполнения корректирующих мероприятий и рекомендуемые сроки выполнения зависят от выявленного несоответствия системы качества (например, корректировка используемого в индивидуальном сообщении терминологического кода MedDRA может быть выполнена путем представления изменений в ранее представленное сообщение).

Держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств-членов должна совместно выполняться работа по управлению дублирующими сообщениями таким образом, чтобы гарантировать выявление, оценку, подтверждение и обработку потенциальных дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

7.3.14. Обмен данными о нежелательных реакциях в электронном виде между несколькими отправителями и получателями.

Необходимость обмена данными о нежелательных реакциях в электронном виде между несколькими отправителями или получателями может быть связана с контрактными обязательствами держателей регистрационных удостоверений, либо иными особенностями организации процессов сбора данных о нежелательных реакциях.

Процедуры обмена данными о нежелательных реакциях должны быть организованы и выполняться таким образом, чтобы в процессе обмена информация о нежелательной реакции не была пропущена или изменена, за исключением тех случаев, когда участвующей в передаче индивидуального сообщения стороне становятся доступны новые данные о соответствующей нежелательной реакции.

В целях улучшения качества представляемых сообщений о нежелательных реакциях, в случае выявления отправителем ошибок или несоответствий в сообщении, рекомендуется связаться с первоисточником сообщения для обеспечения внесения соответствующих корректировок в первичное сообщение. При невозможности выполнения корректировки первичного сообщения в срок, установленный требованиями к представлению сообщений о нежелательных реакциях, отправителем могут быть внесены изменения самостоятельно в части некорректного структурирования данных.

На всех этапах обмена данными о нежелательных реакциях в электронном виде должны выполняться требования к электронному формату данных E2B в части предоставления последующей информации о нежелательных реакциях. Невыполнение данных требований формирует риск нарушения системы управления электронными данными о нежелательных реакциях и способствует формированию дублирующих сообщений в базе данных нежелательных реакций получателя.

7.4. Сотрудничество со Всемирной организацией здравоохранения

Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается регулярное представление индивидуальных сообщений о выявленных на их территориях и подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты в Сотрудничающий центр Всемирной организации здравоохранения с целью включения информации об этих случаях в базу данных нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения.

8. Периодический обновляемый отчет по безопасности

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) представляет собой документ по фармаконадзору, который позволяет держателю регистрационного удостоверения представить оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата на определенных этапах пострегистрационного периода.

Уполномоченными органами государств-членов должна выполняться оценка периодического обновляемого отчета по безопасности с установлением возможных новых выявленных рисков и их влияния на оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. По результатам оценки периодического отчета по безопасности уполномоченный орган государства-члена определяет необходимость выполнения дальнейших исследований безопасности или эффективности лекарственного препарата, применения тех или иных действий в отношении регистрационного статуса лекарственного препарата или внесения изменений в его общую характеристику лекарственного препарата в целях обеспечения его применения при превышении пользы над риском.

8.1. Цели периодического обновляемого отчета по безопасности

8.1.1. Основной целью периодического обновляемого отчета по безопасности является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения «польза – риск» лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и кумулятивного влияния этих данных на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата. Периодический обновляемый отчет по безопасности является инструментом пострегистрационной оценки соотношения «польза – риск» лекарственного препарата на определенных этапах жизненного цикла лекарственного препарата.

Периодический обновляемый отчет по безопасности не предназначен для незамедлительного представления важной информации по безопасности или эффективности, а также не является инструментом выявления новой информации по безопасности. Выполнение кумулятивной оценки данных по безопасности и эффективности в периодическом обновляемом отчете по безопасности может приводить к идентификации новых аспектов профиля безопасности или эффективности лекарственного препарата.

8.1.2. Держателем регистрационного удостоверения должны постоянно выполняться оценка и анализ влияния новых данных на соотношение «польза – риск», проводиться переоценка данного показателя, а также определяться необходимость оптимизации соотношения «польза – риск» путем введения эффективных мер по управлению рисками и их минимизации при выявлении новой информация по безопасности лекарственного препарата в процессе его пострегистрационного применения.

8.2. Принципы оценки соотношения «польза – риск» в периодическом обновляемом отчете по безопасности

Оценка соотношения «польза – риск» должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата в целях обеспечения защиты здоровья населения и повышения безопасности пациентов посредством реализации эффективных мер по минимизации риска. Информация по безопасности и эффективности лекарственного препарата, собираемая на протяжении соответствующих промежутков времени, которые составляют отчетные периоды, является основой для такой оценки и анализа. Оценка риска основывается на информации по всем аспектам применения лекарственного препарата, включая длительное применение лекарственного препарата, особенности применения в реальной медицинской практике, применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, применения у особых популяций. Источники информации относительно результатов применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению включают данные по оценке применения лекарственного препарата в условиях реальной медицинской практики, данные спонтанного репортирования и публикации в медицинской литературе. Оценка пользы основывается на результатах, полученных в ходе клинических исследований и результатах применения в реальной медицинской практике по одобренным показаниям к применению. Интегрированная оценка соотношения «польза-риск» должна выполняться по каждому из одобренных показаний к применению и учитывать риски, связанные с применением лекарственного препарата не в соответствии с общей

характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению.

Оценка включает следующие этапы.

8.2.1. Критический анализ всей информации по безопасности, полученной за отчетный период, с определением возможных выявленных новых сигналов, свидетельствующих о новых потенциальных или идентифицированных рисках либо дополнении информацией этих сигналов уже имеющихся знаний по ранее идентифицированным рискам.

8.2.2. Критическое обобщение всей полученной за отчетный период информации по безопасности и эффективности лекарственного препарата (как в рамках клинических исследований, так и при применении лекарственного препарата в медицинской практике) и оценка влияния этой информации на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата.

8.2.3. Выполнение интегрального анализа соотношения «польза – риск» на основании всех кумулятивных данных начиная с даты первой регистрации лекарственного препарата или даты первого разрешения на проведение интервенционного клинического исследования в каком-либо из государств. В случае, если дата первого разрешения на проведение интервенционного клинического исследования недоступна или держатель регистрационного удостоверения не имеет доступа к данным по клинической разработке лекарственного препарата, наиболее ранний доступный период начала применения лекарственного препарата может быть использован в качестве начального этапа для последующего включения и оценки кумулятивных данных.

8.2.4. Обобщение информации по мерам минимизации риска, которые могли выполняться или выполнялись на протяжении отчетного периода и запланированные меры минимизации риска.

8.2.5. Определение плана оценки сигналов, рисков и (или) предложений по дополнительным мерам по фармаконадзору.

8.3. Принципы подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности

Держатель регистрационного удостоверения должен готовить единый периодический обновляемый отчет по безопасности для всех производимых лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество или одну и ту же комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям для данных лекарственных препаратов, способам их введения, формам выпуска и режимам дозирования. В частных случаях может потребоваться представление данных по отдельным показаниям, формам выпуска, способам введения или режимам дозирования как отдельного раздела периодического обновляемого отчета по безопасности с соответствующим описанием и анализом аспектов профиля безопасности и без подготовки отдельного периодического обновляемого отчета по безопасности. Подготовка отдельного периодического обновляемого отчета по безопасности может быть обоснована в исключительных случаях (например, при наличии формы выпуска с полностью отличными показаниями к медицинскому применению данного лекарственного препарата от других его форм выпуска) по согласованию с уполномоченным органом государства-члена.

8.4. Справочная информация

8.4.1. В качестве справочной информации по лекарственному препарату держателем регистрационного удостоверения могут использоваться следующие источники референтной информации:

перечень основных данных по лекарственному средству держателя регистрационного удостоверения (ПОДЛС), который включает данные по безопасности, показания к применению, режим дозирования, фармакологические свойства и другую информацию в отношении лекарственного препарата. Информация по безопасности, которая включена в перечень основных данных по лекарственному средству, определяется как основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения (ОИБК). При подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности в качестве справочной информации по безопасности и основным одобренным показаниям к применению при выполнении оценки риска и пользы может использоваться действующая версия перечня основных данных по лекарственному средству, наиболее приближенная к концу отчетного периода документа. В случае, если перечня основных данных по лекарственному средству не включает информацию об одобренных показаниях к применению, держателем регистрационного удостоверения может быть определен и указан иной документ, который использовался по данному разделу справочной информации;

в случае отсутствия у держателя регистрационного удостоверения перечня основных данных по лекарственному средству или основной информации по безопасности для лекарственного препарата (например, если лекарственный препарат зарегистрирован только на территории одной страны или региона, либо если воспроизведенный или хорошо изученный лекарственный препарат применяется на протяжении большого количества лет), держателем регистрационного удостоверения

может быть определен и указан иной документ, который использовался в качестве справочной информации при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности. В данном случае в качестве справочной информации может быть использована общая характеристика лекарственного препарата, одобренная уполномоченным органом государства-члена. В тех случаях, когда справочная информация в части одобренных показаний к применению представляет собой отдельный от справочной информации по безопасности документ, действующая версия данного документа, наиболее приближенная к концу отчетного периода документа, должна быть включена в периодический обновляемый отчет по безопасности в качестве приложения.

Держателем регистрационного удостоверения должна постоянно выполняться оценка необходимости пересмотра справочной информации по лекарственному препарату и (или) справочной информации по безопасности в связи с получением новой информации по безопасности с целью обеспечения своевременного внесения существенных изменений, произошедших за отчетный период и описанных в разделе 4 «Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата» и, если применимо, в разделе 16 «Сигналы и оценка риска» периодического обновляемого отчета по безопасности. Данные существенные изменения могут включать следующие:

изменения в разделы противопоказаний, предостережений и особых указаний;

дополнения в разделе нежелательных реакций и взаимодействий;

дополнение важной новой информации в разделе передозировки; и

исключение показаний, либо иные ограничения применения лекарственного препарата, сделанные на основании данных по безопасности или недостаточной терапевтической эффективности.

Держателем регистрационного удостоверения должны быть представлены копии всех версий справочной информации лекарственного препарата, действующих на конец отчетного периода (например, для различных форм выпуска лекарственного препарата, включенных в один периодический обновляемый отчет по безопасности) в качестве приложений к периодическому обновляемому отчету по безопасности. Версии справочной информации лекарственного препарата должны иметь дату вступления в действие и подлежат контролю со стороны держателя регистрационного удостоверения.

В случае получения важной информации по безопасности, требующей внесения изменений в действующую справочную информацию лекарственного препарата, после даты окончания сбора данных до представления периодического обновляемого отчета по безопасности в уполномоченный орган государства-члена, данная информация должна быть включена в раздел 14 «Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности», если это представляется возможным.

8.5. Содержание периодического обновляемого отчета по безопасности

8.5.1. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен включать кумулятивные данные, начиная с даты первой регистрации лекарственного препарата и выделять новую информацию, полученную за отчетный период. Кумулятивная информация рассматривается при

проведении общей оценки безопасности лекарственного препарата и интегрированной оценки его соотношения «польза – риск».

Поскольку клиническая разработка лекарственного препарата может продолжаться на пострегистрационном этапе, в периодический обновляемый отчет по безопасности должны включаться данные пострегистрационных или клинических исследований по неодобренным показаниям или неодобренным популяциям. Данные по безопасности лекарственного препарата, полученные по результатам применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, также должны быть включены в оценку соответствующих рисков в периодическом обновляемом отчете по безопасности, если это применимо и обоснованно.

Периодический обновляемый отчет по безопасности должен включать обобщающую информацию о всех источниках получения значимых данных по эффективности и безопасности лекарственного препарата, которые должны учитываться при выполнении очередной оценки соотношения «польза – риск» и которые доступны держателю регистрационного удостоверения. Источники данных по эффективности и безопасности, которые могут быть использованы при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности включают:

доклинические исследования (токсикологических и исследований *in vitro*);

спонтанное репортирование;

активные методы мониторинга (например, анализ внутренних или внешних баз данных);

исследования качества лекарственного препарата;

исследования по оценке использования лекарственного препарата;

клинические исследования, включая исследования по неодобренным показаниям к применению;

обсервационные исследования, включая регистры;

программы поддержки пациентов;

данные систематических обзоров и мета-анализов;

веб-сайты держателя регистрационного удостоверения;

опубликованные данные медицинской научной литературы или абстракты, включая информацию, представляемую на научных конференциях и встречах;

неопубликованные манускрипты;

данные партнеров по лицензированию, других спонсоров или научно-исследовательских учреждений;

уполномоченные органы (все страны мира).

Перечень источников информации не является исчерпывающим, дополнительные источники данных могут быть использованы держателем регистрационного удостоверения с целью представления информации по безопасности и эффективности в периодическом обновляемом отчете по безопасности, надлежащей оценки соотношения «польза – риск» и правильного отражения известных и выявленных за отчетный период важных аспектов профиля безопасности и эффективности лекарственного препарата. Перечень источников использованной при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности информации может быть представлен держателем регистрационного удостоверения в приложении к документу.

Периодический обновляемый отчет по безопасности должен быть разработан в форме документа, состоящего из разделов, определяемых пунктом 8.5.2 настоящих Правил, требования к разделам являются общими для всех держателей регистрационных удостоверений. Объем

представления данных по разделам может варьироваться в зависимости от различного уровня доступа держателей регистрационных удостоверений к источникам информации, включаемой в периодический обновляемый отчет по безопасности. Например, держатель регистрационного удостоверения, который являлся спонсором клинического исследования, имеет доступ к полному объему данных на уровне пациентов, в то время как для других держателей регистрационных удостоверений, не являвшихся спонсорами данного клинического исследования, доступ может быть возможен только к опубликованным данным.

Степень детализации информации, представляемой в определенных разделах периодического обновляемого отчета по безопасности, должна определяться сообразно известным и выявленным за отчетный период важным аспектам профиля безопасности и эффективности, составляющим ключевые компоненты оценки соотношения пользы и риска лекарственного препарата.

8.5.2. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен включать следующие разделы:

8.5.2.1. Титульный лист, включая подпись лица, ответственного за подготовку периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.5.2.2. Краткое изложение (резюме) периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.5.2.3. Содержание периодического обновляемого отчета по безопасности в табличном формате.

8.5.2.4. Введение.

8.5.2.5. Регистрационный статус лекарственного препарата в мире.

8.5.2.6. Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными по безопасности лекарственного препарата.

8.5.2.7. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата.

8.5.2.8. Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата и особенностей применения в медицинской практике:

а) общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях;

б) общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата по данным его применения на рынке.

8.5.2.9. Обобщенные табличные данные:

а) справочная информация;

б) обобщенная информация по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований;

в) обобщенная информация по данным пострегистрационного применения лекарственного препарата;

8.5.2.10. Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:

а) завершенные клинические исследования;

б) продолжающиеся клинические исследования;

в) длительный последующий мониторинг состояния пациентов;

г) иное терапевтическое применение лекарственного препарата;

д) новые данные по безопасности при использовании лекарственного препарата в фиксированных комбинациях доз.

8.5.2.11. Данные неинтервенционных исследований.

8.5.2.12. Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников:

а) данные других клинических исследований;

б) ошибки применения лекарственного препарата.

8.5.2.13. Данные доклинических (неклинических) исследований.

8.5.2.14. Данные медицинской литературы.

8.5.2.15. Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности.

8.5.2.16. Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата.

8.5.2.17. Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.5.2.18. Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные).

8.5.2.19. Сигналы и оценка риска:

а) обобщающая информация по проблемам безопасности;

б) оценка сигнала;

в) оценка рисков и новой информации;

г) характеристика рисков;

д) эффективность мер по минимизации риска (если они применялись).

8.5.2.20. Оценка пользы:

а) важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата;

б) новая выявленная информация по эффективности;

в) характеристика пользы.

8.5.2.21. Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям:

а) интегрированный анализ в контексте соотношения «польза – риск» (включая медицинскую потребность и важные альтернативы);

б) оценка процедуры анализа соотношения «польза – риск».

8.5.2.22. Заключение периодического обновляемого отчета по безопасности и предлагаемые последующие действия.

8.5.2.23. Приложения к периодическому обновляемому отчету по безопасности.

8.5.3. Титульный лист.

На титульном листе должны быть указание номера периодического обновляемого отчета по безопасности (отчеты должны иметь последовательную нумерацию), наименование лекарственного препарата и действующего вещества, международная дата регистрации, отчетный период (либо указание на внеочередной порядок подачи периодического обновляемого отчета по безопасности по запросу уполномоченного органа государства-члена), дата составления отчета, данные держателя регистрационного удостоверения и указание на конфиденциальность информации, включенной в периодический обновляемый отчет по безопасности. Титульный лист периодического обновляемого отчета по безопасности должен быть заверен подписью.

8.5.4. Краткое изложение (резюме) периодического обновляемого отчета по безопасности.

Целью краткого изложения содержания является краткое представление в обобщенном виде содержания и наиболее важной информации, составляющей периодический обновляемый отчет по безопасности. Данный раздел должен включать следующую информацию:

введение, указание номера отчета и отчетного периода;

наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма (формы) выпуска, дозировка (дозировки), способ (способы) введения;

оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований;

оценка интервала пострегистрационного применения и кумулятивного воздействия за этот пострегистрационный период;

количество государств, на территориях которых разрешено применение лекарственного препарата;

обобщенная информация об оценке соотношения «польза – риск»;

принятые и предлагаемые действия, связанные с аспектами профиля безопасности, включая существенные изменения, внесенные в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в общую характеристику лекарственного препарата на пострегистрационном этапе, или иные меры по минимизации риска;

заключение.

8.5.5. Раздел краткого изложения содержания отчета должен сопровождаться таблицей содержания периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.6. Требования к содержанию каждого раздела периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.6.1. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Введение».

Введение должно содержать следующую информацию:

международная дата регистрации, отчетный период и порядковый номер отчета;

наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, одобренные показания к применению, форма (формы) выпуска, дозировка (дозировки), способ (способы) введения;

краткое описание популяций, которые получают лечение с назначением лекарственного препарата и были включены в клинические исследования.

8.6.2. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Регистрационный статус лекарственного препарата в мире».

В данном разделе должна быть представлена краткая обзорная информация, включающая даты первичных регистраций в государствах, одобренные показания к применению, зарегистрированные формы выпуска и дозировки с указанием действующих регистраций на дату подготовки отчета.

8.6.3. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности лекарственного препарата».

В разделе представляется описание существенных мер, принятых уполномоченными органами государств-членов, держателем регистрационного удостоверения, спонсором клинических исследований, комитетом по мониторингу и оценке данных, комитетом по этике на основании данных по безопасности за отчетный период как в отношении продолжающихся клинических исследований, так и пострегистрационного применения, которые:

оказали существенное влияние на соотношение «польза – риск» зарегистрированного лекарственного препарата;

оказали влияние на проведение конкретного клинического исследования или в целом на программу клинической разработки лекарственного препарата.

В разделе должны быть указаны основания для принятия данных мер и при необходимости дополнительная информация (при наличии). В данной части приводится также краткая информация по обновлению статуса ранее принятых мер.

8.6.3.1. Существенные меры, принятые в отношении исследуемого лекарственного препарата, могут включать:

а) отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования по аспектам безопасности или этическим вопросам;

б) частичная или полная приостановка клинического исследования либо полная остановка клинического исследования ранее планируемого срока по причине выявленных данных по безопасности или недостаточной терапевтической эффективности;

в) отзыв исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения;

г) отказ в выдаче разрешения на применение по показанию, исследуемому в ходе клинического исследования, включая добровольный отказ от подачи заявления на регистрацию;

д) введение мер по минимизации риска, включая:

изменения, вносимые в протокол исследования и обусловленные данными по безопасности или эффективности (например, изменение режима дозирования, изменения критериев включения или невключения, введение дополнительных мер по мониторингу субъектов исследования, ограничение продолжительности исследования);

ограничения исследуемой популяции или показаний к применению:

изменения информированного согласия, связанные с аспектами профиля безопасности;

изменения состава лекарственного препарата;

дополнительное требование уполномоченных органов государств-членов по особому порядку представления информации по безопасности лекарственного препарата;

специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников;

планирование проведения новых исследований по оценке аспектов профиля безопасности.

8.6.3.2. Существенные меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного препарата, включают:

а) отказ в продлении действия регистрационного удостоверения;

б) приостановка или отзыв регистрационного удостоверения;

в) меры, принятые в связи с выявлением дефекта качества, либо иных причин, связанных с качеством лекарственного препарата;

г) введение плана по минимизации риска, включая:

существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска;

существенные изменения общей характеристики лекарственного препарата, включая ограничения показаний к назначению или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

специальное информирование медицинских работников;

требование уполномоченных органов государств-членов по проведению пострегистрационного исследования.

8.6.4. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата».

В данном разделе перечисляется информация о всех существенных изменениях, внесенных в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата за отчетный период. Данные существенные изменения включают в себя изменения в разделы противопоказаний, предостережений, особых указаний, дополнение информацией о серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, реакциях взаимодействия, важные данные продолжающихся и завершенных клинических исследований, важные данные доклинических (неклинических) исследований (например, изучение канцерогенности). Информация о данных изменениях должна

быть представлена в соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности. В приложении к периодическому обновляемому отчету по безопасности должна содержаться версия справочной информации по безопасности лекарственного препарата с соответствующими изменениями.

8.6.5. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, и особенностей применения в медицинской практике».

Периодический обновляемый отчет по безопасности должен содержать точную оценку числа пациентов, которые подверглись воздействию лекарственного препарата, включая все данные об объеме продаж и количестве назначений. Данная оценка должна сопровождаться качественным и количественным анализом применения в реальной медицинской практике с указанием того, каким образом это может отличаться от одобренного применения, основываясь на всех данных доступных держателю регистрационного удостоверения и результатах наблюдательных исследований по оценке использования лекарственного препарата.

В данном разделе должна быть представлена оценка объема и характеристики популяции, подвергшейся воздействию лекарственного препарата (включая краткое описание используемого для оценки метода и указания ограничений используемого метода).

Согласующиеся методы по оценке воздействия на субъекта или пациента должны использоваться во всех разделах периодического обновляемого отчета по безопасности для одного лекарственного препарата. Если уместной является замена используемого метода оценки, оба метода и расчеты по ним должны быть представлены в

периодическом обновляемом отчете по безопасности с объяснением замены.

8.6.5.1. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях».

Данный подраздел п должен содержать следующую информацию о пациентах, включенных в клинические исследования, спонсором которых являлся держатель регистрационного удостоверения (рекомендуется использовать табличный формат):

а) кумулятивное число субъектов исследования, включенных в продолжающиеся и завершенные клинические исследования и подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата, плацебо и (или) активного препарата сравнения с международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, длительное время находящихся в обращении, указанная детальная информация может быть недоступна;

б) более детальная кумулятивная информация о субъектах исследования, подвергшихся воздействию (при наличии) (например, сгруппированная по возрасту, полу, расовой принадлежности по всей программе разработки);

в) важные различия между исследованиями в отношении назначаемых доз, путей введения, подгрупп пациентов;

г) в случае если клинические исследования проводились на особых группах пациентов (например, беременные женщины, пациенты с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы, пациенты с клинически значимым генетическим полиморфизмом), должны быть представлены данные о воздействии;

д) при наличии существенных различий по времени воздействия между субъектами, рандомизированными на получение исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения, или несоответствий по продолжительности воздействия между клиническими исследованиями необходимо провести оценку воздействия в выражении субъект-время (пациенто-дни, -месяцы или -годы);

е) данные о воздействии исследуемого препарата на здоровых добровольцев могут иметь меньшую значимость для оценки профиля безопасности лекарственного средства в целом в зависимости от типа наблюдаемых нежелательных реакций, в особенности, если пациенты подвергаются воздействию однократной дозы. Подобные данные должны быть представлены отдельно с пояснениями (при необходимости);

ж) в случае если в обобщенной информации о нежелательных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований, указаны серьезные нежелательные реакции, должно быть по возможности сделано соответствующее указание по оценке воздействия на пациента;

з) для определенных особо важных клинических исследований демографическая характеристика пациентов должна быть представлена отдельно.

8.6.5.2. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, по данным его применения на рынке».

По возможности должна быть представлена отдельная оценка кумулятивного воздействия (начиная с международной даты регистрации) и воздействия за определенный интервал (с даты окончания сбора данных по предшествующему периодическому обновляемому отчету по безопасности). В разделе должно быть приведены оценка количества

пациентов, подвергшихся воздействию, и метод, с помощью которого выполнялись определение и оценка. Должно быть представлено обоснование, если невозможно провести расчет числа пациентов, подвергшихся воздействию. Если невозможно выполнить оценку числа пациентов, должны быть представлены альтернативные варианты оценки с указанием метода их выполнения. Альтернативными показателями оценки воздействия являются показатель пациенто-дней и число назначений (выписываний). Только в тех случаях, когда данные показатели недоступны, может быть использована оценка объема продаж, выраженная в весовых единицах или дозах. Может быть применена концепция установленной суточной дозы (Defined Daily Dose, DDD) для получения данных о воздействии на пациентов.

Данные о воздействии должны быть приведены по следующим категориям использования лекарственного препарата:

8.6.5.2.1. Пострегистрационное применение (за исключением клинических исследований).

Должна быть представлена общая оценка. Данные должны быть представлены с разбивкой по полу, возрасту, показаниям, ~~дозам~~ дозировкам, формам выпуска и регионам, если это применимо. В зависимости от лекарственного препарата иные переменные могут быть приведены, как значимые (например, число выполненных вакцинаций, способ введения и продолжительность лечения).

В случае если была выявлена серия сообщений о нежелательных реакциях, предполагающая наличие сигнала, должны быть по возможности представлены данные по воздействию лекарственного препарата на соответствующую подгруппу пациентов.

8.6.5.2.2. Пострегистрационное применение у особых популяционных групп.

В случае если на пострегистрационном этапе лекарственный препарат используется у особых популяционных групп, должна быть представлена доступная информация о кумулятивном числе пациентов, подвергшихся воздействию, и используемый метод расчета. Источники этих данных могут включать неинтервенционные исследования, разработанные непосредственно для получения данных по особым популяционным подгруппам, включая регистры. Другие источники информации могут включать сбор данных по нежелательным реакциям за рамками клинических исследований с использованием системы спонтанного репортирования (например, в разделе может быть представлена информация о воздействии в период беременности, не сопровождавшемся развитием нежелательной реакции). Популяции, включаемые в оценку по данному разделу, включают, но не ограничиваются, в том числе следующее:

а) педиатрическая популяция;

б) популяция пожилого возраста;

в) женщины в период беременности и кормления;

г) пациенты с нарушениями функции печени и (или) почек;

д) пациенты с иной важной сопутствующей патологией;

е) пациенты, степень тяжести заболевания которых отлична от исследуемой в ходе клинических исследований;

ж) субпопуляции с носительством генетического полиморфизма;

з) пациенты с иной расовой или этнической принадлежностью.

8.6.5.2.3. Особенности применения лекарственного препарата.

В случае если держателю регистрационного удостоверения становится известна информация об определенных особенностях применения лекарственного препарата, должно быть приведено описание данных особенностей и сделана соответствующая оценка и интерпретация

данных по безопасности. К числу таких особенностей ~~относится~~ относятся, в частности, передозировка, развитие зависимости, неправильное применение, применение лекарственного препарата в медицинской практике по показаниям, не включенным в число одобренных (например, применение противоэпилептического лекарственного средства с целью купирования нейропатической боли или профилактика головной боли при мигрени). В случае, если информация по особенностям применения лекарственного препарата, не сопровождавшихся развитием нежелательных реакций, является необходимой для оценки соотношения «польза – риск» лекарственного препарата, она может быть приведена в данной части раздела в обобщенном виде. Источниками данной информации могут являться спонтанные сообщения, запросы о получении медицинских данных, жалобы потребителей, оценка цифровых средств информации и иные, доступные держателю регистрационного удостоверения. В разделе приводятся данные, позволяющие сделать количественную оценку особенностей применения лекарственного препарата в медицинской практике, при их наличии. Если имеются соответствующие данные, держатель регистрационного удостоверения может сделать комментарий о том, насколько данное применение поддерживается клиническими протоколами, доказательной базой клинических исследований либо обусловлено отсутствием в целом зарегистрированных альтернатив. При определении аспектов применения лекарственного препарата, которые не соответствуют справочной информации, держателем регистрационного удостоверения должна использоваться действующая по состоянию на конец отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности редакция соответствующего раздела справочной

информации (например, одобренные показания, способ введения, противопоказания).

8.6.6. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Обобщенные табличные данные».

Целью данного раздела является представление данных о серьезных нежелательных реакциях и явлениях, выявленных в ходе клинических исследований, спонтанных сообщениях о серьезных и несерьезных нежелательных реакциях, полученных на пострегистрационном этапе (включая сообщения от специалистов системы здравоохранения, потребителей, публикации в медицинской научной литературе, данные уполномоченных органов стран мира) и серьезных нежелательных реакциях, полученных при проведении неинтервенционных исследований и других программ организованного сбора данных, в форме обобщенных табличных данных. Держатель регистрационного удостоверения может привести определенные аспекты данных в графическом виде с целью облегчения восприятия и понимания.

Данные о нежелательных реакциях в обобщенной табличной форме представляются с использованием терминологии MedDRA на уровне предпочтительных терминов и органо-системных классов.

Отнесение нежелательных реакций к числу серьезных нежелательных реакций в обобщенных табличных данных должно соответствовать критериям серьезности, установленным терминологией настоящих Правил. В случае, если индивидуальное сообщение о нежелательной реакции включает серьезные и несерьезные нежелательные реакции, в обобщенных табличных данных указание серьезности делается индивидуально по каждой реакции. Оценка серьезности не должна изменяться при подготовке данных для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности.

8.6.6.1. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Справочная информация».

В данном подразделе указывается версия терминологического классификатора, используемого для представления нежелательных явлений и реакций.

8.6.6.2. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Обобщенная информация по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований».

В данном подразделе должно быть приведено обоснование по приложению, которое включает кумулятивные обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были выявлены в ходе клинических исследований, организованных держателем регистрационного удостоверения, начиная с международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата до даты окончания сбора данных по текущему периодическому обновляемому отчету по безопасности. Держатель регистрационного удостоверения должен дать объяснения по всем исключаемым данным (например, данные результатов клинического исследования могут быть недоступны на протяжении нескольких лет). Данные в табличной форме должны быть сгруппированы в соответствии с классификационным отнесением нежелательных реакций согласно терминологическому классификатору MedDRA по органо-системным классам для исследуемого лекарственного препарата, а также для препаратов сравнения (активных и плацебо). Когда это является целесообразным, данные могут быть представлены в группированном виде по клиническим исследованиям, показаниям, путям введения и иным переменным.

Должны быть рассмотрены следующие аспекты:

представление информации по причинно-следственной связи является важным при оценке редких нежелательных реакций. Данные по причинно-следственной взаимосвязи для индивидуальных случаев нежелательных реакций являются менее значимыми при оценке агрегированных данных, которые позволяют выполнить сопоставление частоты развития между группами сравнения. Исходя из этого, в обобщенной информации следует представлять данные о всех серьезных и иных нежелательных явлениях и реакциях для исследуемого лекарственного препарата и для препаратов сравнения (активных и плацебо) с тем, чтобы была возможность сделать групповое сравнение, в том числе в отношении частоты. Полезным является представление данных, отражающее взаимосвязь назначаемой дозы и частоты нежелательных реакций;

в обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным при проведении клинического исследования, включаются термины, для которых было определено соответствие критериям серьезного нежелательного явления. Информация по нежелательным явлениям, не отвечающим критериям серьезных, включается в отчет по клиническому исследованию;

обобщенные табличные данные должны включать как ослепленные, так и разослепленные данные о серьезных нежелательных явлениях в клинических исследованиях. Разослепленные данные могут быть представлены по результатам завершенных клинических исследований и отдельным индивидуальным случаям, которые были разослеплены по определенным причинам (например, по аспектам безопасности или для выполнения требований незамедлительного репортирования). Спонсоры клинического исследования и держатели регистрационных удостоверений

не выполняют разослепление непосредственно в связи с подготовкой периодического обновляемого отчета по безопасности;

определенные нежелательные реакции могут быть исключены из обобщающей информации, но все подобные исключения должны обосновываться в периодическом обновляемом отчете по безопасности. Например, нежелательные реакции, которые были определены в протоколе как исключающиеся из процедуры специального сбора и незамедлительного репортирования и только включаемые в общую базу данных по причине того, что они являются присущими целевой популяции или совпадают с конечными точками, могут быть исключены из обобщающей информации.

8.6.6.3. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения лекарственного препарата».

В данном разделе представляется обоснование по приложению, включающему в табличной форме обобщающие данные о нежелательных реакциях кумулятивно за весь период и за отчетный период, от даты международной регистрации лекарственного препарата до даты окончания сбора данных, включаются сведения о нежелательных реакциях, полученных в ходе неинтервенционных исследований и спонтанного репортирования, включая данные от медицинских и фармацевтических работников, потребителей, пациентов, уполномоченных органов государств-членов и данных, опубликованных в медицинской литературе. Серьезные и несерьезные нежелательные реакции, полученные по результатам спонтанного репортирования, а также серьезные нежелательные реакции по данным неинтервенционных исследований и других неинтервенционных программ сбора данных должны быть представлены в одной таблице. В таблице данные должны быть

распределены согласно классификации терминологического классификатора MedDRA по органо-функциональным классам. По особо важным аспектам профиля безопасности могут быть представлены отдельные таблицы нежелательных реакций с группированием данных по показаниям, способу введения и иным параметрам.

8.6.7. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период».

В данном разделе следует представить обобщенную оценку клинически важных данных по эффективности и безопасности, выявленных за отчетный период при проведении держателем регистрационного удостоверения клинических исследований. По возможности данные следует разбить на категории по половому и возрастному признаку (в особенности взрослую и детскую популяции), показаниям, режимам дозирования и регионам.

Сигналы, выявленные в ходе клинических исследований, должны быть представлены в табличной форме в разделе 15 периодического обновляемого отчета по безопасности «Обзор сигналов: новые, рассматриваемые или закрытые». Описание процедуры и результатов завершенной в отчетной период оценки сигналов с обоснованием последующего отнесения к отклоненным сигналам, либо потенциальным или идентифицированным рискам включается в раздел 16.2 периодического обновляемого отчета по безопасности «Оценка сигналов». Новая информация по ранее известным потенциальным или идентифицированным рискам, не оцениваемая как новый идентифицированный сигнал, отражается в разделе 16.3 «Оценка рисков и новой информации» и 16.4 «Характеристика рисков» периодического обновляемого отчета по безопасности.

Данные по безопасности и эффективности, полученные при проведении клинических исследований, в которых держатель регистрационного удостоверения не являлся спонсором, представляются в других соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности.

В данном разделе представляется обобщенная информация, полученная при проведении клинических исследований, о недостаточной терапевтической эффективности при назначении по одобренным показаниям для лечения заболеваний, не представляющих угрозу для жизни. Данные о недостаточной эффективности при лечении или профилактике серьезных или жизнеугрожающих заболеваний, выявленные по результатам клинических исследований, подлежат представлению в разделе 13 периодического обновляемого отчета по безопасности «Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях».

В приложении к данному разделу держатель регистрационного удостоверения должен представить перечисление организованных им интервенционных клинических исследований, которые были завершены или продолжают выполняться в отчетный период, с целью возможности идентификации, характеристики и количественной оценки уровня рисков или подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата с указанием следующей информации по каждому из исследований:

идентификационный номер клинического исследования (например, номер протокола исследований или иной идентификатор);

наименование исследования (сокращенное наименование, если применимо);

вид исследования (например, рандомизированное клиническое исследование, когортное исследование, исследование случай-контроль);

исследуемая популяция, включая страну и другие характеристики популяции (например, педиатрическая популяция или пациенты с нарушением функции почек);

статус исследования: выполняемое (исследование начато и продолжается) или завершенное (завершен отчет о клиническом исследовании).

8.6.7.1. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Завершенные клинические исследования».

Данный подраздел должен представлять краткую информацию о клинически важных данных по эффективности и безопасности, полученных в результате завершенных за отчетный период клинических исследований. Данная информация должна быть представлена в сжатом виде или в форме синопсиса. Он может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам по безопасности.

8.6.7.2. Подраздел «Продолжающиеся клинические исследования».

В случае если держателю регистрационного удостоверения становится известна какая-либо клинически важная информация, которая была получена в ходе продолжающихся клинических исследований (например, выявленная в ходе промежуточного анализа безопасности или в результате разослепления выявленных серьезных нежелательных явлений), в данном разделе должна быть кратко изложена новая информация по безопасности. Этот подраздел также может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства новых сигналов по безопасности.

8.6.7.3. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Длительный последующий мониторинг состояния пациентов».

Если имеются данные о длительном последующем наблюдении пациентов, включенных в клинические исследования, в подразделе приводится информация о полученных в результате длительного последующего наблюдения значимых с точки зрения профиля безопасности данных.

8.6.7.4. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Иное терапевтическое применение лекарственного препарата».

Данный подраздел должен включать клинически важную информацию по безопасности, полученную в результате других программ, проведенных держателем регистрационного удостоверения, по специальным протоколам, предусматривающим систематизированный сбор данных по безопасности (например, программы расширенного доступа, программы использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, индивидуального доступа и др.).

8.6.7.5. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Новые данные по безопасности при использовании лекарственного препарата фиксированных комбинациях доз».

В случае если иное не определено уполномоченными органами государств-членов, в отношении комбинированной терапии должны быть представлены следующие данные:

а) в случае если лекарственный препарат одобрен для назначения в качестве компонента фиксированной лекарственной терапии или многокомпонентного режима лекарственной терапии, в подразделе

должны быть обобщены важные данные по безопасности применения комбинированной терапии;

б) в случае если лекарственный препарат является комбинированным лекарственным препаратом, данный подраздел должен обобщать важную информацию по безопасности по каждому из индивидуальных компонентов.

8.6.8. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Данные неинтервенционных исследований».

В данном разделе обобщается информация по безопасности или данные, которые получены по результатам неинтервенционных клинических исследований (например, обсервационных исследований, эпидемиологических исследований, регистров, программ активного мониторинга), организованных держателем регистрационного удостоверения, стали доступны в отчетный период и могут влиять на оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Раздел должен включать данные, имеющие отношение к аспектам профиля безопасности и полученные по результатам исследований по оценке использования лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения должен включать в приложение к периодическому обновляемому отчету по безопасности перечень всех неинтервенционных исследований, организованных держателем регистрационного удостоверения и выполненных с целью выявления, характеристики и количественной оценки вызывающих опасения аспектов профиля безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по минимизации риска, которые были выполнены или выполняются в отчетный период (например, пострегистрационные исследования

безопасности) с указанием информации по каждому из исследований в соответствии с пунктом 8.6.7 настоящих Правил.

Итоговые отчеты, которые были подготовлены на протяжении отчетного периода, должны включаться в приложение к периодическому обновляемому отчету по безопасности.

В раздел может быть включена обобщенная информация по оценке данных, полученных по результатам выполнения программ поддержки пациентов в случае, если она не включена в иные разделы периодического обновляемого отчета по безопасности. Описание и оценка сигналов или рисков, выявленных держателем регистрационного удостоверения при выполнении данных программ, включается в раздел 16 периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.6.9. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников».

8.6.9.1. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Данные других клинических исследований»

В подразделе должна быть обобщена информация, которая относится к оценке соотношения «польза – риск» лекарственного препарата и получена по результатам иных клинических исследований, к которым у держателя регистрационного удостоверения был доступ за отчетный период (например, результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований, данные по безопасности партнеров по разработке лекарственного препарата и др.).

8.6.9.2. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Ошибки применения лекарственного препарата»

В подразделе должна быть обобщена информация, которая отражает полученные за отчетный период данные о случаях ошибок применения

или потенциальных ошибках применения, в том числе не сопровождавшиеся развитием нежелательных реакций. Ошибка применения может возникнуть на любом этапе процесса применения лекарственного препарата и может быть связана с пациентом, потребителем или работником системы здравоохранения. Потенциальная ошибка применения может быть связана, либо не связана с пациентом и представляет собой случай, при котором формируются обстоятельства, которые могут привести к ошибке применения. В разделе представляется информация, которая, согласно оценке держателя регистрационного удостоверения, может учитываться при интерпретации данных по безопасности или оценке соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

8.6.10. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Данные доклинических (неклинических) исследований».

В разделе представляется обобщенная информация о значимых в отношении профиля безопасности данных, полученных в результате доклинических (неклинических) исследований *in vivo* и *in vitro* (например, исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или иммунотоксичности), выполняемых или завершенных в отчетный период. Результаты исследований, которые были выполнены с целью изучения определенных проблем по безопасности, должны быть представлены в разделе вне зависимости от полученных данных. Оценка влияния полученных данных на профиль безопасности должна быть представлена в разделе периодического обновляемого отчета по безопасности «Сигналы и оценка риска» и разделе периодического обновляемого отчета по безопасности «Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям».

8.6.11. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Данные медицинской литературы».

В разделе представляется обобщенная информация о полученных новых и значимых данных по безопасности, которые были опубликованы в прошедшей экспертную оценку научной литературе, либо были получены из неопубликованных монографий, которые относятся к лекарственному препарату и стали доступны держателю регистрационного удостоверения в отчетный период.

Литературный поиск для подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности должен быть шире, чем литературный поиск индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, поскольку должен включать также исследования, в ходе которых были оценены исходы с точки зрения безопасности в группах субъектов исследования.

Особые аспекты профиля безопасности, которые должны приниматься во внимание при поиске информации, но которые могут быть не выявлены при выполнении поиска с целью получения данных по индивидуальным случаям нежелательных реакций, включают:

исходы беременности (включая прерывание беременности), которые не сопровождались нежелательными последствиями;

применение лекарственного препарата в педиатрической популяции;

применение лекарственного препарата по программам использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и персонализированным программам назначения;

отсутствие эффективности лекарственного препарата;

асимптоматическая передозировка, несоответствующее общей характеристике лекарственного препарата и неправильное применение лекарственного препарата;

ошибки применения, не сопровождавшиеся развитием нежелательных явлений;

важные результаты доклинических исследований.

В случае если это применимо, в данном разделе также должна быть проанализирована информация о других активных веществах фармакологической группы, к которой относится лекарственный препарат.

8.6.12. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности».

Данный раздел создается только в тех случаях, когда по договоренности с уполномоченными органами государств-членов держателем регистрационного удостоверения подготавливается более одного периодического обновляемого отчета по безопасности на лекарственный препарат (в случае лекарственного препарата с фиксированной комбинацией доз, лекарственного препарата с множественными показаниями для применения и (или) различными формами выпуска). Как правило, держатель регистрационного удостоверения должен подготовить один периодический обновляемый отчет по безопасности на 1 действующее вещество (если иное не определяется уполномоченным органом). В частных случаях по решению уполномоченных органов государств-членов держателем подготавливается серия периодических обновляемых отчетов по безопасности для одного лекарственного препарата. При этом в данном разделе каждого последующего периодического обновляемого отчета по безопасности такой серии должны быть обобщены значимые данные по безопасности из других периодических обновляемых отчетов по безопасности, если только такое обобщение не представлено в иных разделах данного отчета.

При наличии доступа на основании контрактных договоренностей к данным периодического обновляемого отчета по безопасности других держателей регистрационных удостоверений, спонсоров клинических исследований или иных партнеров на аналогичные лекарственные препараты держатель регистрационного удостоверения должен представить в обобщенном виде значимые данные по безопасности, полученные из представляемых ими периодических обновляемых отчетов по безопасности за отчетный период.

8.6.13. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях».

Если при выполнении клинических исследований для лекарственных препаратов, которые используются для лечения и профилактики серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, получены данные, которые могут свидетельствовать об их недостаточной терапевтической эффективности либо недостаточной терапевтической эффективности в отношении проводимого лечения, то такие данные указывают на наличие значительного риска для целевой популяции и должны быть проанализированы и обобщены в данном разделе периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.6.14. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности».

В данном разделе обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, которые были получены после окончания сбора данных, но до подготовки окончательной редакции периодического обновляемого отчета по безопасности. Примеры важных данных

включают значимые клинические данные новых публикаций, значимые данные последующего наблюдения за пациентами, клинически важные токсикологические данные, а также все действия держателя регистрационного удостоверения, независимых комитетов по оценке данных, уполномоченных органов государств-членов, предпринятые в отношении проблем, связанных с профилем безопасности лекарственного препарата. Новые индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях не должны включаться в раздел, за исключением случаев, когда они могут представлять принципиально важный случай, подтверждающий факт наличия нежелательной реакции (например, первый зарегистрированный случай развития важного нежелательного явления у человека), ~~или~~ важный сигнал по безопасности или дополнительную информацию для оценки проблемы по безопасности, представленной в периодическом обновляемом отчете по безопасности. В раздел также включается выявленная на протяжении данного периода информация по безопасности, которая предполагает внесение существенных изменений в справочную информацию по лекарственному препарату (например, новая нежелательная реакция, предостережение или противопоказание).

Данные раздела должны быть учтены при составлении подраздела «Оценка рисков и новой информации» раздела периодического обновляемого отчета по безопасности «Сигналы и оценка риска».

8.6.15. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные)».

Целью данного раздела является представление ~~максимально полного~~ обзора выявленных сигналов, сигналов, которые получены в период проведения оценки нежелательных реакций, а также сигналов за отчетный период, оценка которых уже завершена. В данный раздел

должны включаться сигналы, по которым выполнен первый этап оценки и согласно результатам валидации определена обоснованность выполнения последующих этапов оценки. Сигналы могут быть выявлены по результатам применения качественного метода (например, на основании получения одного или серии случаев сообщений о нежелательной реакции) или количественного метода (например, на основании показателя диспропорциональности, результатов клинических или эпидемиологических исследований), а также могут быть результатом запроса о предоставлении информации по безопасности со стороны уполномоченного органа (любой из стран мира).

Решение относительно последующей классификации сигналов, а также заключения по результатам выполненной оценки, включая медицинскую оценку и научную интерпретацию имеющихся данных, держатель регистрационного удостоверения представляет в разделе 16 периодического обновляемого отчета по безопасности «Сигнал или оценка риска».

К новым выявленным сигналам относятся сигналы, которые были выявлены за отчетный период. Новая клинически важная информация, полученная на протяжении отчетного периода в отношении ранее закрытого сигнала, также должна рассматриваться как новый сигнал на основании выявления новых аспектов по ранее отклоненному сигналу, либо определения необходимости дальнейшей верификации имеющихся данных. Новые сигналы могут быть классифицированы как закрытые или рассматриваемые в зависимости от статуса данных сигналов по состоянию на конец отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности. Примеры отнесения сигналов к числу новых сигналов в периодический обновляемый отчет по безопасности включают

получение новой информации, по результатам оценки которой выполнены следующие действия:

возобновление работы по ранее закрытому либо отклоненному сигналу по результату получения новой информации;

определено возможное клинически важное отличие характеристик идентифицированного риска по степени тяжести или частоты проявления (например, новая информация предполагает возможность более серьезного исхода в виде развития печеночной недостаточности по ранее описанному проявлению в виде транзиторного повышения активности печеночных ферментов; либо для ранее описанной нейтропении получено сообщение о развитии агранулоцитоза с исключением иных альтернативных причин данного состояния);

определено возможное отличие характеристик идентифицированного риска по степени тяжести или частоте проявления для определенной подгруппы пациентов;

предполагается необходимость внесения дополнений в случае подтверждения потенциального риска в предостережения или особые указания, внесение ограничений в показания или целевые популяции, либо принятие иных мер минимизации риска.

В данном разделе, либо в приложении к разделу, держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена в табличной форме следующая информация по рассматриваемым или закрытым по состоянию на конец отчетного периода сигналам:

краткое описание сигнала;

дата выявления сигнала держателем регистрационного удостоверения;

статус сигнала по состоянию на конец отчетного периода (рассматриваемый или закрытый);

дата закрытия сигнала, если применимо;

краткое резюме ключевых данных;

планы по дальнейшей оценке сигнала;

принятые или планируемые действия.

Подробное описание оценки закрытых сигналов не включается в данный раздел и должно быть представлено в подразделе 16.2 «Оценка сигналов» периодического обновляемого отчета по безопасности. Оценка новой информации по ранее выявленным идентифицированным или потенциальным рискам, которая не была оценена как новый сигнал, представляется в подразделе 16.3 «Оценка рисков и новой информации периодического обновляемого отчета по безопасности».

В случае, если держателем регистрационного удостоверения по запросу уполномоченного органа была выполнена оценка определенной проблемы, связанной с применением лекарственного препарата и не оцениваемой как сигнал, и по результатам выполненного анализа не подтверждено отнесение данной проблемы к сигналу, в разделе приводится обобщенная информация с описанием полученных результатов оценки. Если по результатам выполненной оценки проблема подлежит отнесению к сигналам, информация должна быть включена в табличные данные по сигналам в подразделе 16.2 «Оценка сигналов» периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.6.16. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Сигналы и оценка риска».

Целью данного раздела является представление:

краткого резюме по известным и неизвестным аспектам характеристики важных идентифицированных, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации по состоянию на начало

отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности;

оценки всех закрытых за отчетный период сигналов;

оценки новой информации по ранее установленным важным идентифицированным и важным потенциальным рискам;

краткой информации по эффективности мероприятий по минимизации рисков.

Информация в данном разделе не должна дублировать данные, представленные в других разделах периодического обновляемого отчета по безопасности и должна отражать интерпретацию и критическую оценку имеющихся данных с формированием характеристики рисков, оцениваемых как важные для лекарственного препарата. В разделе, предназначенном для представления обобщенной аналитической информации, как правило не требуется представлять описание индивидуальных случаев, но описание клинической оценки отдельных случаев может быть обоснованным, если данные случаи являются базовыми для характеристики и клинической оценки проявления риска.

8.6.16.1. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Обобщающая информация по проблемам безопасности».

8.6.16.1.1. Целью подраздела периодического обновляемого отчета по безопасности является представление базисной обобщающей информации по важным аспектам профиля безопасности, которые являются проблемами безопасности лекарственного препарата, с указанием по каждому аспекту по безопасности сведений о том, какая новая информация и новая оценка по данным аспектам может быть сделана.

При определении важности каждого из аспектов риска следует принимать во внимание следующие факторы:

а) серьезность риска связанного с лекарственным препаратом с медицинской точки зрения, включая влияние на индивидуальное состояние пациентов;

б) частота, предсказуемость, предотвратимость и обратимость риска;

в) потенциальное влияние на общественное здоровье (частота риска в популяции, размер популяции, подвергшийся воздействию);

г) оценка общественной приемлемости риска в случаях возможного влияния лекарственного препарата на общественное здоровье (например, отказ от программы вакцинации).

8.6.16.1.2. Обобщающая информация должна представлять имеющиеся сведения по безопасности лекарственного препарата по состоянию на начало отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности и отражать:

важные идентифицированные риски;

важные потенциальные риски;

важную отсутствующую информацию.

8.6.16.1.3. В отношении лекарственных препаратов, имеющих спецификацию по безопасности, информация, включаемая в данный подраздел, должна совпадать с обобщающей информацией, представленной в текущей версии спецификации по безопасности на дату начала отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности.

В отношении лекарственных препаратов, не имеющих спецификацию по безопасности, данный подраздел должен представлять информацию о важных идентифицированных, и потенциальных рисках и важной отсутствующей информации, связанной с применением лекарственного препарата на основании

данных предрегистрационного и пострегистрационного периода. Примеры могут включать в себя следующую информацию:

важные нежелательные реакции;

сведения о взаимодействии с другими лекарственными препаратами;

выявленные ошибки применения;

взаимодействие с продуктами питания или иными веществами;

результаты воздействия при выполнении профессиональной деятельности;

классовые фармакологические эффекты.

Обобщение по важной отсутствующей информации должно оценить критичность недостатков в имеющихся знаниях по определенным аспектам профиля безопасности для целевых популяций.

8.6.16.2. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Оценка сигнала».

8.6.16.2.1. Информация, представляемая в подразделе, должна обобщать результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период. Сигналы могут быть закрыты по результатам выполненной оценки по причине отклонения сигнала, либо подтверждения сигнала с отнесением к числу важных потенциальных или идентифицированных рисков. В подраздел включается оценка по двум категориям сигналов:

а) сигналы, которые по результатам оценки могут быть отнесены к категории потенциальных или идентифицируемых рисков, включая отсутствие терапевтической эффективности;

б) сигналы, которые по результатам оценки были отклонены как ложные сигналы на основании научной оценки, имеющейся на дату проведения процедуры информации. Для каждой из категорий сигналов

должно быть представлено подробное описание с детальным обоснованием сделанных выводов держателя регистрационного удостоверения по отклонению сигнала, либо отнесению к числу потенциальных или идентифицированных рисков. Объем и степень детализации представляемого описания выполненной оценки сигнала должна отражать медицинскую значимость данного аспекта профиля безопасности (например, серьезность, обратимость, исходы, повышающие заболеваемость и смертность), потенциальное влияние на общественное здоровье (например, распространенность применения, частота и значимость применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата), а также степень достаточности доказательной базы по сигналу. При включении в раздел данных по оценке нескольких сигналов по двум категориям рекомендуется представлять информацию в следующей последовательности:

закрытые и ложные сигналы;

закрытые сигналы, отнесенные к категории важных потенциальных рисков;

закрытые сигналы, отнесенные к категории важных идентифицированных рисков;

закрытые сигналы, определяемые как потенциальные риски и не отнесенные к категории важных;

закрытые сигналы, определяемые как идентифицированные риски и не отнесенные к категории важных.

Оценка закрытых сигналов должна быть представлена с учетом показаний или популяций в случаях, когда это применимо.

8.6.16.2.2. Описание выполненной оценки сигналов должно быть включено в данный подраздел периодического обновляемого отчета по

безопасности или представлено в виде приложения. Описание оценки должно включать следующие аспекты:

а) источник или побудительный момент формирования сигнала;

б) обоснование, имеющее отношение к оценке;

в) методы оценки, включая источники данных, критерии поиска (в случаях, когда применимо, использованные для обзора термины MedDRA (например, предпочтительного уровня, высшего уровня, системно-органный класс и т. д.) или стандартизованных запросов MedDRA) или аналитические подходы;

г) результаты (обобщенная информация) критического анализа данных, рассматриваемых при оценке сигнала; в случаях, когда это представляется важным, результаты могут включать описание серии случаев или индивидуальный показательный случай нежелательной реакции);

д) обсуждение;

е) заключение, включая предлагаемые действия.

8.6.16.3. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Оценка рисков и новой информации».

Держатель регистрационного удостоверения должен представить критическую оценку новой информации за отчетный период в отношении ранее выявленных рисков, которая не включена в подраздел 16.2 «Оценка сигналов» периодического обновляемого отчета по безопасности. Новая информация по безопасности, которая представляет собой сигнал в отношении ранее установленного риска или ранее отклоненный сигнал должна быть представлена в табличном формате данных по сигналам и включена в оценку в разделе 16.2 «Оценка сигналов», если сигнал закрыт за отчетный период периодического обновляемого отчета по безопасности. В данном

подразделе представляется обновленная информация по ранее установленным рискам, которая не оценивается как сигнал. Примерами данной информации являются данные, которые подтверждают потенциальный риск с изменением его классификационного отнесения на идентифицированный риск, либо полученные данные дополняют характеристику ранее установленного риска.

Новая информация должна быть представлена по следующим разделам:

новая информация по важным потенциальным рискам;

новая информация по важным идентифицированным рискам;

новая информация по другим потенциальным рискам, не отнесенным к категории важных;

новая информация по другим идентифицированным рискам, не отнесенным к категории важных;

обновление по важной отсутствующей информации.

Основной акцент представленной оценки должен быть сделан на новой информации, полученной за отчетный период, и обоснованной интерпретации влияния полученных данных на понимание и характеристику рисков. На основании выполненной оценки влияния может быть сделано обновление характеристики важных потенциальных и важных идентифицированных рисков в подразделе 16.4. «Характеристика рисков» периодического обновляемого отчета по безопасности. Уровень детализации представляемого описания выполненной оценки должен соответствовать имеющейся доказательной базе по этим рискам и значимости их влияния на общественное здоровье.

Описание выполненной оценки новой информации или обновление отсутствующей информации должно быть включено в

данный подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности или представлено в виде приложения. Описание оценки должно включать следующие аспекты:

а) источник или побудительный момент формирования сигнала;

б) обоснование, имеющее отношение к оценке;

в) методы оценки, включая источники данных, критерии поиска или аналитические подходы;

г) результаты (обобщенная информация) критического анализа данных, рассматриваемых при оценке сигнала;

д) обсуждение;

е) заключение, включая вывод относительно подтверждения или отклонения оснований для обновления характеристики важных потенциальных или идентифицированных рисков, согласно выполненной оценке новой информации за отчетный период.

В подразделе должна быть отражена и критически оценена вся новая информация относительно популяций, который подверглись воздействию лекарственного препарата в отчетный период, а также получение данных по аспектам отсутствующей информации. Нерешенные проблемы и аспекты неопределенности данных подлежат объективному указанию.

8.6.16.4. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Характеристика рисков».

В подразделе дается характеристика важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков на основании кумулятивных данных (в том числе не ограничиваемых отчетным периодом) и описывается важная отсутствующая информация.

8.6.16.4.1. С учетом источника данных информация по рискам должна включать в себя следующее (если применимо):

а) частота;

б) число выявленных случаев (числитель) и точность оценки с учетом источника данных;

в) объем назначений (знаменатель), выраженное как число пациентов, пациенто – месяцев (лет) и др. и точность оценки;

г) оценка относительного риска и ее точность;

д) оценка абсолютного риска и ее точность;

е) влияние на пациента (симптомы, качество и количество лет жизни);

ж) влияние на общественное здоровье;

з) факторы риска (например, индивидуальные факторы риска (возраст, беременность, период лактации, нарушение функции печени или почек, значимая сопутствующая патология, степень тяжести заболеваний, генетический полиморфизм, расовая и (или) этническая принадлежность);

и) доза, способ введения;

к) продолжительность лечения, период риска;

л) предотвратимость (оценивается предсказуемость, возможность мониторировать состояние по индикаторным симптомам или лабораторным параметрам);

м) обратимость;

н) потенциальный механизм;

о) уровень доказательности и неопределенности, включая анализ противоречащих фактов (при наличии).

В случае, если отсутствующая информация оценивается как важный риск, данный аспект отсутствующих данных включается в перечень проблем по безопасности. Информация подлежит представлению с отражением ограничений имеющейся базы данных

(с учетом числа пациентов, включенных в исследования, кумулятивного воздействия или длительного применения и других ограничений).

8.6.16.4.2. При подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, формами выпуска или способами введения в случае наличия существенных различий по идентифицированным и потенциальным рискам может быть обоснованным представление данных по рискам отдельно по показаниям, формам выпуска или способам введения. Могут быть представлены следующие разделы:

а) риски, характерные для действующего вещества;

б) риски, характерные для определенных форм выпуска или способов введения (включая воздействие при выполнении профессиональной деятельности);

в) риски, характерные для определенных популяций;

г) риски, связанные с применением без назначения врача (для действующих веществ, которые представлены в формах, отпускаемых по рецепту и без рецепта).

8.6.16.5. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Эффективность мер минимизации риска (если применимо)».

Меры минимизации риска включают в себя действия, направленные на предотвращение нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо снижение степени их тяжести при возникновении. Целью деятельности по минимизации риска является снижение вероятности развития или степени тяжести нежелательных лекарственных реакций. Меры минимизации риска включают в себя рутинные меры минимизации риска (например, изменения в общей характеристике лекарственного препарата) или

дополнительные меры минимизации риска (например, прямое информирование специалистов системы здравоохранении или образовательные материалы).

В подразделе должны быть представлены результаты оценки эффективности мер минимизации риска. В обобщенном виде представляется соответствующая информация по эффективности и (или) ограничениям конкретных мер минимизации риска по важным идентифицированным рискам, которая была получена за отчетный период. Результаты выполнения оценки эффективности мер минимизации риска, выполненные на одной из территорий или в регионе, которые могут быть полезны и использованы при реализации на территории иных стран являются важными и подлежат представлению. Результаты оценки эффективности мер минимизации риска, которые были получены за отчетный период в отдельном регионе, представляются в региональном приложении к отчету.

8.6.17. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Оценка пользы».

В данном разделе в подразделах 17.1 «Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата» и 17.2 «Новая выявленная информация по эффективности» представляется основная полученная и новая выявленная информация по эффективности, формирующая характеристику пользы лекарственного препарата, описание которой подлежит представлению в подразделе 17.3 «Характеристика пользы» с последующим включением в интегрированную оценку соотношения «польза-риск» лекарственного препарата в разделе 18 периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.6.17.1. Подраздел «Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата» периодического обновляемого отчета по безопасности.

В подразделе суммируется основная информация по эффективности лекарственного препарата в ходе клинических исследований и эффективность, продемонстрированная при применении в медицинской практике от начала отчетного периода. Данная информация должна иметь отношение к одобренным показаниям к применению, включенным в справочную информацию по лекарственному препарату.

Для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, целевыми популяциями и (или) способами введения польза должна быть охарактеризована в отдельности по каждому фактору.

Для лекарственных препаратов, у которых за отчетный период были выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел должен включать в себя достаточную информацию по обоснованию обновленной характеристики пользы лекарственного препарата, отраженной в подразделе «Характеристика пользы» периодического обновляемого отчета по безопасности. Содержание и степень детализации информации, представленной в разделе, должна быть достаточной для обоснования характеристики пользы в подразделе 17.3 «Характеристика пользы» и оценки соотношения «польза-риск» в подразделе 18 и может включать (при необходимости) следующие аспекты:

эпидемиология и происхождение заболевания;

характеристика пользы (например, диагностическая, профилактическая, симптоматическая, болезнь-модифицирующая);

важные конечные точки, подтверждающие пользу (например, влияние на смертность, симптоматику, исходы);

доказательства эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике по сравнению с препаратом сравнения (например, сравнительные клинические исследования с активным контролем, мета-анализы, обсервационные исследования);

тенденции и (или) доказательства пользы по важным популяционным подгруппам (например, возрастным, половым, этническим, по степени тяжести заболевания, генетическому полиморфизму) в случае, если это имеет отношении к оценке соотношения «польза – риск».

8.6.17.2. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Новая выявленная информация по эффективности».

Для некоторых лекарственных препаратов за отчетный период может быть получена новая информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике, которая должна быть представлена в подразделе. В отношении одобренных показаний к применению в подразделе может быть представлена новая информация по эффективности при применении в условиях реальной медицинской практики, при наличии. Отдельная информация по доказательной базе в отношении неодобренных показаний по применению не включается в раздел, за исключением случаев, если это имеет отношение к оценке соотношения «польза – риск».

Информация по эффективности лекарственного препарата при применении по новым показаниям, которые были одобрены на протяжении отчетного периода, также подлежит отражению в данном подразделе. Содержание и степень детализации информации, представленной в разделе, должна быть достаточной для обоснования

характеристики пользы в подразделе 17.3 «Характеристика пользы» и оценки соотношения «польза-риск» в подразделе 18 «Интегрированная оценка соотношения польза-риск лекарственного препарата».

Особое внимание в подразделе уделяется вакцинам, антиинфекционным и иным препаратам, для которых изменения терапевтической среды могут повлиять на соотношение «польза – риск» с течением времени.

8.6.17.3. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Характеристика пользы».

В подразделе представляется объединенная информация по базисным и новым данным по терапевтической пользе, которые стали известны за отчетный период по одобренным показаниям.

В случае отсутствия новых данных по профилю пользы и отсутствия значительных изменений профиля безопасности, данный подраздел должен содержать ссылку на подраздел «Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике» периодического обновляемого отчета по безопасности.

В случае если за отчетный период была получена новая информация по терапевтической пользе и не было значимых изменений профиля безопасности, в разделе кратко приводятся объединенные данные по базисной и новой информации.

В случае наличия существенных изменений профиля безопасности либо получения новых данных, предполагающих значительно меньший уровень терапевтической пользы по сравнению с изначально продемонстрированным, в разделе должна быть приведена краткая критическая оценка доказательной базы по безопасности и

эффективности в ходе клинических исследований и медицинской практики с указанием следующей информации:

краткое описание доказательного уровня данных по терапевтической пользе (проводится оценка сравнительного аспекта эффективности, степени выраженности эффекта, правильности статистической обработки, слабых и сильных аспектов методологии, соответствия данных в разных исследованиях;

новая информация, поставившая под сомнение суррогатные конечные точки (при наличии);

клиническая значимость выраженности терапевтического эффекта;

обобщаемость терапевтического эффекта между целевыми подгруппами (например, информация о недостаточности терапевтического эффекта по какой-либо популяционной подгруппе);

адекватность характеристики «доза – терапевтический ответ»;

продолжительность эффекта;

сравнительная эффективность;

определение степени, в которой данные по эффективности, полученные в клинических исследованиях, могут быть обобщены с популяцией, в которой применяется лекарственный препарат в медицинской практике.

8.6.18. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям».

В разделе держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена обобщенная оценка пользы и риска лекарственного препарата при его применении в клинической практике. Представляется критический анализ и объединенная информация по предыдущим разделам в части пользы и риска без дублирования с информацией в

подразделах «Оценка рисков и новой информации» и «Характеристика пользы» периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.6.18.1. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Интегрированный анализ в контексте соотношения «польза – риск» (включая медицинскую потребность и важные альтернативы)».

В подразделе представляется краткое описание медицинской потребности в лекарственном препарате по одобренным показаниям и суммировано по альтернативам (медикаментозным, хирургическим или иным показаниям, включая отсутствие лечения).

8.6.18.2. Подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Оценка процедуры анализа соотношения «польза – риск».

Соотношение «польза – риск» имеет различное значение в зависимости от показаний и целевых популяций. Следовательно, для лекарственных препаратов, зарегистрированных по нескольким показаниям, соотношение «польза – риск» должно быть оценено отдельно по каждому показанию. В случае наличия существенных различий соотношения «польза – риск» между подгруппами в рамках 1 показания оценка соотношения «польза – риск» должна быть представлена отдельно и для популяционных подгрупп (если представляется возможным).

8.6.18.2.1. Основная информация в отношении оценки пользы и рисков, которая должна быть представлена в подразделе:

ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску, должна быть объединена с целью оценки их соотношения;

оценивается контекст применения лекарственного препарата (излечение, профилактика, диагностика), степень тяжести и серьезность заболевания, целевая популяция (относительно здоровые, хронические заболевания);

в отношении пользы оценивается ее характер, клиническая значимость, продолжительность эффекта, возможность распространения полученных данных на всю популяцию, доказательство эффективности у пациентов, не отвечающих на альтернативное лечение, выраженность эффекта, индивидуальные элементы пользы;

в отношении риска оценивается клиническая значимость (например, характер токсичности, серьезность, частота, предсказуемость, предотвратимость, обратимость, влияние на пациента), а также аспекты риска, связанные с применением не по одобренным показаниям, новым показаниям, неправильным применением;

при формулировке оценки соотношения «польза – риск» рассматриваются слабые и сильные стороны, а также неопределенности доказательной базы по пользе и рискам с описанием их влияния на оценку. Приводится характеристика ограничений выполненной оценки.

8.6.18.2.2. Представляются описание и аргументация используемой методологии для оценки соотношения «польза – риск»:

а) предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения «польза – риск»;

б) комментарии в отношении возможности выражения пользы и риска в представленном виде и их сопоставления;

в) если представлена формальная количественная или полуколичественная оценка соотношения, включается обобщенное описание методов оценки;

г) экономическая оценка (например, «стоимость – эффективность») не должна рассматриваться при оценке соотношения «польза – риск».

В случае получения важной новой информации или при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности по запросу уполномоченного органа, держателем регистрационного удостоверения должна выполняться детальная оценка соотношения «польза-риск» на основании кумулятивных данных по пользе и рискам. В случае если за отчетный период была получена незначительная новая информация, основная направленность оценки соотношения «польза-риск» должна быть на обновление оценки профиля безопасности лекарственного препарата.

8.6.19. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Заключение периодического обновляемого отчета по безопасности и предлагаемые последующие действия».

Заключительный раздел периодического обновляемого отчета по безопасности должен содержать заключение о влиянии новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения «польза – риск» по каждому одобренному показанию, а также по подгруппам пациентов (если применимо).

Основываясь на оценке кумулятивных данных по безопасности и анализу соотношения «польза – риск», держатель регистрационного удостоверения должен оценить необходимость изменения справочной информации о лекарственном препарате и предложить контекст соответствующих изменений.

В случае определения необходимости, заключение должно включать в себя предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценке соотношения «польза – риск» с целью их последующего обсуждения с уполномоченными органами государств-членов. Данные предложения могут включать в себя меры минимизации риска.

В отношении лекарственных препаратов, имеющих план по фармаконадзору и минимизации риска, предложения должны быть включены в план по фармаконадзору и план минимизации риска.

На основании оценки кумулятивных данных по безопасности и оценки соотношения «польза-риск» держатель регистрационного удостоверения должен сделать в периодическом обновляемом отчете по безопасности заключение относительно необходимости внесения изменений в справочную информацию по лекарственному препарату и (или) выполнения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мерам минимизации риска. Предлагаемые изменения в справочную информацию по лекарственному препарату (общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению) должны быть описаны в данном разделе.

8.6.20. Раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Приложения к периодическому обновляемому отчету по безопасности».

Раздел должен включать в себя следующие приложения:

а) справочная информация;

б) кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований; кумулятивные и интервальные обобщающие табличные

данные по серьезным и несерьезным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного применения;

в) табличные данные по сигналам (если не включены в основную часть периодического обновляемого отчета по безопасности);

г) перечень всех пострегистрационных интервенционных и неинтервенционных исследований по безопасности, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, целью которых является выявление, характеристика и количественная оценка проблем по безопасности, либо подтверждение профиля безопасности лекарственного препарата, либо оценка эффективности мер минимизации риска.

д) список источников информации, которые были использованы для подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности;

е) предлагаемые проекты информации по лекарственному препарату (общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению);

ж) предлагаемые дополнительные мероприятия по фармаконадзору и меры минимизации риска. В приложение должно быть включено указание относительно запланированного держателем регистрационного удостоверения представления плана управления рисками, либо обновления плана управления рисками;

з) обобщенная информация по проблемам по безопасности лекарственного препарата в соответствии с редакцией модуля CVII раздела II плана управления рисками по состоянию на начало отчетного периода;

и) итоговые отчеты пострегистрационных интервенционных и неинтервенционных исследований по безопасности, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, целью которых является

выявление, характеристика и количественная оценка проблем по безопасности, либо подтверждение профиля безопасности лекарственного препарата, либо оценка эффективности мер минимизации риска;

к) отчеты по результатам исследований или иных мероприятий по оценке эффективности мер минимизации риска.

8.7. Система качества периодического обновляемого отчета по безопасности на уровне держателя регистрационных удостоверений

Держатель регистрационного удостоверения должен иметь сформированные структуры и процессы для подготовки, контроля качества, обзора и представления периодического обновляемого отчета по безопасности, включая контроль исполнения в процессе и после их оценки. Данные структуры и процессы должны быть описаны в процедурах, принятых в виде письменного документа, системы качества держателя регистрационного удостоверения.

Процессы фармаконадзора включают в себя ряд направлений, которые могут оказать непосредственное влияние на качество периодического обновляемого отчета по безопасности (например, обработка сообщений о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования или клинических исследований, обзор литературы, выявление, валидация и оценка сигнала, дополнительные меры по фармаконадзору и пострегистрационной исследовательской деятельности, процедуры обработки и объединения данных при оценке пользы и риска и др.). Система качества должна описывать взаимосвязь между процессами, каналы информирования и обязанности по процедурам сбора всей имеющей отношение информации для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности.

Должны быть разработаны и внедрены документированные процедуры по контролю качества процессов с целью обеспечения полноты и точности данных, представляемых в периодическом обновляемом отчете по безопасности. Важность интегрированной оценки соотношения «польза – риск» определяет необходимость обеспечения вклада различных департаментов или отделов при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности.

Периодический обновляемый отчет по безопасности должен содержать оценку специальных запросов по аспектам профиля безопасности со стороны уполномоченных органов государств-членов. У держателя регистрационного удостоверения должен быть разработан и внедрен механизм, обеспечивающий надлежащую обработку и ответы на запросы уполномоченных органов государств-членов.

Представление обобщающих табличных данных должно подвергаться процедуре верификации данных в отношении баз данных держателя регистрационного удостоверения с целью обеспечения точности и полноты представляемых данных в отношении нежелательных реакций и явлений. Процессы размещения запросов в базе данных, используемые параметры для извлечения данных и контроль качества должны быть надлежащим образом документированы.

Надлежащая система качества держателя регистрационного удостоверения должна исключить риск невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований законодательства, таких как:

непредставление отчета: полное непредставление периодического обновляемого отчета по безопасности, нарушение графика или сроков

подачи указанного отчета (без предварительного согласования с уполномоченными органами государств-членов);

необоснованное непредставление запрошенной информации;

низкое качество отчетов (плохое документирование либо недостаточная информация или оценка, представленные для выполнения анализа новой информации по безопасности, сигналов по безопасности, оценки риска, оценки пользы и интегрированного анализа соотношения «польза – риск», отсутствие указания о неправильном применении, отсутствие стандартной терминологии, необоснованное исключение случаев, непредставление информации по факторам риска);

представление периодического обновляемого отчета по безопасности без отражения ранее полученных запросов от уполномоченных органов государств-членов.

Все значимые отклонения от процедуры подготовки и представления периодического обновляемого отчета по безопасности должны быть документированы и приняты соответствующие корректировочные и предупредительные мероприятия. Данная документация должна быть доступна в любое время.

В случае делегирования обязанностей по подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности третьим сторонам держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие у третьей стороны надлежащей системы качества, соответствующей требованиям права Союза и законодательства государств-членов.

8.8. Обучение персонала процедурам по периодическому обновляемому отчету по безопасности

Ответственностью лица, уполномоченного по фармаконадзору, является обеспечение надлежащей квалификации, опыта и обучения

персонала по фармаконадзору, оценке медицинской информации и контроля качества, задействованных в процедурах подготовки, обзора, контроля качества, оценки и представления периодического обновляемого отчета по безопасности. Следует осуществлять необходимое обучение по различным процессам, аспектам знаний и навыкам, связанным с фармаконадзором. Направления обучения должны включать в себя аспекты права Союза и законодательства государств-членов, руководств, научную оценку данных, письменные процедуры по аспектам подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности. Документирование процесса обучения должно подтверждать его прохождение до начала выполнения соответствующих функций по периодическому обновляемому отчету по безопасности.

8.8. Порядок представления периодического обновляемого отчета по безопасности

8.8.1. Стандартный порядок представления периодического обновляемого отчета по безопасности.

Периодичность и сроки представления периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственных препаратов определяются согласно перечню, утверждаемому уполномоченными органами государств-членов.

Для лекарственных препаратов, международное непатентованное наименование или группировочное наименование которых не включены в указанный перечень, периодичность представления периодического обновляемого отчета по безопасности составляет:

каждые 6 месяцев от международной даты регистрации в течение первых 2 лет;

ежегодно в течение последующих 2 лет;

далее – каждые 3 года.

Срок подачи периодического обновляемого отчета по безопасности составляет не более 90 календарных дней с даты окончания сбора данных.

8.8.2. Порядок представления периодического обновляемого отчета по безопасности на воспроизведенные лекарственные препараты, лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением, лекарственные растительные препараты, гомеопатические лекарственные препараты, зарегистрированных или приведенных в соответствии с правом Союза.

Периодический обновляемый отчет по безопасности на воспроизведенные лекарственные препараты, лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением, лекарственные растительные препараты, гомеопатические лекарственные препараты, зарегистрированные или приведенные в соответствие с правом Союза, не подлежат представлению за исключением следующих случаев:

обязательство по представлению периодического обновляемого отчета по безопасности установлено при регистрации лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертная организация) референтного государства;

обязательство по представлению периодического обновляемого отчета по безопасности установлено на основании выявленных данных системы фармаконадзора;

отсутствие на территории государства-члена зарегистрированного оригинального лекарственного препарата для воспроизведенных лекарственных препаратов.

Уполномоченный орган государств-членов имеет право запросить представление периодического обновляемого отчета по безопасности со

стороны держателя регистрационного удостоверения воспроизведенного лекарственного препарата, лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением, лекарственного растительного препарата, гомеопатического лекарственного препарата по процедуре внеочередного представления согласно пункту 8.8.2 настоящих Правил.

Держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, для которых не установлены требования по регулярному представлению периодического обновляемого отчета по безопасности, обеспечивается выполнение всех предусмотренными настоящими Правилами процедур и мероприятий по обеспечению непрерывного мониторинга безопасности на протяжении жизненного цикла и незамедлительному представлению в уполномоченной орган всей информации, которая может оказать влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата.

8.8.2. Внеочередная подача периодического обновляемого отчета по безопасности.

Периодический обновляемый отчет по безопасности подлежит подаче незамедлительно. Подготовка периодического обновляемого отчета по безопасности должна осуществляться не более, чем 60 календарных дней с даты получения письменного запроса уполномоченного органа государства-члена.

8.8.3. Форма подачи периодического обновляемого отчета по безопасности.

Периодический обновляемый отчет по безопасности подлежит подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском языке или английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов: краткое изложение основного содержания, интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по

одобренным показаниям и заключение. По запросу уполномоченного органа государства-члена держатель регистрационного удостоверения обязан в течение 30 календарных дней со дня получения такого запроса представить перевод на русский язык других разделов периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.9. Процесс оценки периодического обновляемого отчета по безопасности на территориях государств-членов

Уполномоченными органами государств-членов должно обеспечиваться выполнение оценки периодического обновляемого отчета по безопасности с целью определения соответствия требованиям права Союза и законодательства государств-членов, а также возможных изменений профиля безопасности лекарственного препарата и влияния этих изменений на оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

9. Управление сигналом

9.1. Структуры и процессы

9.1.1. Источники получения сигналов и их обработка.

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

9.1.1.2. Сигналы из спонтанных сообщений можно обнаружить в индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях, включенных в базы данных о нежелательных реакциях, статьях из научной литературы, периодического обновляемого отчета по безопасности или другой информации, представленной держателями регистрационных удостоверений в рамках процедур, определенных правом Союза и законодательством государств-членов (например, изменения и дополнения, продление, обязательства по пострегистрационным исследованиям) или постоянно выполняемого мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов.

9.1.1.3. Во многих случаях выявление сигналов является результатом выполняемого периодического мониторинга баз данных нежелательных реакций, таких как базы данных нежелательных реакций держателей регистрационных удостоверений, уполномоченных органов, Всемирной организации здравоохранения. 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 нежелательных реакций.

9.1.1.4. Другие источники информации включают в себя информационно-телекоммуникационную сеть «Интернет», цифровые средства (общедоступные веб-сайты, социальные сети, блоги) или другие системы, через которые пациенты и потребители могут сообщить об опыте развития нежелательных реакций на лекарственные препараты.

9.1.2. Методология выявления сигналов.

9.1.2.1. Выявление сигналов должно придерживаться структурированной и признанной методологии, которая учитывает характеристики данных (например, время нахождения на рынке, характер воздействия на пациентов, целевую популяцию) и может варьироваться в зависимости от вида лекарственного препарата, в отношении которого выполняется процедура. Например, в отношении вакцин и других биологических лекарственных препаратов могут применяться специальные методологии. Процедура выявления сигналов должна учитывать данные из всех используемых источников получения информации.

9.1.2.2. С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, необходимо применять структурированную и признанную методологию, которая должна учитывать 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.

9.1.3. Процесс обработки сигналов.

9.1.3.1. Введение.

9.1.3.1.1. Процесс обработки сигналов включает в себя стадии от выявления сигнала до выработки рекомендаций. Правила выполнения обработки сигналов имеют отношение ко всем заинтересованным сторонам, участвующим в контроле безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов.

9.1.3.1.2. Процесс обработки сигналов включает в себя следующие стадии:

а) выявление сигнала;

б) валидация сигнала;

в) приоритизация сигнала;

г) оценка сигнала;

д) рекомендации по действиям;

е) обмен информацией.

9.1.3.1.3. Представленные выше стадии процесса обработки изложены в логической последовательности. Работа с отдельными доступными источниками информации, используемыми для обнаружения сигналов, может потребовать гибкости в обработке сигналов, в частности:

если обнаружение сигналов базируется на обзоре индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, процедура может включать верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;

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

Рекомендации по действиям (с последующим принятием решения в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Союза, и законодательством государств-членов) и обмен информацией являются компонентами, которые необходимо учитывать на каждой стадии процесса.

9.1.3.2. Выявление сигнала.

9.1.3.2.1. 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) должны быть внедрены 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.

9.1.3.2.2. Обнаружение сигналов по безопасности можно осуществлять на основании обзора баз данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, статистического анализа больших баз данных или на основании комбинированного подхода, основанного на сочетании этих методов.

9.1.3.2.2.1. Обзор индивидуальных отчетов по безопасности.

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях могут быть получены из спонтанной системы репортирования, активных форм мониторинга, клинических исследований или могут быть опубликованы в медицинской литературе. Наличие 1 сообщения о серьезной или тяжелой нежелательной реакции (например, об анафилактическом шоке) может быть достаточно для того, чтобы обратить на это сообщение внимание и предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, должна включать в себя количество сообщений

(после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (например, возраст и пол), подозреваемый лекарственный препарат (например, введенная доза) и нежелательную реакцию (например, признаки и симптомы), временную взаимосвязь, клинический исход в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного препарата, наличие потенциальных альтернативных причин развития нежелательного явления, оценку отправителем сообщения причинно-следственной связи и достоверность биологической и фармакологической связи.

9.1.3.2.2.2. Статистические анализы в больших базах данных.

Существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов исходя из непропорциональности количества отчетов, то есть более высокий уровень репортирования о предполагаемой подозреваемой нежелательной реакции на соответствующее действующее вещество или лекарственный препарат по сравнению с другими действующими веществами или лекарственными препаратами 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 нежелательной реакции.

Периодичность выполнения статистического анализа базы данных и генерирования статистического отчета зависит от характеристики действующего вещества или лекарственного препарата, показаний к применению и потенциальных или идентифицированных рисков.

9.1.3.2.2.3. Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов по безопасности.

Статистические отчеты могут быть предназначены для выявления подозреваемых нежелательных реакций, соответствующих предварительно определенным критериям частоты, степени тяжести, клинической значимости, новизны или статистической взаимосвязи. Такие фильтрующие методы могут упростить отбор наиболее важных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, рассматриваемых на первой стадии процедуры. Предельное значение показателя, используемое в этом фильтрующем процессе (например, не менее 3 сообщений), может варьироваться в зависимости от клинической значимости подозреваемой нежелательной реакции и сигнала, влияния на общественное здоровье и степени распространенности использования лекарственных препаратов.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях следует в дальнейшем изучать по отдельности.

Независимо от используемого статистического метода процедура обнаружения сигналов всегда должна включать в себя клиническую оценку. Статистический метод является дополнительным методом выявления и валидации сигнала.

9.1.3.3. Валидация сигнала.

9.1.3.3.1. При выявлении сигнала выполняется оценка данных с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта ранее установленной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

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

9.1.3.3.1.1. Предшествующая информация по сигналу:

степень отражения информации по нежелательной реакции в информации по лекарственному препарату (общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению);

отражение сигнала, связанного с нежелательной реакцией, в информации по другим лекарственным препаратам с аналогичным действующим веществом (например, другая форма выпуска либо иные отличия) с целью оценки возможной обусловленности сигнала особенностями определенного лекарственного препарата и (или) определенной формы лекарственного препарата;

сигнал уже оценен в периодическом обновляемом отчете по безопасности или плане управления рисками, в рамках иной регуляторной процедуры, либо обсужден на уровне научного экспертного комитета.

Как правило, валидации подлежат сигналы, не относящиеся к вышеуказанным. Однако 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 или характеристикой, включенными в общую характеристику лекарственного препарата или ранее рассматриваемыми уполномоченным органом государства-члена.

9.1.3.3.1.2. Уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи, например:

общее количество сообщений (после исключения дублирующих случаев), с выделением количества сообщений, подтверждающих

наличие взаимосвязи, например, случаи с обоснованной временной взаимосвязью, с положительными результатами отмены и повторного назначения лекарственного препарата, с исключением альтернативного объяснения или иных причинных факторов, включающее оценку специалистом системы здравоохранения взаимосвязи, как минимум, как возможная, с подтверждающими наблюдаемые отклонения результатами соответствующих исследований;

число сообщений применительно к объему воздействия на пациентов;

дополнительные случаи сообщений по связанным состояниям (например, другие термины MedDRA, обозначающие клинические осложнения или различные степени тяжести проявления нежелательной реакции);

согласованность доказательной базы между случаями (например, согласованность по времени до развития, повторяющиеся наблюдения);

качество и документирование данных;

соответствие согласованным международными организациями определению случаев, если применимо (например, соответствие RegiSCAR критериям тяжелой кожной реакции; соответствие принятому определению поствакцинальных осложнений);

наличие взаимосвязи между дозой и проявлением нежелательной реакции;

наличие возможного механизма развития, исходя из биологической или фармакологической вероятности его реализации;

определение диспропорциональности репортирования, если применимо.

9.1.3.3.1.3. Клиническая значимость и контекст, например:

серьезность и степень тяжести нежелательной реакции;

исход и обратимость нежелательной реакции;

новые аспекты характеристики известной нежелательной реакции, например в части степени тяжести, продолжительности персистирования, исхода, частоты или управления;

развитие нежелательной реакции как результата лекарственного взаимодействия;

развитие нежелательной реакции у уязвимой группы пациентов (например, у женщин в период беременности, детей, пожилых пациентов, пациентов с факторами риска);

развитие нежелательной реакции при отличающемся способе применения (например, при передозировке, зависимости, неправильном применении, применении не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, ошибке применения, применении фальсифицированного лекарственного препарата).

9.1.3.3.1.4. Дополнительные источники информации могут содержать данные, которые позволят дополнить доказательную базу по подтверждению или отклонению предположения о наличии новой взаимосвязи, либо нового аспекта известной взаимосвязи, в связи с чем могут быть использованы при выполнении процедуры последующей оценки сигнала в зависимости от значимости и доступности данной информации на уровне выполняющей оценку сигнала организации. Данные дополнительные источники информации по сигналу включают:

а) данные клинических исследований;

б) информация о развитии подобных случаев, опубликованная в медицинской литературе, включая информацию по другим действующим веществам аналогичного фармакотерапевтического класса лекарственных препаратов;

в) информация по эпидемиологии нежелательных реакций или сопутствующих заболеваний;

г) экспериментальные и/или неклинические данные;

д) крупные базы данных нежелательных реакций в случае выявления сигнала по базам данных уполномоченного органа или держателя регистрационного удостоверения;

е) базы данных систем здравоохранения, по которым может быть получена информация по характеристике пациентов или особенностям применения лекарственного препарата;

ж)информация регуляторных органов других стран мира.

9.1.3.3.2. Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации всей имеющей отношение документации свидетельствует о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

9.1.3.3.3. Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственная связь или новый аспект известной взаимосвязи, может потребовать выполнения дальнейшего анализа, например, в случаях недостаточности количества документации по соответствующему случаю нежелательной реакции. В подобных случаях новые сообщения о нежелательных реакциях 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.

При обработке сигнала на уровне организации может потребоваться несколько этапов экспертной оценки и обсуждения с

привлечением различного уровня руководителей, принимающих решение. По результатам валидации могут быть приняты различные решения, включая подтверждение или отклонение валидации сигнала (невалидный сигнал), необходимость выполнения дополнительной оценки имеющихся данных, отнесение валидированного сигнала к новому риску или неизвестному аспекту известного риска с предложением последующих действий (таких как внесение изменений в справочную информацию и/или введение мер минимизации риска), либо отклонение предположения относительно отнесения валидированного сигнала к новому риску или неизвестному аспекту известного риска (отклоненный сигнал).

9.1.3.3.4. Держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов 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.

9.1.3.4. Приоритизация сигналов.

9.1.3.4.1. Ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье или соотношение «польза – риск» лекарственного препарата у пациентов, подвергающихся воздействию. При оценке данного влияния принимаются во внимание следующие факторы:

а) степень тяжести, серьезность, исход, обратимость нежелательной реакции и потенциал по предотвращению нежелательной реакции;

б) оценка воздействия на пациентов и частоты нежелательной реакции;

в) степень использования лекарственного препарата в уязвимых популяционных группах риска и (или) у популяций, подвергающихся иному способу использования лекарственного препарата (например, неправильное использование или использование не по заявленным показаниям).

г) последствия прекращения лечения применительно к течению заболевания и доступность других терапевтических альтернатив;

д) предполагаемая степень влияния планируемых регуляторных мер (например, дополнение разделов нежелательных реакций, предостережений, противопоказаний, введение дополнительных мер минимизации риска, остановка медицинского применения, отзыв с рынка):

е) возможное распространение сигнала на другие действующие вещества аналогичного фармакотерапевтического класса.

9.1.3.4.2. При определенных обстоятельствах особое внимание должно уделяться сигналам, которые обсуждаются в средствах массовой информации или имеют высокий уровень значимости для общественного здоровья (например, нежелательные реакции в результате иммунизации населения) с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

9.1.3.4.3. Результат процедуры приоритизации сигнала должен включать в себя рекомендацию по временным рамкам выполнения последующих этапов управления сигналом. На каждой из стадий работы с сигналом в случае наличия информации, определяющей необходимость принятия мер по предотвращению или минимизации

риска, своевременно должны приниматься соответствующие меры, в том числе до завершения полного объема работ по оценке сигнала. Все этапы работы с сигналом должны включать клиническую оценку и элементы управления, позволяющие быстро принимать во внимание получаемую информацию с определением соответствующих изменений последующих действий.

9.1.3.4.4. Результат процедуры приоритизации сигнала должен быть занесен в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала.

9.1.3.5. Оценка сигналов.

9.1.3.5.1. Целью оценки сигналов является дальнейшее изучение доказательств причинно-следственной связи нового риска с действующим веществом или лекарственным препаратом, либо изменения характеристики известного риска, ~~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 лекарственного препарата при подаче заявления на регистрацию и последующие изменения, литературные статьи, спонтанные сообщения и неопубликованную информацию от держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов государств-членов. 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.

9.1.3.5.2. В некоторых случаях сигналы необходимо оценивать согласно терапевтическому уровню или классу системы органов либо на уровне стандартизированного запроса (при использовании словаря медицинской терминологии MedDRA). Поиск информации может потребовать включения других лекарственных препаратов одного класса и других нежелательных реакций, 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).

9.1.3.5.3. Сбор информации из разных источников может занять время. В целях оптимизации процесса может быть использован, например, пошаговый метод оценки сигнала. В отношении 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.

9.1.3.6. Рекомендации по действиям уполномоченных органов государств-членов.

9.1.3.6.1. Рекомендации по результатам оценки могут варьироваться в соответствии с требованиями, установленными актами

органов Союза или законодательством государств-членов, и выводам по результатам оценки сигнала.

Несмотря на то, что рекомендации составляются после оценки сигнала на основании совокупной информации, необходимость действий оценивают в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

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

9.1.3.6.3. Если уполномоченный орган государства-члена запрашивает у держателя регистрационного удостоверения проведение дополнительных действий, в таком запросе необходимо указать срок выполнения действий, включая отчеты о достигнутых целях и промежуточных результатах пропорционально степени тяжести и влиянию проблемы по безопасности на общественное здоровье. Держатель регистрационного удостоверения и уполномоченные органы государств-членов должны учитывать возможность проведения исследования в установленные 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 лекарственного препарата.

9.1.3.6.4. В случае отсутствия риска для пациентов уполномоченный орган государства-члена может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий.

9.1.3.7. Обмен информацией.

9.1.3.7.1. Следует обеспечить возможность выполнения обмена информацией между уполномоченными органами государств-членов, держателями регистрационного удостоверения и другими участниками с целью распространения информации о сигналах, сбора дополнительных данных, дальнейшей оценки вопроса безопасности и принятия решения о защите здоровья пациентов.

9.1.3.7.2. Держатели регистрационных удостоверений передают всю соответствующую информацию о сигналах в уполномоченные органы государств-членов (что составляет часть обязательств по фармаконадзору и мониторингу соотношения «польза – риск» лекарственного препарата). Валидированные сигналы, которые могут оказывать влияние на общественное здоровье и соотношение «польза – риск» лекарственного препарата, должны быть переданы в уполномоченные органы государств-членов в сроки согласно пункту 9.2.3 настоящих Правил, а также в соответствующих случаях представлены предложения по возможным действиям.

9.1.3.7.3. Уполномоченные органы государств-членов передают результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения.

9.1.3.8. Дополнительные требования к процессу управления сигналом биологических лекарственных препаратов.

Держателями регистрационных удостоверений биологических лекарственных препаратов, как и других лекарственных препаратов, на протяжении всего жизненного цикла должно быть обеспечено выполнение непрерывного мониторинга с целью выявления и оценки потенциальных новых рисков, связанных с профилем безопасности или эффективности. Особые требования связаны со свойственной биологическим лекарственным препаратам вариабельностью производственного процесса, что потенциально может оказать влияние на профиль безопасности и эффективности, включая характеристику и клинические последствия риска иммуногенности. Исходя из этого все этапы управления сигналом должны выполняться в отношении биологического препарата держателя регистрационного удостоверения и в отношении действующего вещества. В случае выявления сигнала должны быть выполнены все необходимые действия для определения причины, включая идентификацию подозреваемой серии. Выполняемые процедуры должны характеризоваться требуемым уровнем чувствительности к выявлению важных и серьезных рисков, которые могут быть связаны с изменением производственного процесса или качества биологического лекарственного препарата, а также важными межсерийными различиями. В отношении биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов на протяжении всего периода жизненного цикла должны выполняться процедуры выявления возможных важных отличий от референтного биологического лекарственного препарата. Клинически значимые последствия потенциального риска иммуногенности (как теоретически определяемого для биологического лекарственного препарата) должны учитываться и также подлежат мониторингу на протяжении всего периода жизненного цикла.

Держателями регистрационных удостоверений биологических лекарственных препаратов должно быть обеспечено выполнение всех возможных мер, включая использование различных методов и источников информации, по получению актуализированных и надежных данных относительно фактического использования соответствующего определенного биологического препарата. Процесс анализа данных по фактическому использованию и выявляемым подозреваемым нежелательным реакциям должен быть организован таким образом, чтобы обеспечивалась непрерывность выявления сигнала, включая выявление любого возможного изменения ожидаемой частоты репортирования нежелательных реакций, либо изменение тенденции, которая может означать новый сигнал (в частности, как следствия внесения изменений в производственный процесс биологического препарата). В отношении определенных действующих веществ могут выполняться требования по более частому мониторингу, внесение изменений в производственный процесс является основанием для выполнения особых мер по обеспечению своевременного выявления сигнала.

Сигналы, выявляемые при мониторинге данных по биологическим лекарственным препаратам, должны оцениваться с учетом данных по посерийному объему воздействия, включая номера отгруженных или реализованных серий, объем данных серий и регионы (страны), в которые соответствующие серии были поставлены. Рекомендуется интенсификация процессов рутинного фармаконадзора с целью обеспечения своевременного выявления новых рисков и изменений профиля безопасности или качества биологического лекарственного препарата на любом этапе жизненного цикла. В отношении новых сигналов должна выполняться оценка необходимости распространения

данного сигнала на подозреваемый биологический препарат или на все аналогичные действующие вещества. При недостаточности данных по подтверждению специфичности сигнала, выявленного в отношении определенного биологического лекарственного препарата, в целях обеспечения требуемой предосторожности в отношении биологических препаратов обоснованным может являться применение регуляторных действий в отношении всех аналогичных действующих веществ, включая референтный биологический препарат. В отношении любого нового выявленного клинического риска, имеющего иммуногенную этиологию, должно быть выполнено полное исследование по определению взаимосвязи данного риска с определенным биологическим препаратом или определенной серией биологического препарата, а также принять меры по установлению причины с целью последующей реализации мероприятий по минимизации или устранению данного риска (например, оптимизации методов контроля, этапов производственного процесса).

9.1.4. Требования к качеству.

9.1.4.1. Прослеживаемость.

Управление сигналом относится к критическим процессам. Валидация, приоритизация, оценка, временные сроки, решения, действия, планы, репортирование, а также иные ключевые процедуры должны надлежащим образом документироваться и периодически отслеживаться. Системы отслеживания также должны быть документированы и включать в себя 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.

9.1.4.2. Системы качества и документация.

9.1.4.2.1. 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 контроля качества в соответствии со стандартами системы качества, которая должна применяться ко всем процессам управления сигналами. Должны быть разработаны, документально оформлены и внедрены подробные процедуры системы качества. Данное требование распространяется на используемую методологию п периодичность выполнения работ по выявлению сигналов. Необходимо распределить функции 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).

9.1.4.2.2. Система отслеживания должна обеспечивать сохранение всеми вовлеченными сторонами данных на этапах управления сигналом

с целью формирования аудиторского следа, позволяющего выполнить прослеживание и контроль детального выполнения всех этапов управления сигналом, включая оценку, анализ, принятие решений и обоснования.

Роли и ответственность за выполнение каждого этапа деятельности, включая ведение документации, контроль качества и обзор, а также обеспечение выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий должны быть определены и документально зафиксированы.

9.1.4.2.3. Описание процесса управления сигналами включается держателем регистрационного удостоверения в мастер-файл системы фармаконадзора. Эффективность функционирования системы в части данного процесса подлежит непрерывному контролю, индикаторы эффективности процесса представляются в приложении к мастер-файлу системы фармаконадзора. Держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено функционирование системы управления документацией и записями в отношении всех процессов системы фармаконадзора, что обеспечивает возможность поиска документов, прослеживания всех мер, принимаемых с целью изучения проблемы по безопасности, а также выполнения сроков по выполнению расследований и принятию решений в отношении проблемы по безопасности, включая даты и процесс принятия решений. В отношении процесса управления сигналами, как и в отношении всех иных критических процессов системы фармаконадзора, держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено выполнение регулярных аудитов, в том числе в случае привлечения к данной деятельности поставщиков услуг и контрактных организаций.

Документация, подтверждающая выполнение данных требований, должна быть доступна в любой момент времени, включая случаи необходимости выполнения оценки обоснованности и доказательной базы по выполненным действия и принятым решениям.

9.1.4.2.4. Может потребоваться изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации в целях выполнения оценки выполняемой деятельности или инспектирования.

9.1.4.3. Обучение.

Персонал должен быть специально обучен выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Процесс может включать в себя персонал отдела по фармаконадзору, а также персонал, которому может стать известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов, например, персонал административного (правового) отдела, доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследований. Обучение должно включать в себя терминологию и доступные базы данных с источниками сигналов. Процедуры системы обучения и размещение данных по обучению должны быть надлежащим образом документированы, резюме специалистов и описание выполняемых функций подлежат архивированию.

9.2. Роли и обязанности.

9.2.1. Роли и обязанности уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченный орган государства-члена:

контролирует данные на своей территории, включая данные, полученные из иных источников, указанных в подразделе 9.1.1 настоящих Правил;

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

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

выполняет информирование других уполномоченных органов государств-членов о выявленных сигналах, прошедших валидацию, и разработанных мерах.

9.2.2. Функции и обязанности держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения:

выполняет непрерывный мониторинг безопасности лекарственных препаратов и информирует уполномоченные органы государств-членов относительной всей новой информации, которая может оказать влияние на условия регистрации, включая экстренные проблемы по безопасности;

контролирует все имеющиеся данные и информацию по сигналам;

выполняет непрерывный мониторинг данных в базах данных нежелательных реакций и других источниках информации по сигналам. Обнаружение сигналов должно включать в себя их валидацию с учетом компонентов представляемой информации, указанной в подразделе 9.1.3.3 настоящих Правил;

выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в уполномоченные органы государств-членов;

уведомляет уполномоченные органы государств-членов в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов в соответствии с пунктом 9.2.3 настоящих Правил;

сотрудничает с уполномоченными органами государств-членов в выполнении процедур оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;

обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала.;

обеспечивает соответствие информации по лекарственному препарату современному уровню научных знаний, включая результаты оценки новой информации по безопасности, сделанной уполномоченными органами.

9.2.3. Экстренные проблемы по безопасности.

В случае получения информации по лекарственному препарату, которая соответствует критериям согласно разделу I настоящих Правил экстренной проблемы по безопасности, держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченных органов государств-членов, на территории которых данный лекарственный препарат зарегистрирован, в письменном виде или по электронной почте. Информация относительно экстренной проблемы по безопасности представляется в минимально возможный срок, но не позднее, чем в течение 3 рабочих дней после того, как было установлено, что валидированный сигнал или проблема безопасности из какого-либо источника соответствуют определению экстренной проблемы безопасности. Требование по представлению информации относительно выявленной экстренной проблемы по безопасности является дополнительным к требованию по незамедлительному

репортированию индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях для случаев, когда экстренная проблема по безопасности основана на единичном случае подозреваемой нежелательной реакции.

При уведомлении об экстренной проблеме безопасности держателю регистрационного удостоверения следует включить в представляемую информацию описание проблемы безопасности, источник информации, любые планируемые или принятые меры с указанием сроков выполнения, а также любую документацию по данной проблеме по безопасности, доступную ко времени первоначального уведомления. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает представление любой дополнительной информации по проблеме по безопасности в уполномоченные органы государств-членов, как только она становится доступной.

По факту получения уведомления об экстренной проблеме безопасности уполномоченным органом государства-члена выполняется незамедлительная оценка степени срочности и потенциального воздействия проблемы по безопасности, а также определяются соответствующие последующие действия и возможные регуляторные меры в отношении выявленной проблемы по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить эффективное взаимодействие и сотрудничество с уполномоченными органами государств-членов на этапах оценки экстренной проблемы по безопасности.

В целях предотвращения необоснованной перегрузки и обеспечения эффективности работы по данной процедуре держателям регистрационного удостоверения следует сообщать только об экстренных проблемах безопасности, которые соответствуют определению в разделе I настоящих Правил, то есть срочность и

серьезность которых не допускают каких-либо задержек в обработке, оценке и принятии мер.

В случае если по результатам оценки экстренной проблемы по безопасности держателем регистрационного удостоверения принимается решение по одной из следующих мер: временная или постоянная остановка реализации и применения лекарственного препарата, отзыв лекарственного препарата с рынка, запрос на отзыв регистрационного удостоверения или отказ от подачи заявления на подтверждение регистрационного удостоверения, в уполномоченные органы государств-членов следует направить уведомление о принятии данных решений или мер.

Новая информация по безопасности, связанная с несоответствием требованиям к качеству или применением фальсифицированного лекарственного препарата, которая может повлиять на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата, и которая может привести к серьезному ограничению в поставке лекарственного препарата, также не подлежит представлению в уполномоченные органы государств-членов как экстренная проблема по безопасности и представляется в соответствии с требованиями и в порядке, определяемом законодательством государств-членов о представлении информации по отклонениям качества лекарственного средства.

9.2.4. Мониторинг базы данных нежелательных реакций Союза

9.2.4.1. Порядок доступа к базе данных нежелательных реакций

Уполномоченные органы государств-членов имеют доступ ко всем элементам данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, которые включены в базу данных нежелательных реакций Союза.

Держатели регистрационных удостоверений имеют доступ без ограничения ко всем элементам данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, которые были представлены в базу данных нежелательных реакций самим держателем регистрационного удостоверения. В отношении других индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, включенных в базу данных нежелательных реакций, держателями регистрационных удостоверений может быть направлен запрос о получении доступа к расширенному объему элементов данных индивидуальных сообщений, включая описание случаев, с представлением подтверждения о соблюдении конфиденциальности и использования данных по индивидуальным сообщениям о нежелательных реакциях только для выполнения работ в рамках управления сигналами.

9.2.4.2. Периодичность мониторинга.

Держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств-членов должен быть обеспечен непрерывный мониторинг базы данных нежелательных реакций Союза, частота мониторинга определяется пропорционально идентифицированным рискам, потенциальным рискам и необходимости получения дополнительной информации по лекарственному препарату или действующему веществу.

Частота мониторинга данных базы данных нежелательных реакций Союза может изменяться по мере накопления данных по профилю безопасности лекарственного препарата или действующего вещества с учетом следующих факторов:

период времени от даты первой регистрации;

степень воздействия на пациентов;

важные потенциальные риски и отсутствующая информация согласно плану управления рисками;

частота представления периодически обновляемого отчета по безопасности;

число индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, полученное за данный период;

наличие особых ситуаций, связанных с проблемами по безопасности (например, период проведения компании по вакцинации).

Держатели регистрационных удостоверений должны определить соответствующую частоту мониторинга каждого из действующих веществ или лекарственных препаратов, в отношении которых выполняются обязательства по обеспечению мониторинга. Минимальная рекомендуемая периодичность мониторинга базы данных нежелательных реакций составляет 6 месяцев. Выполнение более частого мониторинга рекомендуется в отношении действующих веществ, включенных в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, за исключением случаев, когда единственным основанием для включения в перечень являлось требование по выполнению пострегистрационного исследования безопасности лекарственного препарата. Частота выполнения мониторинга, включая вносимые изменения, а также обоснование частоты подлежат документированию в соответствии с внутренними стандартными процедурами организации.

9.2.4.3. Анализ базы данных нежелательных реакций Союза.

Выбор комбинации лекарственного препарата и нежелательной реакции для выполнения последующего обзора данных должен быть основан на научно обоснованных факторах, например количестве случаев, соответствующих значениях статистических показателей,

имеющихся данных по профилю безопасности лекарственного препарата, клинической значимости, сопутствующем состоянии, особенностях популяции и данных предшествующей оценки. Не все случаи выявления диспропорциональности репортирования подлежат последующему изучению и, напротив, определенные выявленные комбинации лекарственного препарата и нежелательной реакции, для которых не установлена диспропорциональность репортирования, требуют выполнения последующего изучения с оценкой базы данных нежелательных реакций.

Результаты обзора базы данных отображают сведения в отношении действующего вещества или комбинации действующих веществ. Научная оценка данных должна включать определение вероятности того, что находящийся в работе сигнал может быть характерен для всех, либо только для определенных лекарственных препаратов, содержащих данное действующее вещество или комбинацию действующих веществ. Держателями регистрационных удостоверений должны включаться в анализ все данные по индивидуальным сообщениям о нежелательных реакциях, которые имеют отношение к профилю безопасности лекарственного препарата.

При выполнении валидации сигнала анализ данных базы данных нежелательных реакций должен выполняться с учетом предшествующих сведений по сигналу, степени доказательности взаимосвязи и клинической значимости. Управление записями в части мониторинга и анализа базы данных выполняется в соответствии с внутренними стандартными процедурами организации.

9.2.5. Порядок уведомления держателями регистрационного удостоверения уполномоченных органов государств-членов о сигналах,

выявленных на основании мониторинга базы данных нежелательных реакций Союза.

В случае выявления при выполнении мониторинга базы данных нежелательных реакций Союза нового сигнала, держателем регистрационного удостоверения должна быть выполнена валидация данного сигнала и последующее информирование уполномоченных органов государств-членов.

Валидация сигнала должна включать тщательный анализ держателем регистрационного удостоверения данных базы данных нежелательных реакций, для валидированных сигналов анализ следует дополнить оценкой других доступных соответствующих данных (например, база данных держателя регистрационного удостоверения, литературные источники, данные клинических исследований). Держателем регистрационного удостоверения, по возможности, должна быть выполнена оценка распространения информации об установленном новом риске на другие лекарственные препараты, содержащих аналогичное действующее вещество (за исключением случаев выявления риска, относящегося к определенному лекарственному препарату); в данном случае информацию о лекарственном препарате следует привести в соответствие с новым выявленным риском посредством внесения изменений в условия регистрационного удостоверения. Держателю регистрационного удостоверения также следует учитывать информацию в отношении сигналов, публикуемую или находящуюся на рассмотрении уполномоченных органов государств-членов.

На основании выполненной собственной оценки держатель регистрационного удостоверения может сделать следующие заключения в отношении сигнала:

сигнал может быть отнесен к числу отклоненных;

сигнал является новым рисом;

сигнал представляет собой изменение ранее известного риска;

для оценки сигнала необходим последующий анализ, который должны проводить уполномоченные органы.

Заключение о том, что сигнал является новым или измененным риском и (или) что необходим дальнейший анализ, который должны проводить уполномоченные органы, является точкой отсчета («День 0») сроков уведомления о сигнале, указанных в настоящем документе.

Установление нового или измененного риска, который требует изменения условий регистрационного удостоверения, является основанием для подачи заявления на изменение условий регистрационного удостоверения, если держатель регистрационного удостоверения не считает, что последующий анализ сигнала уполномоченными органами является оправданным. Последующий анализ уполномоченными органами может быть запрошен в случае, если валидированные сигналы на основании выполненной держателем регистрационного удостоверения оценки не могут быть ни опровергнуты, ни подтверждены как новые или измененные риски.

Информирование о сигналах, требующих выполнения дальнейшего анализа уполномоченными органами, может выполняться только в рамках периодического обновляемого отчета по безопасности в случае, если выполняются условия, определяемые пунктом 9.2.5.2 настоящих Правил. Если условия пункта 9.2.5.2 не соблюдаются, держателем регистрационного удостоверения должно быть направлено в уполномоченные органы государств-членов отдельное уведомление о сигнале в соответствии с пунктом 9.2.5.3 настоящих Правил.

Уведомление уполномоченных органов государств-членов об отклоненных сигналах осуществляется только посредством включения данной информации в периодическом обновляемом отчете по безопасности.

Информирование уполномоченных органов государств-членов относительно валидированных сигналов, требующих немедленного внимания, осуществляется в рамках процедуры уведомления об экстренной проблеме по безопасности согласно пункту 9.2.3 настоящих Правил.

9.2.5.1. Изменение условий регистрационного удостоверения

Держателем регистрационного удостоверения на основании собственной оценки выявленного сигнала при осуществлении мониторинга базы данных нежелательных реакций может быть сделано заключение относительно необходимости приведения информации о лекарственном препарате и (или) план управления рисками в соответствие с полученными новыми данными посредством внесения изменений. В таких случаях держателю регистрационного удостоверения следует подать в соответствующие уполномоченные органы заявление о внесении изменений в условия регистрационного удостоверения в наиболее короткие сроки, но не позднее, чем через 3 месяца после завершения оценки сигнала, по результатам которой сигнал оценен как соответствующий определению важного риска, либо в течение 6 месяцев в случае нежелательных реакций или рисков, которые не считаются важными.

В указанных случаях отдельное уведомление о сигнале в соответствии с пунктом 9.2.5.3 настоящих Правил не требуется, поскольку предлагаемые изменения и соответствующая доказательная база будут оцениваться уполномоченными органами в рамках

процедуры внесения изменений в условия регистрационного удостоверения.

Держателям регистрационного удостоверения следует соблюдать рекомендации действующего законодательства в части внесения изменений в условия регистрационного удостоверения, а также в соответствующих случаях координировать с уполномоченными органами вопросы, связанные с подготовкой заявления на внесение изменений.

9.2.5.2. Включение сигнала в периодически обновляемый отчет по безопасности

В случае если периодичность представления периодического обновляемого отчета по безопасности на соответствующее действующее вещество лекарственного препарата составляет 6 месяцев после завершения оценки держателем регистрационного удостоверения выявленного по результатам непрерывного мониторинга базы данных нежелательных реакций сигнала, предоставление в уполномоченный орган государства-члена отдельного уведомления о сигнале в соответствии с пунктом 9.2.5.3 настоящих Правил не требуется. Если держатель регистрационного удостоверения завершил оценку сигнала после наступления даты закрытия баз данных, информация по данному сигналу подлежит включению в раздел периодического обновляемого отчета по безопасности «Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности» одновременно с предложением по дальнейшему управлению сигналом.

На основании оценки совокупных данных по безопасности и анализе соотношения польза-риск, предоставленных в периодический обновляемый отчет по безопасности, держатель регистрационного

удостоверения должен сделать выводы о необходимости внесения изменений в условия регистрационного удостоверения и (или) принятия мер, включая любые изменения одобренной информации о лекарственном препарате в отношении лекарственного препарата, для которого был представлен периодический обновляемый отчет по безопасности. Это также относится к выводам, основанным на оценке сигналов по безопасности.

Вне зависимости от источника получения информации по сигналу в периодический обновляемый отчет по безопасности включается информация о всех валидированных сигналах и экстренных проблемах безопасности, в отношении которых была сделана оценка на протяжении отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности, либо после закрытия баз данных.

9.2.5.3. Специальное уведомление о сигнале

В случае если держателем регистрационного удостоверения на основании выполненной оценки сигнала, выявленного посредством мониторинга базы данных нежелательных реакций, делается вывод о не несоответствии данного сигнала требованиям, пунктов 9.2.5.1 и 9.2.5.2 настоящих Правил и необходимости проведения последующего анализа сигнала уполномоченными органами государств-членов, держателю регистрационного удостоверения следует заполнить форму специального уведомления о сигнале, доступную на веб-портале уполномоченных органов государств-членов и направить форму уведомления в адрес уполномоченных органов государств-членов, в которых зарегистрирован соответствующий лекарственный препарат.

Специальное уведомление о сигнале должно быть направлено в возможно более короткие сроки, но не позднее, чем через 30 календарных дней после того, как держатель регистрационного

удостоверения завершил оценку и сделал заключение о необходимости проведения анализа уполномоченными органами государств-членов.

Специальные уведомления о сигнале не требуются в случае, если сигналы включены держателем регистрационного удостоверения в периодический обновляемый отчет по безопасности или являются основанием для инициирования процедуры внесения изменений в условия регистрационного удостоверения в соответствии с положениями пунктов 9.2.5.1 и 9.2.5.2 настоящих Правил.

Информацию о сигналах, которые на основании выполненной оценки были отклонены держателями регистрационного удостоверения, не следует направлять в уполномоченные органы государств-членов в форме специальных уведомлений о сигнале, но сведения по данным сигналам подлежат включению в периодический обновляемый отчет по безопасности.

9.2.3. Процессы последующего регулирования.

В случае принятия уполномоченным органом государств-членов решения о необходимости дополнительных действий сигнал оценивают и согласовывают 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:

держателем регистрационного удостоверения должны быть представлены дополнительные данные для оценки в рамках выполняемой процедуры;

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

держатель регистрационного удостоверения должен выполнить обзор дополнительных данных по сигналу в рамках очередного либо внепланового периодического обновляемого отчета по безопасности;

держатель регистрационного удостоверения должен привести информацию по лекарственному препарату в соответствие с новой информацией посредством процедуры внесения изменений в условия регистрации;

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

держатель регистрационного удостоверения должен представить план управления рисками или обновленную в соответствии с новой информацией версию указанного плана;

держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры минимизации риска, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата, например, выполнить образовательную программу или непосредственное информирование работников системы здравоохранения;

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

должны быть введены срочные ограничения по безопасности;

уполномоченным органам государств-членов необходимо собрать дополнительную информацию (например, посредством системы обмена данными по фармаконадзору) или выполнить дополнительный анализ доступных данных;

уполномоченным органам государств-членов необходимо получить дополнительную научную консультацию иных экспертных комитетов;

необходимо выполнение внепланового инспектирования системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает требования к системе фармаконадзора, установленные актами органов Союза и законодательством государств-членов;

необходимо включение подозреваемого лекарственного препарата в перечень продукции, которая подлежит дополнительному мониторингу;

необходимо выполнение иных дополнительных действий, не упомянутых выше;

дополнительные оценка или действия, помимо выполняемых в рамках рутинного фармаконадзора, не требуются.

Рекомендации уполномоченных органов государств-членов по результатам оценки сигналов подлежат публикации на официальном веб-портале уполномоченных органов государств-членов.

9.2.4. Управление записями в системе отслеживания проблем по безопасности уполномоченных органов государств-членов

Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается внесение информации в систему отслеживания проблем по безопасности уполномоченных органов государств-членов по следующим сигналам:

сигналы, в отношении которых выполнялась процедура валидации уполномоченным органом государства-члена;

валидированные сигналы, информация о которых была получена со стороны держателей регистрационных удостоверений;

экстренные проблемы по безопасности.

Информация по сигналам в системе отслеживания проблем по безопасности уполномоченных органов государств-членов включает следующие элементы:

описание валидированного сигнала;

для отклоненных сигналов: основание для отклонения;

для подтвержденных сигналов: отчет об оценке сигналов, сроки выполнения этапов процедур, рекомендации экспертного комитета.

9.2.5. Открытость.

Государства-члены должны 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.

10. Пострегистрационные исследования безопасности

10.1. Введение

Пострегистрационное исследование безопасности лекарственного препарата может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него уполномоченным органом государств-членов как условие выдачи регистрационного удостоверения или после выдачи регистрационного удостоверения, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

Пострегистрационное исследование безопасности может представлять собой клиническое исследование или неинтервенционное исследование.

10.2. Структуры и процессы

10.2.1. Область применения.

Требования данного раздела применимы к неинтервенционным пострегистрационным исследованиям безопасности, инициированным, контролируемым или финансируемым держателем регистрационного удостоверения на территории государств-членов добровольно или в соответствии с обязательствами, налагаемыми на него уполномоченными органами государств-членов. Пострегистрационное исследование безопасности включает в себя исследования, в процессе которых собираются данные от пациентов и работников системы здравоохранения, а также исследования, которые повторно используют данные, полученные ранее для другой цели и хранящиеся в медицинских картах пациентов или других (в том числе электронных) формах хранения данных.

Если пострегистрационное исследование безопасности представляет собой клиническое исследование, при его проведении должны выполняться требования, предусмотренные актами органов Союза и законодательством государств-членов, к организации и проведению клинических исследований.

10.3. Терминология

В настоящем разделе используются следующие понятия, которые означают следующее:

«дата начала исследования» – дата начала сбора данных;

«конец сбора данных» – дата, когда впервые полностью доступна аналитическая база данных;

«набор данных для анализа» – минимальный набор данных, который требуется для выполнения статистического анализа, необходимого для получения результатов по первичным целям исследования;

«начало сбора данных» – дата регистрации данных по первому пациенту, включенному в исследование, в форме (базе) сбора данных исследования или в случае повторного использования данных – дата начала извлечения данных;

«существенные изменения протокола исследования» – изменения протокола исследования, которые могут оказать влияние на безопасность, физическое или психическое благополучие субъектов исследования, или повлиять на интерпретацию результатов исследования, такие как изменения первичных и вторичных целей исследования, исследуемой популяции, объема выборки, дизайна исследования, источника получаемых данных, метода сбора данных, определения основного воздействия, исходов и комбинированных переменных в статистическом плане анализа данных, определяемом протоколом исследования.

10.4. Структуры и процессы

10.4.1. Общие принципы.

Главной целью неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности должно быть получение научных данных,

имеющих потенциальную клиническую значимость или важность для здоровья населения.

Задачи пострегистрационного исследования безопасности могут включать в себя:

количественную оценку потенциальных или идентифицированных рисков, например, оценка частоты возникновения, относительных рисков по сравнению с популяцией, не применявшей данный лекарственный препарат, или популяцией, применявшей другой лекарственный препарат или класс лекарственных препаратов, а также изучение факторов риска и факторов, модифицирующих действие лекарственного препарата;

оценка рисков лекарственного препарата, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе (например, беременные женщины, особые возрастные группы, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью);

оценка риска, связанного с длительным применением лекарственного препарата;

подтверждение отсутствия рисков лекарственных препаратов;

оценка стандартной медицинской практики назначения лекарственных препаратов с получением дополнительных сведений по безопасности медицинской продукции или эффективности мер минимизации риска (например, сбор информации по применению по показаниям к применению, применению не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, назначаемым дозировкам, сопутствующей терапии ошибкам применения в рутинной медицинской практике, которые могут оказать влияние на профиль безопасности; а

также исследования по получению данных по оценке влияния проблемы по безопасности на общественное здоровье);

оценка эффективности мер по минимизации риска.

Дизайн пострегистрационного исследования безопасности должен соответствовать цели исследования, при этом отнесение исследования к пострегистрационным исследованиям не ограничивается типом выбранного дизайна в случае, если оно удовлетворяет вышеуказанным критериям. Например, систематический обзор литературы или мета-анализ могут считаться пострегистрационным исследованием безопасности в зависимости от целей, которые в данных исследованиях выполняются.

При разработке протоколов исследований, проведении исследований и составлении отчетов об исследованиях держателями регистрационных удостоверений должны учитываться соответствующие научные руководства. Уполномоченным органам государств-членов для оценки протоколов исследований и отчетов об исследованиях также следует принимать во внимание актуальные версии применимых научных руководств, методические стандарты по фармакоэпидемиологии.

Для пострегистрационных исследований безопасности, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения и разрабатываемых, проводимых и анализируемых полностью или частично исследователями, не являющимися наемными работниками держателя регистрационного удостоверения, держатель регистрационного удостоверения должен гарантировать, что исследователи обладают необходимой квалификацией в области образования, подготовки и опыта для выполнения своих обязанностей.

Договор, заключаемый между держателем регистрационного удостоверения и исследователями, должен обеспечить выполнение при проведении исследования регуляторных обязательств, а также научной экспертизы получаемых данных. В договоре держателем регистрационного удостоверения следует предусмотреть условия, определяющие выполнение методологических стандартов проведения фармакоэпидемиологических исследований, а также отразить следующие аспекты организации и проведения исследования:

обоснование, основные цели и краткое описание планируемых методов исследования, выполняемого исследователем;

права и обязанности исследователя и держателя регистрационного удостоверения;

определение задач и ответственности сторон;

процедуру получения согласования протокола исследования;

процедуры, обеспечивающие выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору, включая незамедлительное представление сообщений о нежелательных реакциях и других данных по безопасности со стороны исследователей, если применимо;

права интеллектуальной собственности, возникающие в результате проведения исследования, и доступ к результатам исследования;

хранение и доступ к набору данных для анализа и статистическим программам, используемым для обработки данных, для целей проведения аудита и инспектирования исследования;

стратегия информирования относительно этапов выполнения исследования и подготовки итогового отчета;

стратегия публикации промежуточных и окончательных результатов исследования.

Неинтервенционные пострегистрационные исследования не должны проводиться, если их проведение способствует продвижению лекарственного препарата на рынке. Данное требование распространяется на все исследования и на всю деятельность, выполняемую в рамках исследования, включая как исследования, выполняемые персоналом держателя регистрационного удостоверения, так и выполняемых с участием персонала третьих сторон, привлекаемых держателем регистрационного удостоверения для проведения исследования.

Оплата специалистам системы здравоохранения за участие в исследовании должна быть ограничена компенсацией времени и затрат, необходимых для выполнения исследования.

10.4.2. Регистрация исследования.

Неинтервенционные пострегистрационные исследования безопасности, проведение которых является частью обязательств держателя регистрационного удостоверения, установленных уполномоченным органом государства-члена, подлежат регистрации в электронном реестре пострегистрационных исследований государств-членов (далее по – регистр), размещенном на веб-портале соответствующего уполномоченного органа государства-члена. Дата регистрации пострегистрационного исследования в электронном регистре принимается за контрольную дату в отношении представления окончательного отчета по результатам исследования.

В целях обеспечения прозрачности в отношении всех выполняемых неинтервенционных исследований, а также обмена данными по фармаконадзору между уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений, держателям регистрационных удостоверений следует обеспечить

внесение в регистр пострегистрационных исследований все неинтервенционные пострегистрационные исследования безопасности, предусмотренные согласованными с уполномоченным органами государств-членов планами управления рисками, либо выполняемыми на добровольной основе на территории государств-членов.

Неинтервенционные пострегистрационные исследования подлежат регистрации в регистре до начала проведения исследования, либо в наиболее ранний возможный срок, например, в случае если сбор данных в рамках исследования, согласованного в плане управления рисками, был начат. Протокол исследования подлежит включению в регистр в наиболее ранний возможный срок и до начала сбора данных по исследованию. Внесение существенных изменений в протокол, отчеты о ходе выполнения исследования и итоговый отчет исследования подлежат включению в регистр в наиболее ранний возможный срок, но не позднее 14 календарных дней после завершения подготовки данных документов. Информация по исследованию представляется предпочтительно на русском языке. В случае, если протокол исследования написан на английском языке, держателем регистрационного удостоверения выполняется перевод названия исследования, резюме протокола исследования и резюме итогового отчета исследования на русский язык.

В случае, если предварительное размещение протокола в регистре может неблагоприятно сказаться на достоверности исследования (например, в исследованиях с первичным сбором данным, для которых предварительное наличие информации относительно целей исследований может привести к ошибкам данных) или защите интеллектуальных прав, держателем регистрационного удостоверения до начала сбора данных в регистр может быть внесена редакция

протокола исследования. Данная редакция протокола должна быть обоснованной и минимальной необходимой применительно к целям процесса редактирования. Титульная страница протокола должна включать указание «Редакция протокола». В данном случае до начала сбора данных полный протокол исследования предоставляется держателем регистрационного удостоверения по запросу уполномоченного органа государства-члена. Полный протокол исследования подлежит размещению в регистр в наиболее ранний возможный срок после окончания сбора данных, но не позднее 14 календарных дней.

10.5. Протокол исследования.

Неинтервенционные пострегистрационные исследования безопасности, выполняемые держателями регистрационных удостоверений в соответствии с обязательствами, наложенными уполномоченными органами, либо на добровольной основе, должны иметь письменный протокол исследования. Все пострегистрационные исследования безопасности должны выполняться согласно научно обоснованному протоколу исследования, разработанному лицами с соответствующей научной подготовкой и опытом.

Для добровольно инициированных пострегистрационных исследований безопасности держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования до начала сбора данных в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого планируется проведение пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности лекарственного препарата.

Для пострегистрационных исследований безопасности, инициированных держателем регистрационного удостоверения в

соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государства-члена, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации об исследовании, включая проект протокола исследования, в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению пострегистрационных исследований безопасности, до начала сбора данных. В случае проведения пострегистрационных исследований безопасности также на территории других государств-членов следует обеспечить информирование уполномоченных органов этих государств с представлением протокола исследования.

В целях выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательств по осуществлению деятельности по фармаконадзору уполномоченное лицо по фармаконадзору, либо лицо, которому делегированы соответствующие полномочия, должно быть задействовано в рассмотрении и утверждении протоколов исследований, выполняемых в соответствии с обязательствами по согласованному плану управления рисками, либо на добровольной основе. Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на национальном уровне должно быть проинформировано о любом пострегистрационном исследовании безопасности, проводимом либо спонсируемым держателем регистрационного удостоверения на территории соответствующего государства-члена, а также должно иметь доступ к протоколу исследования.

10.5.1. Формат и содержание протокола испытаний.

Протокол пострегистрационного исследования безопасности, являющегося частью обязательств либо согласованного плана управления рисками держателя регистрационного удостоверения, а

также выполняемого на добровольной основе, должен содержать следующие разделы:

10.5.1.1. Наименование пострегистрационные исследования безопасности: информативное наименование, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемый лекарственный препарат, действующее вещество или группу исследуемого лекарственного препарата, а также подзаголовок с указанием редакции и даты последней редакции. После выполнения регистрации протокола исследования в регистре последующие версии должны содержать номер пострегистрационные исследования безопасности согласно номеру регистрации в регистре.

10.5.1.2. Держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения.

10.5.1.3. Ответственные стороны: имена, должности, квалификации, адреса и сведения по всем ответственным сторонам, включая основного автора протокола, главных исследователей, исследователей – координаторов для каждой страны и исследовательских центров, в которых должно проводиться исследование, а также иную информацию, имеющую отношение к местам проведения исследования. Перечень всех вовлеченных в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу уполномоченных органов государств-членов.

10.5.1.4. Краткое описание: отдельное резюме протокола исследования, включающее следующие подразделы:

наименование исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату протокола, а также имя и сведения об основном месте работы основного автора протокола;

обоснование и предпосылки проведения;

цель и задачи исследования;

дизайн исследования;

исследуемая популяция;

мониторируемые показатели;

источники данных;

размер исследования (объем выборки);

анализ данных;

основные этапы.

10.5.1.5. Изменения и обновления: внесение любого существенного изменения и обновления в протокол испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления, даты каждого изменения и ссылку на раздел протокола, в который внесено изменение.

10.5.1.6. Основные этапы: данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования:

начало сбора данных;

окончание сбора данных;

отчеты о ходе выполнения исследования;

промежуточные отчеты о результатах исследования, если это применимо, в соответствии с этапами анализа данных;

итоговый отчет о результатах исследования.

Должны быть представлены данные по любым другим важным этапам проведения исследования.

10.5.1.7. Обоснование и предпосылки проведения: описание проблемы (проблем) по безопасности, профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые привели к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и

неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых направлено исследование. Обзор может включать в себя результаты соответствующих экспериментов на животных, клинических исследований, статистические популяционные данные и данные предыдущих эпидемиологических исследований. Обзор должен содержать ссылки на результаты схожих исследований и ожидаемый вклад данного исследования.

10.5.1.8 Цель и задачи исследования: цель исследования, объясняющая, каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привел к его инициации, а также задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые должны быть получены в результате проведения исследования.

10.5.1.9. Методы исследования: описание методов исследования, включая:

10.5.1.9.1. Дизайн исследования: описание дизайна исследования и обоснование его выбора.

10.5.1.9.2. Условия: популяция исследования, определяемая в категориях лиц, места, периода времени и критериев выборки, включая обоснование всех применяемых критериев включения и невключения. Если проводится любая выборка из целевой популяции, необходимы наличие описания целевой популяции и подробности методов выборки. Если дизайн исследования представляет собой систематический обзор или мета-анализ, необходимо объяснение критериев выбора и пригодности исследований.

10.5.1.9.3. Переменные: исходы, воздействия и другие переменные, в том числе измеряемые факторы риска должны быть описаны с характеристикой каждого в отдельности; должны быть указаны потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения.

10.5.1.9.4. Источники данных: стратегия и источники данных для определения воздействий, исходов и всех других переменных, значимых для целей исследования, таких как потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект. При использовании валидированных источников данных, инструментов и измерений необходимо описание метода валидации. Если методы получения данных или инструментов испытывают в пилотном исследовании, необходимо представление планов проведения пилотного исследования. Необходимо представить описание всех задействованных комитетов экспертов и процедур оценки, которые будут использованы для валидации диагнозов. В случае использования в исследовании существующего источника данных, такого как электронные медицинские карты, необходимо указание любой информации в отношении валидности записей и кодирования данных. В случае систематического обзора или мета-анализа необходимо наличие описания стратегии и процессов поиска, а также любых методов для подтверждения данных исследователей.

10.5.1.9.5. Объем выборки: планируемый объем выборки, планируемая точность результатов исследования и расчет объема выборки, которые могут минимально определить предварительно заданный риск с предварительно заданной мощностью.

10.5.1.9.6. Управление данными: управление данными и статистическое программное ~~и аппаратное~~ обеспечение, которое будет

использовано в ходе исследования, включая процедуры сбора, восстановления и подготовки данных.

10.5.1.9.7. Анализ данных: все важные этапы от необработанных данных до получения итогового результата, включая методы, используемые для корректировки несоответствий или ошибок, недостоверных значений, модификации необработанных данных, категоризации, анализа и представления результатов, а также процедуры для контроля источников погрешностей и их влияния на результаты, любые статистические процедуры, применимые к данным для получения точечной оценки и доверительных интервалов измерений частоты возникновения или взаимосвязи и любого анализа чувствительности. Первичный анализ должен быть однозначно отделен от подгруппового анализа и вторичного анализа.

10.5.1.9.8. Контроль качества: описание механизмов и процедур для обеспечения качества и целостности данных, включая точность и читаемость полученных данных и первичной документации, хранение записей и архивирование статистических программ, описание доступных данных по валидации процедур верификации записей и валидации конечных точек. Включаются данные по сертификации и (или) квалификации любой вспомогательной лаборатории или исследовательских групп (если применимо).

10.5.1.9.9. Ограничения методов исследования: любые потенциальные ограничения дизайна исследования, источников данных и аналитических методов, включая проблемы искажения результатов, ошибок, генерализации и случайной погрешности. Необходимо обсуждение вероятности успеха мер, направленных на уменьшение количества ошибок.

10.5.1.10. Защита субъектов исследования: меры безопасности с целью обеспечения соответствия требованиям законодательства государства-члена по обеспечению благосостояния и прав участников неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности.

10.5.1.11. Управление данными и представление информации о нежелательных явлениях и нежелательных реакциях: процедуры сбора, управления и представления сообщений об отдельных случаях нежелательных реакций и любой новой информации, которая может оказать влияние на оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата при проведении исследования.

Для исследований, предусматривающих первичный сбор данных, в случае исключения определенных нежелательных явлений из объема собираемых данных, в протоколе исследования держателем регистрационного удостоверения должно быть приведено обоснование используемого в данном пострегистрационном исследовании безопасности подхода к сбору данных по безопасности. Указание нежелательных явлений, которые исключаются из собираемых данных, должно быть приведено с использованием соответствующего уровня терминологического классификатора MedDRA. При исключении части информации по безопасности из собираемой в рамках исследования, в данном разделе протокола для работников системы здравоохранения и пациентов должны быть указаны контактные данные держателя регистрационного удостоверения или уполномоченного органа и специальные формы, предназначенные для представления информации о нежелательных реакциях. При определенных обстоятельствах в случае, когда подозреваемая нежелательная реакция с летальным исходом не подлежит незамедлительному репортированию в форме индивидуального сообщения о нежелательной реакции, каждая из

данных реакций подлежит включению в перечень с указанием соответствующего уровня терминологического классификатора MedDRA и приведением оснований по исключению данных случаев из процедуры незамедлительного репортирования.

Для исследований, основанных на сборе вторичных данных, в данной части должно быть приведено указание анализируемых нежелательных явлений или нежелательных реакций с использованием соответствующего уровня терминологического классификатора MedDRA. При выполненного исследования с использованием вторичных данных выполнение процедуры репортирования подозреваемых нежелательных реакций в форме индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях не требуется.

При выполнении исследования с комбинированным дизайном требования для исследований, основанных на сборе первичных данных, должны применяться в отношении нежелательных реакций, информация по которым получена посредством сбора первичных данных, и требования для исследований, основанных на сборе вторичных данных, должны применяться в отношении нежелательных реакций, информация по которым получена посредством сбора вторичных данных.

10.5.1.12. Планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчетов, итоговых отчетов и публикации.

10.5.1.13. Ссылки.

Раздел может включать в себя любую дополнительную или вспомогательную информацию о специфических аспектах, которые ранее не рассматривались (например, анкеты, формы репортирования).

Исследования по оценке выполнимости, проведенные для подтверждения разработки протокола, например, тестирование анкет (опросников) или простые подсчеты медицинских явлений или назначений по базе данных с целью определения статистической точности исследования, должны размещаться в соответствующем разделе протокола исследования с кратким описанием методов и результатов. Полные отчеты должны представляться держателем регистрационного удостоверения по запросу уполномоченного органа государства-члена. Исследования по оценке выполнимости, являющиеся частью исследовательского процесса, должны быть полностью описаны в протоколе (например, пилотная оценка используемого опросника для пациентов).

10.5.2. Контроль за внесением изменений в протокол исследования.

Внесение изменений и обновлений в протокол исследования должно осуществляться по мере необходимости в ходе исследования. Внесение любых существенных изменений в протокол после начала исследования должно быть зафиксировано в протоколе таким образом, чтобы его можно было отследить и проверить, включая даты внесения изменений. Если внесение изменений в протокол привело к тому, что исследование было признано интервенционным клиническим исследованием, в дальнейшем исследование проводится в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Союза и законодательством государств-членов.

Для добровольно инициированных пострегистрационных исследований безопасности держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования с изменениями или обновлениями в уполномоченный орган государства-

члена, на территории которого проводится пострегистрационное неинтервенционное исследование безопасности лекарственного препарата.

Для пострегистрационных исследований безопасности, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государства-члена, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации о внесении любых существенных изменений в протокол исследования в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению пострегистрационных исследований безопасности, до момента их введения.

10.6. Представление данных по фармаконадзору в уполномоченные органы государств-членов.

10.6.1. Данные, значимые для оценки соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения выполняет контроль данных, получаемых при проведении исследования, и оценивает их влияние на соотношение «польза – риск» соответствующего лекарственного препарата. Любая новая информация, которая может повлиять на оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата, незамедлительно сообщается уполномоченным органам государств-членов, на территории которых проводится пострегистрационное исследование безопасности и зарегистрирован исследуемый лекарственный препарат, в форме сообщения об экстренной проблеме по безопасности. Данные, которые могут оказать влияние на оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата, могут включать в себя данные, получаемые в результате

анализа информации о подозреваемых нежелательных реакциях, или результаты промежуточного анализа обобщенных данных по безопасности.

Данное информирование не должно влиять на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках периодического обновляемого отчета по безопасности и в обновлениях плана управления рисками (если применимо).

10.6.2. Подозреваемые нежелательные реакции и нежелательные явления подлежащие срочному представлению.

Информация по серьезным непредвиденным нежелательным реакциям должна представляться в срочном порядке в уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями раздела VII настоящих Правил.

Информация о нежелательных реакциях и нежелательных явлениях, собираемая при выполнении исследований с первичным сбором данных, подлежит документированию и обобщению в промежуточном отчете по анализу данных по безопасности и в итоговом отчете исследования.

Информация о нежелательных реакциях и нежелательных явлениях, собираемая при выполнении исследований со вторичным сбором данных, подлежит документированию и обобщению в промежуточном отчете по анализу данных по безопасности и в итоговом отчете исследования за исключением случаев, когда протоколом исследования предусмотрен и обоснован иной порядок представления информации по безопасности.

Процедуры сбора информации по нежелательным реакциям, управления данными (включая обзор и оценку, выполняемую держателем регистрационного удостоверения, если это применимо) и

представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях должны выполняться в центрах проведения клинических исследований и в краткой форме должны быть изложены в протоколе исследования.

10.6.3. Отчеты об исследованиях.

10.6.3.1. Отчет о ходе выполнения исследования и промежуточный отчет по результатам исследования.

Отчет о ходе выполнения исследования предназначен для включения соответствующей информации, отражающей этап выполнения исследования, например, число пациентов, включенных в исследование, подвергшихся воздействию лекарственного препарата или число пациентов, у которых зафиксирован мониторируемый исход, а также возникшие проблемы и отклонения от ожидаемого плана проведения исследования. Отчет о ходе проведения исследования может включать промежуточные данные по результатам исследования.

Промежуточный отчет по результатам исследования предназначен для включения результатов по планируемому промежуточному анализу данных исследования до или после окончания сбора данных.

Уполномоченный орган государства-члена может запросить представление отчета о ходе выполнения исследования по выполняемому пострегистрационному исследованию безопасности, которое является частью обязательств держателя регистрационного удостоверения или проводится на добровольной основе на территории государства-члена. Запросы на представление отчетов о ходе выполнения исследования могут быть сделаны до начала исследования или в любое время в ходе проведения исследования. Причиной запроса может быть информация в отношении профиля эффективности и (или) безопасности, возникающая в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования в контексте

регуляторных процедур, а также важная информация по безопасности лекарственного препарата.

Время представления промежуточных отчетов должно быть согласовано с уполномоченными органами государств-членов и указано в протоколе исследований в случае согласования порядка представления отчетов до начала проведения исследования. Ход выполнения пострегистрационного исследования безопасности должен соответствующим образом отражаться в периодическом обновляемом отчете по безопасности и в обновлениях плана управления рисками (если применимо).

После рассмотрения отчета уполномоченным органом государства-члена может быть запрошена дополнительная информация.

10.6.3.2. Итоговый отчет исследования.

Итоговый отчет неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности, инициированного держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны уполномоченного органа государства-члена, должен быть подан в уполномоченные органы государств-членов как можно скорее после его завершения и в течение 12 месяцев с даты окончания сбора данных.

Для пострегистрационного исследования безопасности, добровольно инициированных держателем регистрационного удостоверения, также рекомендуется передать итоговый отчет об исследовании уполномоченным органам государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат.

В случае остановки исследования подается итоговый отчет с объяснением причины остановки исследования.

Итоговый отчет пострегистрационного исследования безопасности должен включать в себя следующие разделы и информацию:

10.6.3.2.1. Наименование: наименование, включающее в себя общеупотребительную терминологию и указывающее дизайн исследования, подзаголовки с датой итогового отчета, именем и сведениями об основном авторе отчета. В случае если исследование было зарегистрировано в регистре пострегистрационных исследований безопасности государств-членов указывается регистрационный номер и ссылка на размещенные записи по исследованию на веб-портале уполномоченных органов государств-членов.

10.6.3.2.2. Краткое содержание: отдельное резюме в представленном ниже формате.

10.6.3.2.3. Держатель регистрационного удостоверения: наименование держателя регистрационного удостоверения и его адрес.

10.6.3.2.4. Исследователи: имена, титулы, ученые степени, адреса и сведения о всех исследователях, а также перечень всех вовлеченных в исследование организаций и мест выполнения исследования. Данная информация должна быть представлена для каждой страны и исследовательских центров, в которых проводилось исследование, а также иную информацию, имеющую отношение к местам проведения исследования. Перечень всех вовлеченных в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу уполномоченных органов государств-членов.

10.6.3.2.5. Контрольные точки (даты по следующим контрольным точкам выполнения исследования):

начало сбора данных (запланированные и фактические);

конец сбора данных (запланированные и фактические) или дата преждевременной остановки, если применимо, с указанием оснований для преждевременной остановки;

отчетность о ходе выполнения исследования;

промежуточная отчетность о результатах исследования (если применимо);

итоговый отчет о результатах исследования;

любые иные важные контрольные точки, применимые к исследованию, включая дату утверждения протокола комитетом по этике (если применимо) и дату регистрации исследования в электронном регистре исследований.

10.6.3.2.6. Обоснование и предпосылки проведения исследования: описание проблемы по безопасности, которая привела к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых было направлено исследование.

10.6.3.2.7. Цель и задачи исследования: цель исследования и задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы, в соответствии с протоколом испытаний.

10.6.3.2.8. Изменения и обновления: перечень любых существенных изменений и обновлений первоначального протокола испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления.

10.6.3.2.9. Методы исследования, в том числе:

дизайн исследования: ключевые элементы дизайна исследования и обоснование выбранного дизайна;

условия: условия, места и соответствующие даты проведения исследования, включая периоды набора пациентов, последующего наблюдения и сбора данных, в случае систематического обзора или мета-анализа - характеристики исследований, используемые в качестве критериев приемлемости, с их обоснованием;

пациенты: любая целевая популяция и критерии включения пациентов в исследование. Должны быть указаны источники и методы подбора участников, включая (где применимо) методы индивидуализации случаев, а также количество и причины исключения из исследования;

переменные: все результаты, воздействие, прогностические факторы, потенциальные искажающие факторы и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения и диагностические критерии, если применимо;

источники данных и измерение: для каждой рассматриваемой переменной указываются источники данных и подробное описание методов оценки и измерения (если применимо), а также сопоставимость методов оценки (при наличии более 1 метода). Если исследование использовало существующий источник данных, такой как электронные медицинские карты, должна сообщаться любая информация о валидности записей и кодировании данных. В случае систематического обзора или мета-анализа должны быть описаны все источники информации, стратегия поиска, методы для выбора исследований, методы извлечения данных и любые процессы для получения и подтверждения данных исследователей;

ошибки: описание предпринятых действий или мер по обращению с потенциальными источниками ошибок;

объем выборки: объем выборки и обоснование любого вычисления размера выборки и метода достижения предполагаемого размера выборки;

преобразование данных: преобразования, вычисления или операции с данными, включая методы обработки количественных данных при выполнении анализа, обоснование выбранных методов группирования данных;

статистические методы (описание по следующим аспектам):

основные методы обобщения;

все статистические методы, которые применялись в исследовании, включая методы для контроля искажений и в отношении мета-анализов – методы комбинирования результатов исследований;

любые методы, используемые для изучения подгрупп и взаимодействий;

подход к решению проблемы по недоступным данным;

оценка чувствительности исследования;

все изменения плана анализа данных, предусмотренного протоколом исследования, с обоснованием изменений;

контроль качества: механизмы и процедуры обеспечения качества и целостности данных.

10.6.3.2.10. Результаты: представление таблиц, графиков и иллюстраций для отображения полученных данных и проведенного анализа. Должны быть представлены как адаптированные, так и неадаптированные результаты. Оценка точности данных должна быть выполнена количественно с указанием доверительных интервалов. Этот раздел должен включать в себя следующие подразделы:

а) участники: количество пациентов на каждом этапе исследования (например, число потенциально соответствующих, прошедших

процедуру скрининга, подтвержденных как соответствующие, включенных в исследование, завершающих последующее наблюдение и проанализированных, а также причины выбытия из исследования на любом этапе). В случае систематического обзора или мета-анализа - количество скринированных, оцененных на соответствие и включенных в обзор исследований с указанием причин исключения на каждом этапе;

б) описательные данные: характеристики участников исследования, информация о воздействии и потенциальных искажающих факторах, а также количество участников с отсутствующими данными для каждой рассматриваемой переменной. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристика каждого исследования, данные которого были использованы (например, объем выборки, последующее наблюдение);

в) данные о результатах: количество участников по категориям основных результатов;

г) основные результаты: результаты неадаптированной оценки (если применимо), адаптированной оценки с учетом искажающих факторов и их точность (например, 95 % доверительный интервал). Если применимо, оценка относительного риска должна быть переведена в абсолютный риск для значимого периода времени;

д) другие виды анализа: другие проведенные анализы, например, анализы подгрупп и взаимодействия, а также анализы чувствительности;

е) нежелательные явления и нежелательные реакции: управление данными и представление информации о нежелательных явлениях и нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями раздела VII настоящих Правил. В

отношении определенных дизайнов исследований, таких как «случай – контроль» или ретроспективные когортные исследования, особенно включающих в себя анализ данных электронных медицинских карт, систематические пересмотры и мета-анализы, должно быть указано о невозможности провести оценки степени достоверности причинно-следственной связи на уровне индивидуальных случаев.

10.6.3.2.11. Обсуждение:

а) ключевые результаты: ключевые результаты, имеющие отношение к задачам исследования, ранее проведенное исследование, результаты которого согласуются или противоречат полученным текущим результатам, влияние результатов на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата, если это применимо;

б) ограничения: ограничения исследования, принимающие во внимание обстоятельства, которые могли повлиять на качество и целостность данных, ограничения подхода и методов, которые были использованы для минимизации их влияния (например, частота получения ответа, отсутствующие или неполные данные, примененные оценочные значения), источники потенциальных ошибок и неточностей и валидности явлений. Необходимо обсуждение как направления, так и масштаба потенциальных ошибок;

в) интерпретация: интерпретация результатов исследований с учетом задач, ограничений, множественности анализа, результатов схожих исследований и других соответствующих подтверждений;

г) Обобщаемость (внешняя валидность результатов исследования).

10.6.3.2.12. Ссылки.

10.6.3.2.13. Другая информация: любая дополнительная или вспомогательная информация о специфических аспектах исследования, не рассматривавшихся ранее.

10.6.3.3. Резюме итогового отчета исследования должно включать в себя обобщенную информацию о методах и результатах исследования, представленную в следующем формате:

а) наименование с подзаголовками, включая дату составления резюме, имя и сведения по первому автору;

б) ключевые слова (не более 5 ключевых слов, отображающих основные характеристики исследования);

в) обоснование и предпосылки;

г) цель и задачи исследования;

д) дизайн исследования;

е) условия;

ж) пациенты и объем выборки;

з) переменные и источники данных;

и) результаты;

к) обсуждение (включая (если применимо) оценку влияния результатов исследования на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата);

л) вывод;

м) держатель регистрационного удостоверения;

н) имя и сведения по главному исследователю.

10.7. Публикация результатов исследования авторами.

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется заранее согласовать стратегию публикаций с главным исследователем в случае, если исследование проводится и анализируется полностью или частично исследователями, не являющимися сотрудниками держателя регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения должен быть уполномочен просматривать результаты и их интерпретацию, включенные в рукопись, и представлять

комментарии до передачи рукописи в печать, избегая необоснованных задержек публикации. Запросы на внесение изменений в рукопись должны быть научно обоснованы.

10.7.1. Представление опубликованных результатов исследования в уполномоченные органы государств-членов.

В целях предоставления возможности уполномоченному органу заранее выполнить обзор и интерпретацию данных исследования, планируемых к публикации держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать итоговую рукопись статьи в уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, в течение 14 календарных дней от даты приема публикации в издательстве.

10.8. Защита данных

Держатели регистрационных удостоверений и исследователи должны соблюдать законодательство государств-членов, на территории которых проводится исследование по защите личных данных пациентов. Держатель регистрационных удостоверений должен обеспечить обращение и хранение всей информации по исследованию таким образом, чтобы ее можно было точно сообщать, интерпретировать и верифицировать. В то же время конфиденциальность данных медицинских карт пациентов не должна быть нарушена.

10.9. Системы качества, аудиты и проверки

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность аудита,

инспектирования и верификации данной деятельности. Любое изменение в данных должно фиксироваться, чтобы обеспечить прослеживаемость. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить хранение в электронном формате аналитических наборов данных и статистических программ, используемых для генерации данных, включенных в итоговый отчет по исследованию, а также их доступность для аудита и инспектирования.

10.10. Влияние на систему управления рисками

Неинтервенционные пострегистрационные исследования безопасности (и, в целом, любое интервенционное или неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности), проводимые для изучения проблем по безопасности, как описано в плане управления рисками, должны включаться в указанный план. Протокол исследования должен прилагаться к плану управления рисками.

В случае если план управления рисками отсутствует, должен быть разработан новый план, включающий в себя данные пострегистрационного исследования безопасности. Во все соответствующие разделы и модули плана управления рисками вносятся соответствующие изменения с учетом проведения исследования, включая спецификацию безопасности, план фармаконадзора и план минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

10.11. Процедура обязательных пострегистрационных исследований безопасности

В государствах-членах проведение пострегистрационного исследования безопасности может являться обязательным при оценке первоначальной заявки на государственную регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть обеспокоенность (обоснованное экспертное мнение относительно отсутствия важных данных, характеризующих профиль безопасности лекарственного препарата, получение которых требует выполнения активных методов изучения безопасности по причине невозможности надлежащего изучения или оценки риска (рисков) при помощи рутинных методов фармаконадзора) в отношении профиля безопасности зарегистрированного лекарственного препарата. Данное требование уполномоченного органа должно быть надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности, должно быть зафиксировано в письменном виде и должно включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования. Требование может также включать в себя рекомендации по ключевым характеристикам исследования (например, дизайн исследования, условия, воздействие, исходы, целевая популяция). В число рекомендуемых методов могут входить методы активного мониторинга (например, мониторинг на определенных клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры), сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование типа случай-контроль, исследование серии случаев и иные), клинические исследования, исследования потребления, фармакоэпидемиологические исследования.

В течение 30 календарных дней после получения письменного уведомления от уполномоченных органов о назначении проведения пострегистрационного исследования безопасности на

пострегистрационном этапе держатель регистрационного удостоверения вправе запросить возможность представления письменных комментариев относительно установления обязательства по проведению исследования по безопасности лекарственного средства. Уполномоченные органы государств-членов определяют временные рамки периода, за который представляются указанные комментарии. На основании анализа данных письменных комментариев, представленных держателем регистрационного удостоверения, уполномоченный орган государства-члена должен отозвать или подтвердить обязательство. В случае подтверждения обязательства в условия выдачи регистрационного удостоверения должны быть внесены соответствующие изменения с определением пострегистрационного исследования безопасности как условия регистрации. В случае наличия плана управления рисками держателем регистрационного удостоверения вносятся изменения в соответствующие разделы плана.

10.12. Контроль за неинтервенционным пострегистрационными исследованиями безопасности.

10.12.1. Роль и обязанности держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение соответствия исследования критериям неинтервенционного исследования.

Держатель регистрационного удостоверения в отношении пострегистрационного исследования безопасности должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность проведения его аудита, проверки и верификации.

При установлении держателю регистрационного удостоверения обязательства по проведению неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности, держателем регистрационного удостоверения должна быть обеспечена разработка протокола исследования с последующим представлением на оценку в уполномоченный орган государств-члена. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение соответствия исследования критериям неинтервенционного исследования на всех этапах выполнения.

Пострегистрационное исследование безопасности может быть начато только после получения письменного одобрения со стороны уполномоченного органа государства-члена, на территории которого планируется проведения исследования. Одобрение уполномоченного органа должно основываться на принципе обеспечения благополучия и защиты прав участников исследования.

После согласования протокола держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено представление в уполномоченный орган всех последующих планируемых существенных изменений в протокол пострегистрационного исследования безопасности до начала их введения.

По завершении исследования держатель регистрационного удостоверения представляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в уполномоченный орган государства-члена как можно скорее, но не позднее 365 календарных дней (12 месяцев) после окончания сбора данных, если уполномоченным органом государства-члена не было предоставлено письменное разрешение на увеличение периода времени для представления отчета. Запрос о возможности продления срока представления итогового отчета

должен быть направлен держателем регистрационного удостоверения в уполномоченный орган государства-члена в срок не позднее, чем за 3 месяца до окончания срока обязательного представления отчета.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за выполнение надлежащей оценки результатов исследования, влияния результатов на условия регистрации и представления, при необходимости, в уполномоченные органы государств-членов заявления на внесения изменений в условия регистрации.

10.12.2. Уполномоченные органы государств-членов.

После получения решения уполномоченных органов о назначении проведения неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности держатель регистрационного удостоверения разрабатывает протокол исследования и представляет его в уполномоченный орган государства-члена на рассмотрение. В течение 60 календарных дней от даты представления проекта протокола уполномоченный орган государства-члена составляет ответ относительно:

утверждения проекта протокола исследования;

рекомендаций по внесению изменений в протокол исследования;

отказа в согласовании протокола исследования;

уведомления держателя регистрационного удостоверения, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под требования международных договоров и актов, составляющих право Союза и законодательство государства-члена в области проведения клинических исследований.

Отказ должен включать подробное обоснование причин несоответствия в любом из следующих случаев:

если есть основания полагать, что проведение исследования способствует маркетинговому продвижению лекарственного препарата;

если план исследования не позволяет выполнить задачи исследования.

Исследование может быть начато только после письменного утверждения протокола уполномоченным органом государства-члена.

После начала исследования любые существенные изменения в протокол подаются в уполномоченный орган государства-члена до их введения. Уполномоченный орган государства-члена в течение ~~30~~ 60 календарных дней после подачи изменений к плану исследования должен выполнить оценку этих изменений и сообщить держателю регистрационного удостоверения об их утверждении или отклонении. В случае отклонения вносимых изменений в протокол письменное заключение уполномоченного органа государства-члена должно включать указание срока повторного представления изменений в протокол исследования.

Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается обмен информации по результатам выполнения оценки протоколов пострегистрационного исследования безопасности в отношении лекарственных препаратов, которые зарегистрированы на территории других государств-членов.

По завершении исследования держатель регистрационного удостоверения представляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в уполномоченный орган государства-члена. По результату рассмотрения отчета и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата уполномоченный орган государства-члена должен определить необходимость рекомендаций по внесению изменений в статус регистрации лекарственного препарата, его применение либо определить необходимость применения иных

надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском. Указанные меры по обеспечению применения лекарственного препарата при положительном соотношение «польза – риск» должны быть приняты после оценки промежуточного отчета в случае выявления важных данных по безопасности лекарственного средства на этапе промежуточной оценки данных.

11. Информирование по безопасности

11.1. Структуры и процессы

11.1.1. Задачи информирования по безопасности.

Информирование по безопасности направлено на:

а) представление своевременной, научно обоснованной информации по безопасному и эффективному использованию лекарственных препаратов;

б) содействие оптимизации медицинской практики (в том числе практики самолечения) при необходимости;

в) изменение подходов, сложившейся практики и характера использования лекарственных препаратов;

г) поддержку деятельности, связанной с минимизацией рисков;

д) содействие принятию обоснованных решений о рациональном использовании лекарственных препаратов.

Помимо вышеуказанного, надлежащая информация по безопасности способствует укреплению доверия населения к регуляторной системе.

11.1.2. Принципы информирования по безопасности.

Следует применять следующие принципы информирования по безопасности:

а) необходимость информирования по безопасности рассматривается при выполнении деятельности по фармаконадзору и управлению рисками. Данный компонент должен являться частью процесса оценки риска;

б) необходимость обеспечения надлежащей координации деятельности и взаимодействия между различными сторонами, участвующими в создании и обмене информацией по безопасности (уполномоченные органы государств-членов, иные государственные органы и держатели регистрационных удостоверений);

в) необходимость включения в информацию по безопасности актуальных, четких, достоверных и корректных сведений для передачи целевой аудитории в установленные сроки в целях обеспечения возможности принятия соответствующих мер;

г) необходимость адаптации информации по безопасности путем использования соответствующего языка и с учетом различных уровней знаний и потребности в информации для различных целевых аудиторий (например, пациентов и работников сферы здравоохранения), при условии сохранения точности и соответствия передаваемой информации;

д) необходимость представления информации о рисках с учетом общей оценки пользы лекарственного препарата, включая доступные и актуальные сведения о серьезности, степени тяжести, частоте нежелательных реакций, факторах риска их развития, времени начала, обратимости и, если возможно, предполагаемом периоде восстановления;

е) информирование по безопасности должно способствовать разрешению неопределенностей в данных по безопасности. Это особенно актуально в случае появления новой информации при выполнении уполномоченными органами государств-членов процедур оценки данных по безопасности. Польза информирования на данном этапе должна быть соотнесена с риском возникновения ошибки, которая может возникнуть в случае, если имевшиеся неопределенные аспекты профиля не смогли быть надлежащим образом разъяснены;

ж) в определенных случаях при представлении информации по безопасности необходимо учитывать конкурирующие риски (например, риск отказа от лечения);

з) необходимость использования наиболее обоснованных количественных показателей при описании и сравнении рисков (например, показатель не только относительных рисков, но и абсолютных рисков). Для сравнения рисков группы должны быть сходны по своим характеристикам. Также могут быть использованы и другие способы представления информации (графическое представление оценки рисков и (или) соотношения «польза – риск»);

и) необходимость проведения предварительного консультирования или тестирования медицинских работников или пациентов при подготовке информации по безопасности, в особенности в случае подготовки информации по сложным проблемам;

к) информирование по безопасности должно включать представление последующей информации (например, последующих изменений в рекомендациях, разрешения проблемы по безопасности) (при необходимости);

л) выполнение оценки эффективности информирования по безопасности (при необходимости и наличии возможности);

м)соответствие информации по безопасности требованиям о защите персональных данных.

11.1.3. Целевые аудитории.

Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование по безопасности, осуществляемое уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений, являются работники системы здравоохранения, ~~и~~ пациенты и лица, осуществляющие уход, которые используют лекарственные препараты (то есть выписывают, назначают, отпускают, участвуют в обороте, вводят или принимают).

Ключевую роль в основной целевой аудитории играют работники системы здравоохранения. Эффективное информирование по безопасности лекарственных препаратов позволяет им проводить фармакотерапию с учетом наиболее актуальных сведений по безопасности и выработанных рекомендаций, а также представлять понятные и полезные сведения пациентам, способствуя обеспечению безопасности пациентов и повышению их доверия к регуляторной системе и системе здравоохранения.

Пациенты, потребители и профессиональные объединения специалистов системы здравоохранения могут играть важную роль в распространении важной информации по безопасности внутри соответствующей целевой аудитории.

Средства массовой информации также являются целевой аудиторией для информации по безопасности. Способность средств массовой информации охватывать пациентов, работников системы здравоохранения и широкие слои населения является важным фактором распространения новой и важной информации о лекарственных препаратах. Распространение информации по безопасности через

средства массовой информации оказывает влияние на общественное восприятие, поэтому важно, чтобы средства массовой информации получали информацию по безопасности непосредственно от уполномоченных органов государств-членов в дополнение к той информации, которую они получают из других источников (например, от держателей регистрационных удостоверений).

11.1.4. Содержание информации по безопасности.

Информация, распространяемая при информировании по безопасности, должна быть объективной и не должна вводить в заблуждение.

Принимая во внимание принципы, изложенные в подпункте 11.1.2 настоящих Правил, информация по безопасности, должна содержать:

а) появляющиеся важные сведения о любом зарегистрированном лекарственном препарате, которые оказывают влияние на соотношение «польза – риска» лекарственного препарата при любых условиях применения;

б) причины инициирования процедуры информирования по безопасности в понятной для целевой аудитории форме;

в) необходимые рекомендации для работников системы здравоохранения и пациентов, связанные с проблемой по безопасности, в отношении которой выполняется информирование;

г) указание на соглашение между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена о представлении информации по безопасности (при необходимости);

д) сведения о всех предложенных изменениях в информации о лекарственном препарате (например, в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению);

е) дополнительная информация по применению лекарственного препарата или иные данные, которые необходимы для адаптации сообщения к целевой аудитории;

ж) библиографический список или ссылки на источники, где можно найти более подробную информацию о конкретном аспекте безопасности, указанному в информировании по безопасности;

з) напоминание о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган государства-члена через национальную систему спонтанного репортирования.

Информация по безопасности не должна вводить в заблуждение и должна быть представлена объективно. Информация по безопасности не должна содержать каких-либо материалов и сообщений, которые могут представлять собой рекламу и иную информацию, направленную на продвижение лекарственного препарата.

11.1.5. Способы информирования по безопасности.

При выполнении информирования по безопасности необходимо использовать весь спектр разнообразных средств передачи информации для достижения целевых аудиторий и удовлетворения их растущих потребностей. Различные средства коммуникации и каналы передачи информации, которые следует использовать, подробно рассматриваются ниже в подпунктах 11.1.5.1 – 11.1.5.5 настоящих Правил.

11.1.5.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения.

Под непосредственным обращением к работникам системы здравоохранения в настоящих Правилах подразумевается представление держателями регистрационных удостоверений или уполномоченными органами государств-членов важной информации по безопасности напрямую работникам системы здравоохранения с целью сообщения им

о необходимости совершения определенных действий или адаптации их практики в отношении лекарственного препарата в соответствии с новыми данными по безопасности.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения не является ответом на вопросы работников системы здравоохранения.

Разработка информационного материала для непосредственного обращения предполагает сотрудничество между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена.

Держатель регистрационного удостоверения должен получить одобрение соответствующего уполномоченного органа государства-члена в части содержания информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования.

Согласование между уполномоченным органом государства-члена и держателем регистрационного удостоверения должно быть завершено до начала распространения держателем регистрационного удостоверения информационных материалов.

Одобрение уполномоченного органа государства-члена должно быть получено в отношении содержания информации и плана информирования, включая целевую аудиторию, графика распространения информации и способов распространения непосредственного обращение к работникам системы здравоохранения.

Держателю регистрационного удостоверения необходимо выделить не менее 2 рабочих дней для представления комментариев на замечания уполномоченного органа государства-члена в части содержания информационного материала или плана информирования.

В случае необходимости на данную процедуру может быть выделено больше времени по усмотрению уполномоченного органа государства-члена, сроки могут быть адаптированы с учетом срочности ситуации.

При наличии нескольких держателей регистрационных удостоверений на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо выпустить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения, сообщение должно носить единый согласованный характер.

При подготовке информации для непосредственного обращения рекомендуется привлекать в соответствующих случаях организации здравоохранения или научные общества, чтобы гарантировать, что представляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

Распространение непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения должно сопровождаться использованием дополнительных инструментов и каналов распространения информации, при этом должна быть обеспечена согласованность распространяемой информации.

11.1.5.1.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения должно быть включено в план управления рисками в качестве дополнительных мер минимизации рисков.

Информация для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения должна распространяться при необходимости принятия неотложных мер или изменения существующей практики в отношении лекарственного препарата в следующих случаях:

а) приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации, обусловленные изменениями профиля безопасности лекарственного препарата;

б) важное изменение в рекомендациях по применению лекарственного препарата по причине ограничения показаний к применению, нового противопоказания или изменения в рекомендуемых дозах, обусловленные изменением профиля безопасности лекарственного препарата;

в) ограничения в доступности или прекращение производства лекарственного препарата, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи.

11.1.5.1.2. Ситуации, при которых должна рассматриваться необходимость непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения:

а) появление в рекомендациях по применению лекарственного препарата новых важных предостережений или особых указаний;

б) новые данные о выявлении ранее неизвестного риска, а также изменения частоты или степени тяжести известного риска;

в) появление обоснованных данных о том, что лекарственный препарат является не столь эффективным, как считалось ранее;

г) новые рекомендации по предотвращению развития, или купированию нежелательных реакций либо злоупотреблений, или снижению риска медицинских ошибок;

д) информация по результатам постоянной оценки важных потенциальных рисков, доступные данные по которым на определенный момент являются недостаточными для принятия регуляторных мер (в этом случае непосредственное обращение должно содействовать тщательному мониторингу проблемы по безопасности в клинической

практике, представлению сообщений о нежелательных реакциях, а также информировать о мерах минимизации потенциального риска).

Уполномоченный орган государства-члена вправе распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения или запросить держателя регистрационного удостоверения подготовить, согласовать и распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения в случае, если уполномоченный орган государства-члена считает это необходимым для дальнейшего безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

Уполномоченные органы государств-членов вправе опубликовать окончательный вариант информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения. Уполномоченные органы государств-членов могут также выпускать дополнительное сообщение по безопасности (при необходимости) и распространять информационный материал среди соответствующих организаций и работников системы здравоохранения. Данное дополнительное сообщение по безопасности инициируется, как в правило, при необходимости принятия срочных мер или изменения аспектов медицинской практики и включает рекомендации уполномоченного органа государства-члена и меры минимизации риска для работников системы здравоохранения. При принятии решения по формированию дополнительного сообщения по безопасности уполномоченными органами государств-членов принимаются во внимание интересы общественного здравоохранения и населения в целом. С целью обеспечения максимального распространения данных дополнительных сообщений уполномоченными органами государств-членов должны выбираться наиболее эффективные и ориентированные

на целевую аудиторию каналы информирования. В случаях, когда применимо, программа информирования может включать привлечение научных и профессиональных объединений, организаций пациентов, местных органов управления системой здравоохранения.

11.1.5.2. Информация для неспециалистов.

Информационный материал, написанный простым (непрофессиональным) языком (например, в формате вопросов и ответов), помогает пациентам и населению разобраться в научных данных и регуляторных мерах, касающихся проблем по безопасности.

Документы на непрофессиональном языке должны содержать рекомендации и советы уполномоченных органов государств-членов по минимизации рисков для пациентов и работников системы здравоохранения в отношении проблем, связанных с безопасностью, и должны сопровождаться соответствующей справочной информацией.

Уполномоченные органы государств-членов размещают информацию для неспециалистов на медицинских интернет-порталах государств-членов, ~~и~~ могут дополнительно распространять их среди соответствующих сторон, например, пациентов и организаций здравоохранения, либо используют иные способы и каналы информирования, обеспечивающие требуемый уровень распространения и доступа целевой аудитории к важной информации по безопасности.

Рекомендуется привлекать пациентов и работников системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на непрофессиональном языке, чтобы гарантировать, что представляемая ими информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

11.1.5.3. Информация в прессе.

К информации, размещаемой в прессе, относятся пресс-релизы и пресс-конференции, которые в первую очередь предназначены для журналистов.

Уполномоченные органы государств-членов могут направлять пресс-релизы напрямую журналистам в дополнение к их размещению на сайтах уполномоченных органов государств-членов, что позволит журналистам напрямую получить информацию, которая соответствует научной оценке уполномоченного органа государства-члена. Взаимодействие со средствами массовой информации является важным способом охвата более широкой аудитории, а также способствует укреплению доверия к регуляторной системе.

Держатели регистрационных удостоверений могут подготовить и опубликовать пресс-релиз с представлением своей позиции по проблеме, связанной с безопасностью, но они должны содержать ссылки на все регуляторные меры, принимаемые уполномоченным органом государств-членов. Соответствующие выполняемые обзоры должны быть указаны в любой информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения.

Поскольку пресс-релизы, помимо журналистов, могут быть прочитаны другими читателями (например, работниками системы здравоохранения, пациентами и широкой аудиторией), в них необходимо делать ссылку на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях если готовится также непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения, следует обеспечить информирование работников системы здравоохранения, либо до публикации, либо одновременно с публикацией или распространением пресс-релиза, чтобы предоставить

возможность медицинским работникам быть подготовленными к ответам на вопросы пациентов.

В случае если проблема по безопасности представляет повышенный интерес для средств массовой информации либо в случае необходимости доведения до населения многоплановой и сложной информации по важному для здоровья населения вопросу, уполномоченными органами государств-членов в качестве эффективного метода информирования общественности может быть рассмотрен вопрос проведения пресс-конференции с журналистами.

11.1.5.4. Веб-сайт.

Веб-сайт представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и работников системы здравоохранения). Уполномоченные органы государств-членов, а также держатели регистрационных удостоверений должны гарантировать, что важная информация по безопасности, размещенная на контролируемых ими веб-сайтах, будет легкодоступной и понятной пользователям. Информация на сайтах должна постоянно обновляться, а любая устаревшая информация должна быть отмечена соответствующим образом или удалена.

11.1.5.5. Другие средства интернет-коммуникаций.

Информация по безопасности может также распространяться в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» посредством других веб-приложений. При использовании более новых, высокоскоростных каналов связи следует принять необходимые меры, чтобы не допустить нарушения точности передаваемой информации. В коммуникационной практике следует учитывать появляющиеся новые средства коммуникации, используемые различными целевыми аудиториями.

11.1.5.6. Информационные письма и бюллетени.

Информационные письма и бюллетени предназначены для регулярного представления новой информации о лекарственных препаратах и их безопасности и эффективности. С помощью этих механизмов информирования уполномоченные органы государств-членов могут охватить большую аудиторию, используя веб-приложения и другие доступные средства.

11.1.5.7. Взаимодействие между уполномоченными органами государств-членов.

При принятии одним из уполномоченных органов государств-членов мер регуляторного характера в отношении определенной проблемы безопасности у других уполномоченных органов государств-членов может возникнуть необходимость отвечать на запросы или обмениваться информацией по этому же вопросу. Рекомендуется использовать межрегуляторные информационные материалы в форме документов, подготовленных уполномоченным органом государства-члена, в помощь своим коллегам для ответов на внешние запросы или обмена информацией по конкретной проблеме по безопасности.

11.1.5.8. Ответы на запросы населения.

Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений должны располагать действующими системами реагирования на запросы отдельных граждан о лекарственных препаратах. Ответы должны содержать информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и работников системы здравоохранения, представленные уполномоченными органами государств-членов. Если вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению,

пациенту следует порекомендовать обратиться к специалистам системы здравоохранения.

11.1.5.9. Другие средства передачи информации.

Кроме рассмотренных выше способов информирования, существуют другие инструменты и каналы передачи информации по безопасности (например, публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций).

Некоторые инструменты и способы информирования могут использоваться в области управления рисками, мероприятия по минимизации рисков часто включают в себя специальные программы информирования о рисках. Инструменты, используемые в этих программах, такие как памятки для пациентов, образовательные материалы или руководства по безопасности для работников системы здравоохранения, рассматриваются в разделе 12 настоящих Правил.

11.1.6. Эффективность информации по безопасности.

Информация по безопасности считается эффективной, если передаваемое сообщение принимается и понимается целевой аудиторией так, как это было задумано, и целевая аудитория реагирует на информацию принятием соответствующих мер. Для оценки эффективности информации должны применяться соответствующие механизмы, основанные на четких параметрах (показателях). Показатели могут быть основаны на измерении различных результатов, включая, например, поведение, отношение, знания, а также иные параметры или факторы, характеризующие эффективность мероприятий по информированию. На основании выполненной оценки эффективности должны быть сделаны выводы, определены приоритеты в отношении дальнейшей деятельности по информированию, а также при необходимости выполнена адаптация инструментов и практики в

направлении соответствия потребностям целевой аудитории. Для установления соответствия информации по безопасности требованиям подпункта 11.1.2 настоящих Правил следует использовать подход, основанный на исследовании. При применении данного подхода могут быть сопоставлены различные результаты, в том числе поведение, отношения и знания.

Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за оценку эффективности прямого информирования медицинских работников по проблемам безопасности. Держатели регистрационных удостоверений должны информировать уполномоченные органы государств-членов о количестве специалистов системы здравоохранения, которые получили информацию в форме непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения, полученных результатах оценки эффективности прямого информирования, а также любых выявленных трудностях (например, проблемах со списком получателей или сроками и механизмами распространения). Соответствующие корректировочные и предупредительные меры должны быть приняты во всех случаях выявления недостаточной эффективности непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

11.1.7. Требования к системе качества информирования по безопасности.

В соответствии с требованиями к системе качества информирования по безопасности, изложенными в разделе 2 настоящих Правил, требуется наличие соответствующих процедур, обеспечивающих соответствие информирования по безопасности принципам, определяемым подпунктом 11.1.2 настоящих Правил. Должно быть обеспечено выполнение и документирование контрольных

процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

11.2. Взаимодействие в области информирования по безопасности на территориях государств-членов.

11.2.1. Взаимодействие уполномоченных органов государств-членов в области информирования по безопасности лекарственных препаратов.

В рамках информационного взаимодействия уполномоченных органов государств-членов уполномоченными органами выполняется регулярный обмен информацией в отношении планируемой к размещению информации по безопасности.

11.2.1.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения по вопросам безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных на территориях государств-членов

В случае если лекарственный препарат зарегистрирован на территории одного или нескольких государств-членов, уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией в части содержания информации для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования, прошедших процедуру согласования. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются окончательным вариантом информационного материала и плана передачи информации с использованием системы информационного взаимодействия.

11.2.2. Требования к держателям регистрационных удостоверений.

Держатель регистрационного удостоверения обязан информировать уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, о своем

намерении сделать публичное сообщение, или информирование, или размещение информации, относящейся к информации по фармаконадзору, или проблемам, связанным с безопасностью, а также с применением соответствующего лекарственного препарата. Представление информации уполномоченным органам государств-членов с целью информирования и получения согласования должно быть сделано с условием запрета на ее публикацию до истечения срока, как минимум 24 часа до ее публикации. Уведомление уполномоченных органов государств-членов одновременно с представлением информации населению возможно только в исключительных случаях и по веским причинам.

К таким случаям и причинам относятся обоснованная угроза жизни, здоровью или благополучию широких слоев населения, а также случаи, определенные и обоснованные (исходя из прецедентного опыта) в Руководстве по качеству системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за объективность и точность представляемой населению информации.

В случае если держатель регистрационного удостоверения получает информацию о том, что третья сторона намеревается распространить информацию, которая может повлиять на соотношение «пользы – риска» лекарственного препарата, зарегистрированного на территориях государств-членов, держатель регистрационного удостоверения должен сообщить об этом в соответствующие уполномоченные органы государств-членов.

11.2.3. Взаимодействие с третьими сторонами.

Третьим сторонам (научным журналам, научным обществам, организациям пациентов и др.) рекомендуется информировать уполномоченные органы государств-членов о появляющейся новой информации по безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в рамках Союза. В случае если планируется публикация данной информации, необходимо ознакомить с ней уполномоченные органы государств-членов до ее публикации.

11.2.4. Использование языка и выполнение перевода при подготовке непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

Важная информация по безопасности, распространяемая посредством различных способов информирования, должна быть доведена до целевой аудитории своевременно и на официальном языке государства-члена, на территории которого зарегистрирован соответствующих лекарственный препарат.

При формировании и одобрении информации по безопасности, предназначенной для распространения, уполномоченными органами государств-членов в целях обеспечения координации содержания информационных сообщений используется русский или иной *официальный* язык государства-члена язык.

Информация непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения разрабатывается держателем регистрационного удостоверения и представляется на согласование в уполномоченный орган государства-члена на русском или ином официальном языке государства-члена. Распространению подлежит согласованная уполномоченным органом государства-члена информация непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения на русском или ином официальном языке государства-члена.

12. Меры минимизации риска

12.1. Введение

Меры минимизации риска представляют собой действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реакции на лекарственный препарат.

Меры минимизации риска, включенные в данный модуль, должны рассматриваться в контексте основной части требований к системе минимизации риска в соответствии с разделом 6 настоящих Правил.

Меры минимизации риска могут включать рутинные меры минимизации риска или дополнительные меры минимизации риска. Рутинные меры минимизации риска, указанные в разделе 6 настоящих Правил, распространяются на все лекарственные препараты.

Большинство проблем, связанных с безопасностью, могут быть надлежащим образом управляться рутинными мерами минимизации риска, однако в отношении некоторых рисков рутинные меры минимизации риска могут быть недостаточными, и для обеспечения надлежащего управления рисками и (или) улучшения соотношения «польза – риск» лекарственного препарата понадобятся дополнительные меры управления рисками.

Данный раздел содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска, ~~и~~ выбору инструментов минимизации риска и оценке эффективности мер минимизации риска. При определенных обстоятельствах оценка эффективности может потребоваться в отношении рутинных мер минимизации риска,

направленных на минимизацию риска, связанного с проблемами по безопасности (например, в случае, если ОХЛП включает рекомендации по минимизации риска, выполнение которых не предусмотрено рутинными стандартами медицинской практики). В указанных случаях рекомендации по выполнению оценки эффективности мер минимизации риска распространяются также на рутинные мероприятия.

Меры минимизации риска определяются на основании проблем, связанных с безопасностью, представленных в спецификации по безопасности. Каждую проблему, связанную с безопасностью, следует рассматривать в индивидуальном порядке, при выборе наиболее целесообразной меры минимизации риска необходимо учитывать серьезность потенциальных нежелательных реакций, степень их тяжести, предотвратимость или клинические действия, необходимые для снижения риска, показания к применению, путь и способ введения лекарственного препарата, целевые популяции и тип учреждений здравоохранения, где применяется лекарственный препарат.

Проблема, связанная с безопасностью, может быть адресована более чем в одной мере по минимизации риска, а определенная мера минимизации риска может распространяться более чем на одну проблему по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение надлежащего контроля выполнения мер минимизации риска, которые включены в согласованный уполномоченными органами государств-членов план управления рисками или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за контроль результатов введения и реализации мер минимизации риска,

которые включены в план управления рисками или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

12.2. Структуры и процессы

12.2.1. Общие принципы.

Меры минимизации риска имеют своей целью оптимизацию безопасного и эффективного использования лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла. Соотношение «польза – риск» лекарственного препарата может быть улучшено путем снижения риска и степени тяжести последствий нежелательных реакций, а также оптимизации пользы путем целевого подбора и (или) исключения пациентов либо путем тщательного мониторинга лечения (специфическая схема приема, соответствующий лабораторный мониторинг, последующее наблюдение за пациентами и т. д.). Меры минимизации риска должны являться руководством для оптимального использования лекарственного препарата в медицинской практике в целях гарантии предоставления оптимального лекарственного препарата для определенного пациента в оптимальной дозе в нужное время специалистом, имеющим надлежащую подготовку по назначению лекарственного препарата и ведению пациента, а также с достоверной информацией и при надлежащем контроле.

Большинство проблем по безопасности могут надлежащим образом управляться с помощью рутинных мер минимизации риска. В определенных случаях для отдельных важных рисков рутинные меры минимизации риска могут быть оценены как недостаточные и для надлежащего управления риском требуется введение дополнительных мер минимизации риска. При определении необходимости дополнительной деятельности по минимизации риска необходимо

учитывать приоритеты безопасности в отношении частоты, серьезности, степени тяжести, воздействия на общественное здравоохранение и предотвратимости. Далее выполняется оценка возможности достижения поставленной цели по минимизации риска при использовании рутинных и, в случае предположения недостаточности данных мер, определяется какие дополнительные меры по минимизации в наибольшей степени соответствуют поставленным целям. Дополнительные меры минимизации риска должны быть сосредоточены на наиболее важных, предотвращаемых рисках, при этом нагрузка, связанная с выполнением дополнительных мероприятий по минимизации риска, должна быть соотнесена с ожидаемой пользой для пациентов.

Существует ряд разнообразных методов, используемых в качестве дополнительных мер минимизации риска. Данный раздел регулирования обращения лекарственных препаратов находится в стадии непрерывного развития, и имеющиеся методы будут дополняться новыми, в том числе ориентированными на более широкое использование информационных технологий.

Успешное осуществление дополнительных мер минимизации риска требует участия всех заинтересованных сторон, в том числе держателей регистрационных удостоверений, пациентов и сотрудников системы здравоохранения. Реализация данных мер в системах здравоохранения требует оценки с целью обеспечения выполнения поставленных целей дополнительных мероприятий, у также определения соразмерности принимаемых мер соотношению «польза-риск» лекарственного препарата и усилий, необходимых со стороны специалистов системы здравоохранения и пациентов для выполнения настоящих мер. Важным условием введения дополнительных мер минимизации риска, включая оценку их эффективности, является

исключение чрезмерного и необоснованного обременения системы здравоохранения, держателей регистрационных удостоверения, уполномоченных органов и пациентов.

Дополнительные меры минимизации риска должны иметь четко определенную цель, соответствующую общей цели минимизации специфических рисков и (или) оптимизации соотношения «польза – риск». Конкретные цели и заранее определенные параметры оценки достижения поставленной цели с ключевыми этапами должны стать руководством при разработке дополнительных мер минимизации риска и оценке достигаемого уровня эффективности.

Должен быть обеспечен надлежащий мониторинг по заранее определяемым параметрам как на этапе внедрения, так и эффективности в процессе и по окончанию выполнения.

Характеристика проблемы, связанной с безопасностью, в контексте характеристики соотношения пользы и риска лекарственного препарата, терапевтической значимости лекарственного препарата, целевой популяции и необходимыми клиническими действиями, направленными на минимизацию риска, является факторами, которые необходимо учитывать при выборе инструментов или методов минимизации риска и стратегии внедрения мер минимизации риска с целью обеспечения достижения желаемых результатов по охране общественного здоровья. Выполнение регулярной промежуточной оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска должно быть направлено на своевременное выявление их недостаточной эффективности и внедрение соответствующих корректирующих мероприятий и внесения изменений в план мероприятий. Признано, что данное направление является развивающейся областью медицинских наук, не имеющей общепринятых стандартов и подходов, в связи с чем

важно использовать соответствующие элементы методов из фармакоэпидемиологии и других дисциплин, таких как социальные или поведенческие науки и качественные методы исследований.

Введение дополнительных мер минимизации рисков следует рассматривать как программу, в рамках которой разрабатываются конкретные методы, а также схема реализации и стратегия оценки. План по минимизации риска является составляющей частью плана управления рисками. План по минимизации риска должен включать следующие разделы:

а) обоснование: при необходимости введения дополнительных мер минимизации риска в данном разделе должно быть сформулировано обоснование предложенных дополнительных мер минимизации риска;

б) задачи: в данном разделе по каждой из предложенных дополнительных мер должны быть обозначены конкретные цели и дано четкое описание того, как предлагаемая дополнительная мера минимизации риска будет направлена на конкретную проблему, связанную с безопасностью;

в) описание: в данном разделе должно быть представлено описание выбранных дополнительных мер минимизации риска, включая описание инструментов или методов, которые будут использованы, и ключевых элементов содержания;

г) план выполнения: в данном разделе должно быть представлено подробное описание предложений по выполнению дополнительных мер минимизации риска (например, характеристика вмешательств, детальная информация о целевой аудитории, план проведения образовательных программ и (или) распространения образовательных инструментов, механизм координации данных мер с другими держателями регистрационных удостоверений, при необходимости);

д) план оценки: в данном разделе должен быть представлен подробный план с ключевыми этапами по оценке эффективности дополнительных мер минимизации риска с точки зрения выполнения запланированного процесса и с точки зрения общих показателей влияния на исходы (например, снижение риска).

12.2.2. Меры минимизации риска.

Дополнительные меры минимизации риска предлагаются в случаях, если они оцениваются как условия безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Предлагаемые дополнительные меры минимизации риска должны быть научно обоснованными, а также должны разрабатываться и представляться специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные меры минимизации риска могут иметь различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры могут использоваться с целью обеспечения надлежащей процедуры выбора соответствующих пациентов, для которых польза применения лекарственного препарата превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного препарата противопоказано, с целью обеспечения надлежащего мониторинга терапии, имеющего отношение к контролю важных рисков и (или) надлежащего управления нежелательной реакцией в случае ее развития.

Дополнительно могут быть разработаны специфические меры минимизации риска в отношении риска медицинской ошибки и (или) в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного препарата в случаях, если достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном препарате в инструкции по медицинскому применению или информации на этикетке является практически неосуществимым.

Если сделан запрос на дополнительные меры минимизации риска, обоснование для запроса должно быть документировано, а также должно быть сделано указание конкретных проблем, связанных с безопасностью, и представлено детальное планирование этапов выполнения мер минимизации рисков и их оценки.

Дополнительные меры минимизации рисков могут включать следующие:

а) образовательная программа;

б) программа контролируемого доступа;

в) другие меры по минимизации риска.

12.2.2.1. Образовательная программа.

Дополнительные инструменты или методы минимизации риска, которые могут быть использованы в образовательной программе, основаны на целевом информировании с представлением информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению. Любой образовательный материал должен быть ориентирован на достижение определенных целей минимизации риска.

Целью образовательной программы является оптимизация применения лекарственного препарата посредством позитивного влияния на действия сотрудников системы здравоохранения и пациентов в целях минимизации риска. Образовательные материалы должны быть созданы исходя из предположения, что существует практически выполнимая и действенная рекомендация для целевого образования и что применение данной меры считается важной и значимой для минимизации риска и (или) оптимизации соотношения «польза – риск».

Используемые в контексте образовательной программы образовательные инструменты могут иметь несколько различных

целевых аудиторий, могут быть направлены более чем на 1 проблему, связанную с безопасностью, и могут передаваться с использованием комбинации инструментов и средств массовой информации (на бумажном носителе, аудио, видео, в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», персональное обучение). Рекомендуется представление материалов в диапазоне форматов в целях обеспечения доступа, в том числе в случае выхода из строя средства информирования или невозможности использования информационно-телекоммуникационной сети «Интернет». Если возможно, уровень адаптации используемого инструмента и средств массовой информации для целевой аудитории (например, соответствие используемого языка, изображений, диаграмм или другого графического сопровождения информации) должен быть протестирован на целевой популяции заранее с целью оптимизации результатов фазы выполнения дополнительных мероприятий в форме образовательных программ.

Содержание любых образовательных материалов должно быть полностью согласовано с действующей одобренной информацией на лекарственный препарат, такой как общая характеристика лекарственного препарата или инструкция по медицинскому применению, и должны в большей степени дополнять, чем дублировать информацию в ОХЛП или ИМП (ЛВ). Элементы рекламы (прямые или завуалированные, например логотип, характерный цветовой дизайн продукта, стимулирующие изображения) не должны включаться в содержание и акцент образовательных материалов должен быть сделан на риски, имеющие отношение к лекарственному препарату, и управление такими рисками, требующими дополнительных мер минимизации риска.

Любая образовательная программа должна быть полностью отделена от рекламных действий, а контактную информацию врачей и пациентов, полученную посредством образовательных программ, не следует использовать в рекламных целях.

Образовательные инструменты, описанные ниже, можно рассматривать в индивидуальном порядке или в комбинации при разработке образовательной программы в целях дополнительной минимизации риска.

12.2.2.1.1. Образовательные инструменты.

Образовательные инструменты должны иметь определенную направленность и включать однозначное определение риска по рассматриваемым важным рискам и конкретным действиям, которые должны быть предприняты работниками системы здравоохранения и (или) пациентами в целях минимизации таких рисков.

Данная информация должна быть акцентирована на четко определенных действиях, имеющих отношение к специфическим проблемам по безопасности в плане минимизации риска, и не должна включать информацию, которая не имеет непосредственного отношения к проблеме по безопасности и которая надлежащим образом представлена в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению. Образовательные материалы должны включать ссылку на общую характеристику лекарственного препарата или инструкцию по медицинскому применению.

В дополнение ко вступлению с указанием необходимости образовательных материалов для обеспечения безопасности, эффективности применения и надлежащего управления важными

рисками, элементы информации для включения в образовательные инструменты или методы могут предусматривать:

а) руководство по назначению лекарственного препарата, включая выбор пациента, контроль и мониторинг, направленные на минимизацию важных выборочных рисков;

б) руководство по управлению такими рисками (для сотрудников системы здравоохранения, пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними);

в) руководство по представлению информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес для характеристики определенного риска.

12.2.2.1.1.1. Образовательные инструменты или методы для сотрудников системы здравоохранения.

Целью любого образовательного инструмента или метода для сотрудников системы здравоохранения является представление конкретных рекомендаций по применению, и (или) противопоказаний, и (или) предостережений, связанных с лекарственным препаратом и специфическими рисками, нуждающимися в дополнительных мерах по минимизации риска, включая:

а) выбор пациентов;

б) методику лечения, режим дозирования, контроль и мониторинг;

в) специальные административные процедуры или отпуск лекарственного препарата;

г) детальная информация, которую необходимо представить пациентам.

Выбор формата образовательного инструмента или метода зависит от представляемой информации. Если необходимо совершить определенное количество действий перед выпиской рецепта

индивидуальному пациенту, то подходящим форматом может быть контрольный лист. Формат брошюры может быть более подходящим для осознания специалистами конкретных рисков с акцентом на раннем выявлении и управлении нежелательными реакциями, в то время как плакаты могут содержать применимые терапевтические руководства или схемы приема лекарственного препарата. Может быть отдано предпочтение другим форматам, в зависимости от направленности, объема информации, целевой аудитории и иных факторов.

12.2.2.1.1.2. Образовательные инструменты или методы для пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними.

Образовательные инструменты или методы для пациента должны быть нацелены на улучшение понимания пациентами или лицами, осуществляющими уход, признаков и симптомов, существенных для раннего выявления определенных нежелательных реакций, требующих принятия дополнительных мер по минимизации риска, а также оптимизации дальнейшего ведения пациента. Если это является уместным, образовательный инструмент или метод может быть использован для представления информации и напоминания пациенту о важных действиях (по ведению записей по дозированию лекарственных препаратов или диагностическим процедурам, которые должны быть зарегистрированы или выполнены пациентом с последующим обсуждением с работниками системы здравоохранения в целях обеспечения соблюдения любых этапов, необходимых для эффективного применения лекарственного препарата и др.).

12.2.2.1.1.3. Памятка для пациента.

Целью данного инструмента является гарантия того, что специальная информация в отношении текущего лечения пациента и связанных с лечением рисков (например, потенциальные

взаимодействия с другими лекарственными препаратами) всегда имеется в распоряжении пациента и доступна соответствующему сотруднику системы здравоохранения. Информация должна содержать необходимый минимум для передачи ключевых инструкций по минимизации риска и необходимых действий, облегчающих состояние при любых обстоятельствах, в том числе экстренных. Одной из ключевых характеристик данного инструмента должна быть портативность.

12.2.2.1.2. Программа контролируемого доступа.

Программа контролируемого доступа состоит из оперативных мер, нацеленных на контроль доступа к лекарственному препарату за пределами уровня контроля, гарантированного ~~стандартными~~ рутинными мерами по минимизации риска, то есть регуляторным статусом лекарственного препарата. Контролируемый доступ следует рассматривать в качестве метода минимизации серьезного риска (например, риск развития угрожающих жизни исходов нежелательных реакций) для лекарственного препарата с доказанной пользой (например, лекарственные препараты для лечения жизнеугрожающей патологии, для которой отсутствует альтернативное лечение для целевой популяции или подгруппы целевой популяции ввиду неэффективности альтернативного лечения), которую нельзя достигнуть без дополнительных мер минимизации вследствие риска воздействия на здоровье пациентов.

Примеры требований, которые должны быть выполнены до назначения лекарственного препарата, и (или) отпуска, и (или) использования в программе контролируемого доступа, перечислены ниже (они могут выполняться индивидуально или в комбинации с другими требованиями):

а) специфические методы контроля и (или) обследования пациента для обеспечения соответствия определенным клиническим критериям;

б) врач, выписывающий лекарственный препарат, фармацевтический работник, отпускающий лекарственный препарат, и (или) пациент, документально подтверждают со своей стороны получение и понимание информации в отношении серьезного риска, сопряженного с применением лекарственного препарата;

в) точные процедуры по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации в специальной системе сбора данных (в регистре пациентов) и др.;

г) лекарственные препараты могут быть получены только в аптеках, имеющих лицензию на отпуск такого лекарственного препарата.

В определенных случаях в качестве инструмента контролируемого доступа могут быть использованы требования о проведении специального обследования или контроля состояния пациента. Например, контроль состояния пациента, лабораторные показатели или иные характеристики (ЭКГ и др.) до лечения и (или) в процессе лечения, анализы функции печени, регулярные анализы крови, тест на беременность (который может являться компонентом программы предотвращения беременности). Меры должны быть введены в действие в целях обеспечения контроля в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, когда это является критическим фактором с точки зрения соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

12.2.2.1.3. Другие меры минимизации риска.

12.2.2.1.3.1. Контролируемая система дистрибьюции

Контролируемая система дистрибьюции относится к видам мер, направленным на обеспечение отслеживания всех этапов цепи

распределения лекарственного препарата до назначения и (или) отпуска лекарственного препарата аптеками. Заказы и отгрузки лекарственного препарата одним или несколькими идентифицированными дистрибьютерами облегчают отслеживание лекарственного препарата. Например, данные меры могут быть рассмотрены для тех лекарственных препаратов, которые контролируются в каждой стране соответствующим национальным законодательством, чтобы предотвратить неправильное употребление и злоупотребление лекарственными препаратами.

12.2.2.1.3.2. Программа предотвращения беременности.

Программа предотвращения беременности представляет собой совокупность мер, направленных на минимизацию риска воздействия лекарственного препарата с известным или потенциальным тератогенным действием на плод в период беременности. Данная программа должна обеспечивать внедрение такого механизма контроля, при котором пациенты женского пола не были беременными в начале терапии или не забеременели на протяжении курса лечения и (или) определенного промежутка времени после прекращения терапии. Программа предотвращения беременности также может быть ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного препарата биологическим отцом может иметь негативные последствия для исхода беременности.

Программа предотвращения беременности сочетает применение образовательных инструментов и соответствующих инструментов контроля доступа к лекарственному препарату. Следующие элементы следует рассматривать как индивидуально, так и в совокупности при планировании программы предотвращения беременности:

а) образовательные инструменты, направленные на сотрудников системы здравоохранения и пациентов, в целях информирования в отношении тератогенного риска и необходимых действий для минимизации данного риска (руководство по использованию более чем одного метода контрацепции и руководство по различным видам контрацептивных средств, информация для пациента в отношении длительности периода, в течение которого следует избегать беременности после прекращения лечения и др.);

б) контролируемый доступ на уровне назначения или отпуска лекарственного препарата с обеспечением выполнения теста на беременность и контролем отрицательных результатов медицинским и фармацевтическим работником перед назначением или отпуском лекарственного препарата;

в) ограничение максимального срока действия рецепта 30 календарными днями;

г) консультирование в случае непреднамеренной беременности и оценка исхода случайной беременности.

Следует также рассмотреть целесообразность внедрения и дизайн регистра беременных для регистрации данных по всем пациентам, которые забеременели в процессе лечения или в соответствующий период времени с момента окончания лечения (например, в течение 3 месяцев). Использование инструмента системного сбора информации по случаям и исходам беременности способствует сбору информации по эффективности выполняемой программы предотвращения беременности и данным по характеристике риска, в особенности на начальном пострегистрационном этапе при существенном ограничении либо отсутствии данных по исходам беременности у людей.

12.2.2.1.3.2. Непосредственное обращение к сотрудникам системы здравоохранения.

Непосредственное обращение к сотрудникам системы здравоохранения является активной формой информирования по безопасности, посредством которой важная информация представляется держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом государств-членов непосредственно сотрудникам системы здравоохранения в целях информирования их о необходимости предпринять серьезные действия или адаптировать принятую медицинскую практику с целью минимизации определенных рисков и (или) снижения тяжести нежелательных реакций лекарственного препарата, указанных в разделе 11 настоящих Правил.

12.2.3. Выполнение мер минимизации рисков.

Дополнительные меры минимизации риска могут включать 1 или несколько активных мер, которые должны внедряться и выполняться в рамках определенной целевой группы. Надлежащее внимание должно уделяться как временным рамкам и частоте реализации мер минимизации риска, так и процедурам, направленным на достижение целей в целевой группе. Например, однократное выполнение образовательных инструментов может быть недостаточным для обеспечения того, чтобы охватить информацией всех медицинских сотрудников, потенциально выписывающих лекарственный препарат, и (или) потребителей, в том числе новых медицинских работников и потребителей. Может возникнуть необходимость в дополнительном периодическом распространении образовательных инструментов или методов программы по реализации мер минимизации риска. Надлежащее внимание должно уделяться общему формату образовательных инструментов или методов для обеспечения четкого

различия с различными рекламными материалами. Поскольку меры минимизации риска направлены на различные цели, часть данных мер, такие как памятки, программы контролируемого доступа и программы предотвращения беременности, должны в большинстве случаев применяется в последующем при применении лекарственного препарата, в то время как другие, такие как непосредственное информирование работников системы здравоохранения и образовательные материалы, могут не потребоваться на последующих этапах применения лекарственного препарата. Обоснованность каждой меры минимизации риска и необходимость реализации на последующих этапах применения лекарственного препарата подлежит рассмотрению, оценке и отражению в плане управления рисками на этапе последующей подачи на регистрацию лекарственных препарата. Представление образовательных материалов для согласования в уполномоченный орган государства-члена должно осуществляться отдельно от передачи рекламного материала, при этом в сопроводительном письме должно быть обозначено, являются ли материалы рекламными или образовательными. Образовательные материалы следует распространять отдельно от рекламных материалов с указанием того, что они не являются рекламными. Механизмы обеспечения качества должны гарантировать, что имеющиеся системы распространения соответствуют поставленной цели меры минимизации риска, ~~и~~ являются контролируемыми и подвергаются аудиту.

12.2.4. Оценка эффективности мер минимизации риска.

Оценка эффективности мер минимизации риска является необходимой для установления эффективности активных мер минимизации риска, причин неэффективности, а также необходимости корректирующих действий. Оценка эффективности мер выполняется по

каждой мере минимизации риска и для программы минимизации рисков в целом.

Время оценки каждого аспекта активной меры должно быть тщательно спланировано в рамках плана управления рисками до инициирования мер с учетом времени, необходимого для начала выполнения мер минимизации риска, объема использования лекарственного препарата системой здравоохранения и иных факторов, оказывающих влияние на сроки выполнения запланированных мероприятий.

Следует планировать периодический обзор эффективности одного или нескольких конкретных инструментов или программы в целом. Применяют следующие контрольные моменты времени, имеющие особое значение для оценки выполнения программы:

после первоначального начала выполнения программы минимизации рисков (например, в течение 12 – 18 месяцев) в целях обеспечения возможности внесения изменений, в случае определения их необходимости;

на этапе выполнения оценки подтверждения регистрации.

Оценка эффективности мер минимизации риска на всех этапах выполнения включает также определение необходимости продолжения применения оцениваемой дополнительной меры минимизации риска.

Оценка эффективности мер должна рассматривать различные аспекты выполняемой меры минимизации риска: сам процесс (то есть степень выполнения запланированной программы), ее воздействие на осведомленность и изменения в поведении целевой группы, а также результат (в какой степени были достигнуты цели минимизации риска и за короткий или длительный срок). При разработке стратегии оценки определяются аспекты процесса и результатов, которые могут быть

правильно измерены во избежание получения неточных или вводящих в заблуждение данных, либо чрезмерного обременения системы здравоохранения или других сторон, вовлеченных в выполняемые меры минимизации риска. Время оценки каждого аспекта выполняемой активной меры, а также установления правильных показателей, на основании которых оценивается эффективность инструмента минимизации риска, должно быть тщательно рассмотрено и спланировано до начала выполнения мер минимизации риска.

Для оценки эффективности мер минимизации риска следует использовать 2 группы показателей:

а) показатели процесса;

б) показатели результата.

Показатели процесса необходимы для сбора доказательств успешности осуществления всех этапов мер минимизации риска. Данная группа показателей процесса должна обеспечить оценку степени выполнения запланированной программы и достижение требуемого влияния на поведение или действия целевой группы. Показатели выполнения программы должны быть определены заранее и отслеживаться на протяжении выполнения программы. Полученные данные и опыт могут быть использованы для оптимизации корректирующих действий в случае их необходимости. Оценка выполнения процесса также может улучшить понимание процессов и причинных механизмов, в силу которых дополнительные меры минимизации риска позволили или не позволили добиться желаемого контроля специфических рисков.

Показатели результата обеспечивают общую оценку степени контроля риска, достигнутого посредством внедрения мер минимизации риска. Например, если целью оперативной меры является снижение

частоты и (или) тяжести нежелательной реакции, конечный критерий успеха будет привязан к данной цели.

В редких случаях, когда оценка показателей результатов является обоснованно невыполнимой (например, необоснованно большое количество пациентов, подверженных риску, очень редкие нежелательные явления), оценка эффективности может основываться на достоверной интерпретации показателей процесса.

По результатам процедуры оценки эффективности мер минимизации риска делается вывод о возможности дальнейшего выполнения оцениваемой меры минимизации риска без изменений либо о необходимости ее изменения. Оценка эффективности мер минимизации риска может свидетельствовать, что деятельность по минимизации риска является недостаточной и должна быть усилена (посредством внесения изменений в предостережения или рекомендации в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению), улучшения четкости рекомендаций по минимизации риска и (или) подключением дополнительных инструментов по минимизации риска или улучшением существующих и др.). Иным результатом процедуры оценки может стать выявление несоответствия мер минимизации риска либо отсутствия в процедуре оценки требуемой направленности, в связи с чем может быть уменьшен объем работ по программе или рассмотрено ее упрощение (уменьшение числа инструментов, или методов минимизации риска, или частоты выполнения отдельных мер по минимизации риска, либо исключение части реализуемых мероприятий, для которых продемонстрировано, что они не вносят значимый вклад в минимизацию риска).

В дополнение к оценке эффективности мер минимизации риска в управлении проблемами, связанными с безопасностью, также важно оценить, может ли дополнительная мера минимизации риска иметь непреднамеренные (негативные) последствия для рассматриваемой проблемы здоровья населения в приближенном или отдаленном временном интервале. Примеры непреднамеренных последствий включают необоснованную перегрузку системы здравоохранения, приостановку применения лекарственного препарата пациентами, в том числе в случаях положительного соотношения «польза-риск» для данных пациентов.

Исследования по оценке эффективности мер управления рисками являются пострегистрационными исследованиями по безопасности. Таким образом, при проведении исследования с целью оценки показателей поведения или безопасности должно быть обеспечено выполнение требований к пострегистрационным исследованиям безопасности, определяемых в разделе 8 настоящих Правил. Данное руководство не применяется к измерению простых показателей процесса (например, распространение инструментов по мерам минимизации риска в целевой популяции). В соответствующих случаях могут быть использованы методологические стандарты оценки исследований в фармакоэпидемиологии.

12.2.4.1. Показатели процесса.

Показатели процесса являются параметрами оценки объема выполнения изначальной программы и (или) изменений в ее выполнении. Показатели процесса должны дополнять, а не замещать оценку достижения намеченных целей посредством реализации мер минимизации риска (показатели результата). В зависимости от

характера активных мер, различные показатели процесса могут быть определены для оценки их эффективности.

12.2.4.1.1. Достижение целевой популяции.

Когда меры минимизации риска включают предоставление информации и руководств для сотрудников системы здравоохранения и (или) пациентов посредством образовательных методов, следует использовать меры оценки распространения информации для получения базовых данных по выполнению. Данные показатели должны быть ориентированы на оценку предоставления используемого инструмента для целевой группы и оценку фактического получения материалов целевой группой.

12.2.4.1.2. Оценка клинических знаний.

В целях оценки осведомленности целевой группы и уровня знаний, полученных посредством образовательных оперативных мер и (или) с использованием других методов предоставления информации, следует применять строгие научные методы аналитических опросов.

Аналитический опрос обычно включает основные стандартные вопросы, ответы на которые допускается представлять по телефону, в личном интервью или отправлять по почте (электронной почте). Аналитические опросы следует периодически повторять.

Такой подход может быть адаптирован к контролю отношения и осведомленности в репрезентативных группах каждой целевой аудитории сотрудников системы здравоохранения и (или) пациентов и выполнен посредством использования соответствующих психометрических величин. Для выполнения оценки следует определить адекватный объем выборки, включение в которую выполнять с использованием рандомизации. Использование инициативных групп или групп поддержки пациентов для аналитического опроса знаний

может по своему характеру считаться необъективным ввиду самоотбора и его следует избегать.

Надлежащее внимание следует уделить целям аналитического опроса, дизайну исследования, объему выборки и репрезентативности, операционным определениям зависимых и независимых переменных, а также статистическому анализу. Тщательное внимание должно быть также уделено выбору наиболее соответствующих инструментов по сбору данных (анкеты, опросники и др.).

12.2.4.1.3. Оценка клинических действий.

В целях оценки эффективности образовательных ~~оперативных~~ дополнительных мер и (или) информационного обеспечения следует определить не только клинические знания, но и основанные на них клинические действия (например, назначение лекарственного препарата).

Исследования по использованию лекарственного препарата посредством вторичного использования данных электронных медицинских карт следует рассматривать как ценный инструмент для количественной оценки клинических действий в случае обеспечения надлежащей представительности целевой группы и базы данных.

Анализ листов назначения лекарственных препаратов, особенно во взаимосвязи с другими данными пациентов (клинические, демографические данные и др.), может обеспечить оценку назначения лекарственных препаратов, включая совместное назначение 2 взаимодействующих лекарственных препаратов, соответствие рекомендациям по лабораторному мониторингу, а также выбор и контроль состояния пациента.

Применяя соответствующие статистические методы (анализ динамических рядов, анализы выживаемости, логистическая регрессия

и др.) для когорты потребителей лекарственных препаратов, можно сделать оценку различных аспектов назначения или применения лекарственных препаратов, что может позволить выполнить прогноз минимизации риска, выходящий за рамки исключительно описания полученных доказательств. Особое внимание должно быть уделено проведению и интерпретации результатов исследований по оценке использования лекарственных препаратов в странах, включая регистрационный статус лекарственного препарата и порядок его назначения и отпуска, поскольку порядок назначения лекарственного препарата может отражать не только информацию о лекарственном препарате и любую меру по минимизации риска, но также национальные руководства по назначению, аспекты, связанные с системой здравоохранения, локальной медицинской практикой и ограничениями возмещения затрат на лечение. Такое разнообразие национальных систем предоставления медицинских услуг в государствах-членах и за их пределами может являться основанием для проведения исследования с одинаковыми целями в нескольких странах.

Исследования поведения, основанные на данных, собранных в ходе аналитических опросов, должны учитываться только тогда, когда при оценке клинических действий отсутствовали ранее существовавшие данные.

12.2.4.2. Показатели результата.

Конечными индикаторами успешности программы минимизации риска являются результаты повышения безопасности применения лекарственного препарата (частота и (или) степень тяжести нежелательных реакций в связи с воздействием лекарственного препарата на пациента вне рамок интервенционного исследования).

Результаты по безопасности должны являться индикаторами успешности программы минимизации риска.

Оценка, основанная на данных показателях, должна включать сравнение эпидемиологических мер частотности результата, такие как показатель частоты или кумулятивной частоты нежелательной реакции, полученный в контексте исследований безопасности на пострегистрационном этапе. Следует рассмотреть использование соответствующих результатов по безопасности (например, суррогатная конечная точка, такая как надлежащий биомаркер, в качестве замены клинической конечной точки), если такой подход способствует выполнению оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска.

В соответствии с любым подходом научные и признанные принципы эпидемиологического исследования всегда должны быть руководством для оценки конечного рассматриваемого показателя результата.

Следует учитывать сравнение частоты до и после выполнения мер минимизации риска.

Когда выполнение оценки и расчета до и после выполнения мер является практически неосуществимым (например, меры минимизации риска были введены в действие в момент получения регистрационного удостоверения), показатель частоты исхода, полученный на этапе после выполнения мер, соотносится с заранее определенным референтным значением, полученным из литературных источников, ретроспективных данных медицинских карт пациентов, ожидаемой частоты в общей популяции (наблюдаемый анализ в сравнении с предполагаемым и др.), и должен учитывать возможный эффект стимулирования репортирования, изменения порядка оказания медицинской помощи

пациентам и/или мероприятий по минимизации риска. Выбор группы сравнения должен быть надлежащим образом обоснован.

Методы оценки эффективности мер минимизации риска должны быть соразмерны минимизируемым рискам. Применение показателя ~~Уровень~~ спонтанного репортирования (число сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях за фиксированный период времени) может быть приемлемо при оценке эффективности рутинных мер минимизации риска. Спонтанное репортирование, как показатель, следует рассматривать с осторожностью при оценке частоты нежелательных реакций в целевой популяции за исключением особых обстоятельств, когда, например, частота нежелательного явления при применении лекарственного препарата редкая, базисная частота в общей популяции незначительная и существует выраженная взаимосвязь между лечением и нежелательной реакцией.

При таких обстоятельствах, когда прямое определение степени риска в рассматриваемой группе является практически неосуществимым, спонтанные сообщения могли бы позволить сделать предположение относительно приблизительного значения частоты нежелательной реакции в группе при условии, что некоторые обоснованные данные могут быть получены для оценки показателя уровня репортирования в контексте применения лекарственного препарата.

Характерные погрешности, которые влияют на уровень репортирования в отношении предполагаемых нежелательных реакций, могут привести к результатам, вводящим в заблуждение. Например, введение программы минимизации риска как реакция на проблему, связанную с безопасностью, выявленную на этапе

пострегистрационного мониторинга лекарственного препарата, может способствовать повышению осведомленности в отношении определенных нежелательных реакций, что в конечном счете может привести к повышенному показателю репортирования.

При таких обстоятельствах анализ спонтанного репортирования может привести к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось неэффективным. Сниженные показатели отчетности за определенный временной промежуток могут также привести к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось эффективным.

12.2.5. Координация.

Если несколько лекарственных препаратов, в том числе лекарственные препараты с одинаковым действующим веществом имеются в наличии на рынке, должен быть выработан целостный подход в применении дополнительных мер минимизации риска, предусмотренный уполномоченными органами государств-членов. Когда возникает необходимость в координационных действиях для группы лекарственных препаратов, должен быть выработан согласованный подход. При таких обстоятельствах предварительное планирование должно обеспечить, чтобы эффективность мер минимизации риска оценивалась для каждого отдельного лекарственного препарата, а также для лекарственных препаратов в совокупности.

12.2.6. Системы качества мер минимизации риска.

Хотя в разработку и осуществление мер минимизации риска могут быть вовлечены многие эксперты, окончательная ответственность за качество, точность и научную целостность таких мер возлагается на держателя регистрационного удостоверения и уполномоченное лицо по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление плана управления рисками в случае появления новой информации, соответствие информации в материалах по мерам минимизации риска одобренной общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению, а также должен применять принципы качества, указанные в разделе 2 настоящих Правил. Отслеживаемые версии плана управления рисками должны быть переданы для рассмотрения и выполнения оценки уполномоченными органами государств-членов. Отчеты, плана управления рисками и включенные в план системы управления риском, а также любые документы в отношении мер по минимизации риска могут подвергаться аудиту или инспектированию.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить, чтобы механизмы отчетности по результатам исследований или анализов по оценке эффективности мер минимизации риска подтверждались документально. Данные документы могут подвергаться аудиту или инспекции.

12.3. Ответственность уполномоченных органов государств-членов

Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность на национальном уровне за осуществление дополнительных мер минимизации риска, применяемых как условие по безопасному и эффективному использованию лекарственного препарата. Дополнительные меры минимизации риска, установленные для лекарственных препаратов при регистрации по децентрализованной процедуре или процедуре признания, дополнительные меры минимизации риска включаются в плане управления рисками и

являются условием регистрации. Введение дополнительных мер минимизации риска на национальном уровне может осуществляться с учетом законодательства государств-членов и особенностей системы здравоохранения, например меры в отношении определенных рисков могут реализованы с использованием иных подходов с учетом возможностей систем здравоохранения и выполнимости на национальном уровне.

В отношении мер минимизации риска, которые были введены после выдачи регистрационного удостоверения, уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить оперативное рассмотрение и согласование представленных мер с держателем регистрационного удостоверения.

Уполномоченные органы государств-членов при необходимости могут оказать содействие согласованию внедряемых мер минимизации риска для воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) с одинаковым действующим веществом. В случае необходимости введения дополнительных мер минимизации риска для воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков), обусловленных проблемами, связанными с безопасностью действующего вещества, меры минимизации риска, применяемые к воспроизведенным лекарственным препаратам (генерикам), следует привести в соответствие с мерами минимизации риска для референтного лекарственного препарата. При определенных обстоятельствах в отношении гибридных лекарственных препаратов могут понадобиться дополнительные меры минимизации риска, помимо мер минимизации риска, вводимых для референтного лекарственного препарата (например, обусловленные различиями в составе, способе назначения или проблемами несовместимости). Уполномоченным органом

государства-члена может быть оказано содействие в определении ключевых элементов инструментов мер минимизации риска, которые должны быть внедрены держателями регистрационных удостоверений, и обеспечить доступ к данным рекомендациям посредством размещения на веб-портале с целью обеспечения гармонизированного внедрения мер минимизации риска на национальном уровне.

Уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить применение любого инструмента или метода по минимизации риска. Уполномоченные органы государств-членов должны согласовать с заявителем или держателем регистрационного удостоверения формат и средства инструментов или методов минимизации риска, включая печатные материалы, интернет-платформы и иные аудио-видео средства, а также планирование (график) оперативных мер перед выходом лекарственного препарата на их рынок или в другое время в случае необходимости.

Уполномоченный орган государства-члена принимает самостоятельное решение в отношении выбора соответствующих национальных образовательных материалов и иных инструментов или методов по минимизации риска, при этом рекомендуется согласование уполномоченными органами государств-членов ключевых элементов плана управления рисками. Выполнение мероприятий по оценке эффективности дополнительных мер минимизации риска может потребоваться на территории одного из государств-членов в связи с локальными особенностями условий оказания медицинской помощи или, если ввиду национальных особенностей результаты исследований по оценке эффективности, проведенные в других государствах, не могут быть экстраполированы на результаты выполняемой на территории соответствующего государства-члена программы по мерам

минимизации риска. Уполномоченные органы государств-членов на национальном уровне осуществляют контроль результатов введения мер минимизации риска.

В случае, если памятка для пациента включена в наружную упаковку, данная памятка для пациента считается частью маркировки лекарственного препарата и подлежит согласованию уполномоченным органом государства-члена.

12.4. Ответственность держателей регистрационных удостоверений

Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за выполнение условий регистрации лекарственных препаратов, в том числе, выполнение всех условий или ограничений в отношении безопасного использования препарата на определенной территории.

Держатель регистрационного удостоверения должен определить цели предложенных дополнительных мер минимизации риска и показатели оценки их эффективности. Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется выполнить предварительную координацию планов минимизации рисков с уполномоченными органами государств-членов как можно раньше в случаях, когда представляется вероятным, что определенные компоненты мер минимизации риска необходимо будет адаптировать к различным условиям систем здравоохранения, действующим в разных государствах-членах. Любые дополнительные оперативные меры минимизации риска должны быть разработаны в соответствии с общими принципами, указанными в разделах 12.2.1 и 12.2.2 настоящих Правил, и иметь полное

документальное подтверждение в программе по минимизации риска в соответствии с разделом 6 настоящих Правил.

Меры, одобренные уполномоченным органом государства-члена в плане минимизации риска, должны быть выполнены на уровне этого государства-члена. Держатель регистрационного удостоверения должен представлять информацию в отношении статуса выполнения дополнительных мер минимизации риска по результатам предварительной договоренности с уполномоченными органами государств-членов, а также информировать уполномоченные органы государств-членов в отношении любых изменений, сложностей или вопросов, возникающих при выполнении дополнительных мер минимизации риска. Любые соответствующие изменения в отношении инструментов или методов выполнения мер минимизации риска должны быть согласованы с уполномоченными органами государств-членов.

При введении в действие инструментов или методов на основе информационных технологий держатель регистрационного удостоверения должен применять требования, характерные для каждого государства-члена, с учетом потенциальных проблем, связанных с доступностью, распознаваемостью, ответственностью, конфиденциальностью и защитой данных.

В отношении воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) держатель регистрационного удостоверения должен разработать меры минимизации риска в соответствии с объемом, направленностью, содержанием и форматом инструментов или методов, применяемых для референтного лекарственного препарата. Составление графика и планирование оперативных мер должны быть надлежащим образом скоординированы в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения.

Оценка эффективности мер минимизации риска в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) осуществляется держателем регистрационного удостоверения в сотрудничестве с уполномоченными органами государств-членов. В случае обоснованности проведения исследований в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения настоятельно рекомендуется проведение совместных исследований. Например, если назначено проведение проспективного когортного исследования, включение в исследование должно быть независимым от назначения лекарственного препарата с определенным торговым наименованием или от определенного производителя лекарственного препарата. В этих случаях регистрация данных определенного лекарственного препарата является важной в целях быстрой идентификации любого нового риска, присущего конкретному лекарственному препарату.

Держатель регистрационного удостоверения должен контролировать результаты мер минимизации риска, которые включены в план управления рисками. Общие принципы оценки эффективности указаны в пункте 12.2.4 настоящих Правил.

Держатель регистрационного удостоверения должен представить отчет в отношении оценки эффективности дополнительных мер минимизации риска, имеющих отношение к оценке соотношения «польза – риск» в периодическом обновляемом отчете по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить своевременную связь с уполномоченными органами государств-членов для выполнения соответствующей регуляторной оценки и действий в соответствии с разделом 5 настоящих Правил.

12.5. Сотрудники системы здравоохранения и пациенты

Специалисты системы здравоохранения и пациенты не несут юридической ответственности в отношении выполнения обязательств, определяемых законодательством по фармаконадзору. Вместе с тем взаимодействие сотрудников системы здравоохранения и пациентов является крайне важным фактором, необходимым для успешного выполнения образовательных программ и (или) программ контролируемого доступа в целях оптимизации соотношения «польза – риск». Необходимо уделять особое внимание любой дополнительной мере минимизации риска, которая может быть введена для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов.

12.6. Влияние эффективности мер по минимизации риска на план управления рисками и периодический обновляемый отчет по безопасности

Обновления периодического обновляемого отчета по безопасности и плана управления рисками должны включать суммарную оценку результата дополнительных мер минимизации риска, введенных для уменьшения важных рисков, связанных с применением лекарственного препарата. В плане управления рисками акцент должен быть сделан на том, как выполняемая деятельность и ее результаты отражаются на планировании мер минимизации риска и (или) фармаконадзора. В периодическом обновляемом отчете по безопасности должна быть сделана оценка воздействия введенных мер на профиль безопасности и (или) соотношение «польза – риск» лекарственного препарата. Акцент должен быть сделан на информацию, которая получена в процессе отчетного периода или с момента осуществления недавних мер по минимизации риска.

Результаты оценки эффективности мер минимизации риска во всех случаях подлежат включению в план управления рисками. Как часть такой критической оценки держатель регистрационного удостоверения должен сделать наблюдения в отношении факторов, способствующих достижению цели или приводящих к недостаточности или неэффективности мер минимизации риска. Такой критический анализ может включать ссылку на опыт за пределами государств-членов (при наличии).

Оценка эффективности мер минимизации риска должна быть акцентирована на то, были ли они успешными в отношении минимизации целевого риска. Оценка выполняется с использованием комбинации показателей процесса и результата в соответствии пунктом 12.2.4 настоящих Правил. Рекомендуется сделать разграничение между мерами минимизации риска, введенными в момент выдачи удостоверения о государственной регистрации, и теми мерами, которые были введены позднее на пострегистрационном этапе.

Оценка эффективности мер минимизации риска должна быть представлена с учетом следующих рекомендаций:

а) оценка должна представлять контекст путем:

краткого описания введенных мер минимизации риска;

определения их целей;

описания выбранного процесса и показателей результата;

б) оценка должна включать соответствующий анализ характера нежелательных реакций, включая их серьезность и предотвратимость. Где это уместно, следует также включить логистические факторы, которые могут повлиять на клиническое выполнение мер минимизации риска;

в) оценка должна включать исследование выполнения мер минимизации риска в рутинной клинической практике, включая все отклонения от первоначального плана. Такая оценка может включать результаты исследований использования лекарственного препарата;

г) показатели результата должны являться ключевыми конечными точками при оценке степени достижения поставленных задач при выполнении мер минимизации риска.

Предложения в отношении изменений по совершенствованию мер управления рисками должны быть представлены в соответствующем разделе периодического обновляемого отчета по безопасности. План минимизации рисков следует обновлять с учетом поступающей информации в отношении эффективности мер минимизации риска.

Частота обновления план управления рисками должна быть пропорциональной рискам, связанным с применением лекарственного препарата. Обновления плана управления рисками должны быть акцентированы на программу минимизации риска и представление обновлений по осуществлению мер минимизации риска, где это применимо.

В случае обновления ограниченного количества разделов они должны быть перечислены в сопроводительном письме при представлении документации. В случае если по результатам выполнения мер минимизации риска требуется внесение изменений в общей характеристике лекарственного препарата, должна быть выполнена процедура внесения изменений в информацию о лекарственном препарате. По результатам подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности также может быть определена необходимость обновления информации о лекарственном препарате.

12.7. Прозрачность

Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают прозрачность и доступность информации по введенным мерам минимизации риска путем их размещения на соответствующих интернет-порталах следующей информации: действующей редакции общей характеристики лекарственного препарата, резюме плана управления рисками с указанием введенных мер минимизации риска.

Уполномоченными органами государств-членов на национальном интернет-портале лекарственных препаратов государств-членов должен быть предоставлен общественный доступ к следующей информации:

общей характеристике лекарственного препарата и листку-вкладышу;

установленным условиям регистрационного удостоверения, включая сроки выполнения условий;

резюме плана управления рисками, включая план по фармаконадзору и мероприятия по минимизации риска;

подробные сведения о дополнительных мерах по минимизации риска, требуемых в качестве условия регистрационного удостоверения (например, если инструменты информирования о рисках состоят из печатного материала, предоставляется копия, или если возможно, рекомендуется предоставление электронного доступа к образовательному материалу, памятке для пациента, контрольным спискам или другим инструментам информирования о рисках).

13. Дополнительный мониторинг

13.1. Введение

Фармаконадзор является необходимой функцией системы здравоохранения и направлен на быстрое выявление и реагирование на потенциальные угрозы безопасности, связанные с использованием лекарственного препарата.

Регистрация лекарственного препарата осуществляется на основании положительного на момент регистрации соотношения «польза – риск» лекарственного препарата для определенный целевой группы пациентов в пределах одобренных показаний и рекомендаций по применению.

Однако не все риски могут быть выявлены к моменту первоначальной регистрации, некоторые риски выявляются на пострегистрационном этапе при широком применении лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

Для обеспечения возможности выполнения контроля безопасности лекарственных препаратов пропорционально уровню риска, сопряженному с их применением, целесообразным является формирование перечня лекарственных препаратов, требующих расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами государств-членов создается, поддерживается в актуальном состоянии и публикуется единый список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (далее – список) на территориях государств-членов. Такие лекарственные препараты в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению обозначаются перевернутым черным равнобедренным треугольником ▼, который

сопровождается следующей пояснительной надписью: «Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.».

13.2. Структуры и процессы

13.2.1. Принципы присвоения статуса дополнительного мониторинга лекарственному препарату.

Регистрация всех лекарственных препаратов осуществляется на основании признания соотношения «польза – риск» положительным с учетом имеющихся на момент регистрации сведений (данных клинических исследований, которые проводились при разработке лекарственного препарата). Однако нежелательные реакции, которые возникают редко либо развиваются при длительном применении, могут стать очевидными только после применения лекарственного препарата более широким кругом пациентов и (или) после длительного приема. Кроме того, преимущества и риски, связанные с применением лекарственного препарата, возможно, оценивались в условиях, отличающихся от условий повседневной медицинской практики, например, клинические исследования могут исключать определенные типы пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями или сопутствующими лекарственными препаратами. Таким образом, после выхода лекарственного препарата на рынок его использование различными популяционными группами требует постоянного мониторинга. Держатели регистрационного удостоверения и уполномоченные органы государств-членов осуществляют постоянный мониторинг лекарственных препаратов для получения появляющейся

информации по безопасности, а также выполняют оценку ее влияния на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата. Однако некоторые лекарственные препараты требуют выполнения более интенсивного сбора данных по безопасности после прохождения государственной регистрации с тем, чтобы максимально быстро выявлять новые значимые проблемы, связанные с безопасностью, и немедленно предпринимать надлежащие меры. Для повышения эффективности мониторинга безопасности определенных лекарственных препаратов и стимулирования представления спонтанных сообщений о выявленных нежелательных реакциях введена концепция дополнительного мониторинга.

Статус дополнительного мониторинга может присваиваться лекарственному препарату во время выдачи удостоверения о государственной регистрации или на более поздних этапах жизненного цикла лекарственного препарата при выявлении в процессе пострегистрационного мониторинга новой проблемы, связанной с безопасностью. В частности, статус дополнительного мониторинга важен при выдаче регистрационных удостоверений на лекарственные препараты, содержащие новое действующее вещество, для всех лекарственных препаратов биологического происхождения, которые являются приоритетами для осуществления фармаконадзора. Уполномоченные органы государств-членов могут также потребовать введение статуса дополнительного мониторинга для лекарственного препарата при определенных обстоятельствах, например, по результатам проведения пострегистрационного исследования безопасности или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

13.2.2. Обмен данными и прозрачность.

Статус дополнительного мониторинга должен доводиться до сведения работников системы здравоохранения и пациентов таким образом, чтобы число сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях повышалось, но при этом не создавалась чрезмерная тревога. Это можно достигнуть, например, подчеркивая необходимость лучшей характеристики профиля безопасности нового лекарственного препарата путем выявления дополнительных рисков, но соотнося эти потенциальные риски с доказанными преимуществами и терапевтической пользой данного лекарственного препарата. Общедоступный список лекарственных препаратов со статусом дополнительного мониторинга должен постоянно обновляться уполномоченным органом государства-члена в сфере обращения лекарственных средств. Кроме того, сотрудники системы здравоохранения и пациенты должны иметь возможность легко распознавать эти продукты по их маркировке. Публикация списка вместе с соответствующим сообщением должна побуждать сотрудников системы здравоохранения и пациентов сообщать о всех подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, подлежащие дополнительному мониторингу.

13.3. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга

13.3.1. Обязательные критерии включения.

В список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, включаются следующие категории лекарственных препаратов:

а) лекарственные препараты, регистрируемые на территориях государств-членов, содержащие новое действующее вещество, которое

до вступления в силу настоящих Правил не было зарегистрировано ни в одном из государств-членов в составе какого-либо лекарственного препарата;

б) лекарственные препараты биологического происхождения, регистрируемые на территории государства-члена после вступления в силу настоящих Правил;

в) лекарственные препараты, на которые уполномоченным органом государства-члена было затребовано выполнение пострегистрационного исследования безопасности на момент выдачи удостоверения о государственной регистрации или после выдачи удостоверения о государственной регистрации.

13.3.2. Дополнительные (факультативные) критерии включения.

По запросу уполномоченного органа государства-члена лекарственные препараты могут быть включены в список подлежащих дополнительному мониторингу на основании следующих дополнительных критериев включения:

рекомендации по применению лекарственного препарата содержат существенные ограничения, необходимые для обеспечения его безопасного и эффективного применения;

уполномоченным органом государства-члена определено использование иных мер по обеспечению безопасности лекарственного препарата в системе управления рисками;

уполномоченным органом государства-члена установлено обязательство для держателя регистрационного удостоверения провести пострегистрационное исследование эффективности.

Решение по включению лекарственного препарата в список подлежащих дополнительному мониторингу должно также учитывать вопрос о целесообразности данного статуса с учетом иных

дополнительных мероприятий фармаконадзора, предложенных в плане управления рисками.

13.4. Критерии определения начального времени корректировки списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу

13.4.1. Обязательные критерии.

Для лекарственных препаратов, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных препаратов биологического происхождения начальный период включения составляет 5 лет с даты регистрации на территории государства-члена.

13.4.2. Дополнительные критерии.

Для лекарственных препаратов, включенных список на основании установления определенных условий (проведение пострегистрационных исследований безопасности, эффективности, требований к системе управления рисками), период включения в список связан с выполнением соответствующих условий и обязательств, возложенных на держателя регистрационного удостоверения, и определяется уполномоченным органом государств-членов сообразно их выполнению и получаемым результатам.

На протяжении жизненного цикла лекарственного препарата возможно его неоднократное включение в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

13.5. Обязанности уполномоченных органов государств-членов

Уполномоченным органам государств-членов следует:

а) информировать уполномоченные органы других государств-членов о принятом решении по включению регистрируемых

(зарегистрированных) лекарственных препаратов в список подлежащих дополнительному мониторингу, обеспечить представление электронной ссылки на веб-страницу уполномоченного органа государства-члена, где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

б) опубликовать на сайтах в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» список лекарственных препаратов, зарегистрированных на территориях государств-членов, которые подлежат дополнительному мониторингу. В списке указывается электронная ссылка на сайт уполномоченного органа государства-члена в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

в) информировать уполномоченные органы других государств-членов о зарегистрированных по национальной процедуре лекарственных препаратах, включенных в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

г) учитывать список подлежащих дополнительному мониторингу лекарственных препаратов при определении частоты и особенностей выполняемых процедур по обнаружению сигналов;

д) информировать соответствующего держателя регистрационного удостоверения о принятии решения по включению в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

е) принимать все надлежащие меры для того, чтобы сотрудники системы здравоохранения и пациенты сообщали о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат,

включенный в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

ж) выполнять ежемесячное обновление списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

13.6. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

Держатель регистрационного удостоверения обязан:

а) включить в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, символ черного треугольника ▼, а также стандартное пояснение о дополнительном мониторинге;

б) включить информацию о статусе дополнительного мониторинга в любой материал, который будет распространяться среди работников системы здравоохранения и пациентов, а также должен приложить все усилия, чтобы стимулировать репортирование нежелательных реакций, как это согласовано с уполномоченными органами государств-членов;

в) представить уполномоченным органам государств-членов данные и подтверждения статуса выполнения каких-либо условий, накладываемых данными уполномоченными органами;

г) представить соответствующие изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению по включению или удалению черного символа и стандартизированной пояснительной формулировки в порядке, установленном Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского

применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88.

13.7. Черный символ и пояснительная записка

Для лекарственных препаратов, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению должны содержать обозначение перевернутого черного равнобедренного треугольника ▼, которое сопровождается следующей пояснительной надписью:

«Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к сотрудникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях».

После того как лекарственный препарат включен в список или удален из него, держатель регистрационного удостоверения обязан внести соответствующие изменения в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению, чтобы включить или удалить черный символ (в зависимости от обстоятельств), заявление и стандартную пояснительную записку.

Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из списка делается при выполнении процедуры, установленной правом Союза или законодательством государства-члена (процедуры регистрации или перерегистрации, внесения изменений в общую характеристику лекарственного препарата и др.), то содержание общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению требуется обновить до завершения

процедуры, чтобы включить в информацию о лекарственном препарате или удалить из нее черный треугольник и стандартную пояснительную записку.

Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из него принимается вне рамок проведения процедуры, установленной международными договорами и актами, составляющими право Союза, или законодательством государств-членов, то держатель регистрационного удостоверения обязан в установленном порядке внести соответствующие изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению.»