



Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Изменения законодательного регулирования фармаконадзора
в Российской Федерации и Евразийском Экономическом Союзе

С.В. Глаголев - заместитель начальника Управления, начальник отдела
организации фармаконадзора Управления организации государственного
контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора

15 сентября 2016 года, г. Москва

Эволюция подходов к обеспечению качества, эффективности и безопасности

лекарственных средств

- Предпосылки**
- Снижение роли «блокбастерной» стратегии
 - Развитие «рациональных» технологий поиска лекарственных средств (rational drug discovery)
 - Развитие биотехнологий
 - необходимость управления рисками биологических ЛС
 - Сегментация рынка, орфанные ЛС
 - Рост доли биоаналогов
 - Глобализация и необходимость трансфера технологий
 - Возрастание нагрузки на регуляторные органы вследствие усложнения разработки и производства ЛС



Интеграция принципов «встроенного качества» в :

1. разработку ЛС
2. управление рисками
3. обеспечение качества

Обеспечивает:

- раннее выявление и предупреждение дефектов качества и проблем безопасности;
- безопасное использование «сложных» продуктов;
- Ускорение вывода на рынок «специальных» лекарственных средств;
- постоянное совершенствование продукта;
- снижение административных барьеров («профилактика» дефектов качества и прогнозирования изменений);
- снижение себестоимости;
- повышение эффективности фармаконадзора;
- непрерывное научно-обоснованное развитие регуляторных требований.

Источники:

- Debnath, S., Raj, V. P., Prasanth, G., & Babu, M. N. (2013). Quality by design: a modern approach to pharmaceutical development. *American Journal of Pharm Research*, 3(7)
- Rathore AS, Mhatre R (2009), *Quality by Design for Biopharmaceuticals: Principles and Case Studies*, Wiley
- PriceWaterhouseCooper (2007) *Pharma 2020: The vision Which path will you take?*

Организация фармаконадзора в Российской Федерации



Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

(в ред. Федерального закона от 22.12.2014 №429-ФЗ)

Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов

.....

3. Субъекты обращения лекарственных средств, **обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, серьезных нежелательных реакциях** лекарственных препаратов, непредвиденных нежелательных реакциях лекарственных препаратов, индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности, а также иных фактов и обстоятельств, представляющих угрозу жизни или здоровью человека и животных **при применении лекарственных препаратов, выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах.**

4. **Владельцы регистрационных удостоверений, юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований ... обязаны** в порядке, установленном соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, **осуществлять прием, учет, обработку, анализ и хранение поступающих сообщений** о всех серьезных нежелательных и непредвиденных нежелательных реакциях а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека, либо влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата.

5. **При выявлении информации о серьезных нежелательных и непредвиденных нежелательных реакциях..... иных фактах и обстоятельствах, влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, владельцы регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований, .обязаны принять меры, направленные на устранение негативных последствий применения данных лекарственных препаратов, предупреждение причинения вреда жизни и здоровью пациентов, защиту населения от применения таких препаратов, а также на дополнительное изучение эффективности и безопасности данных лекарственных препаратов.**

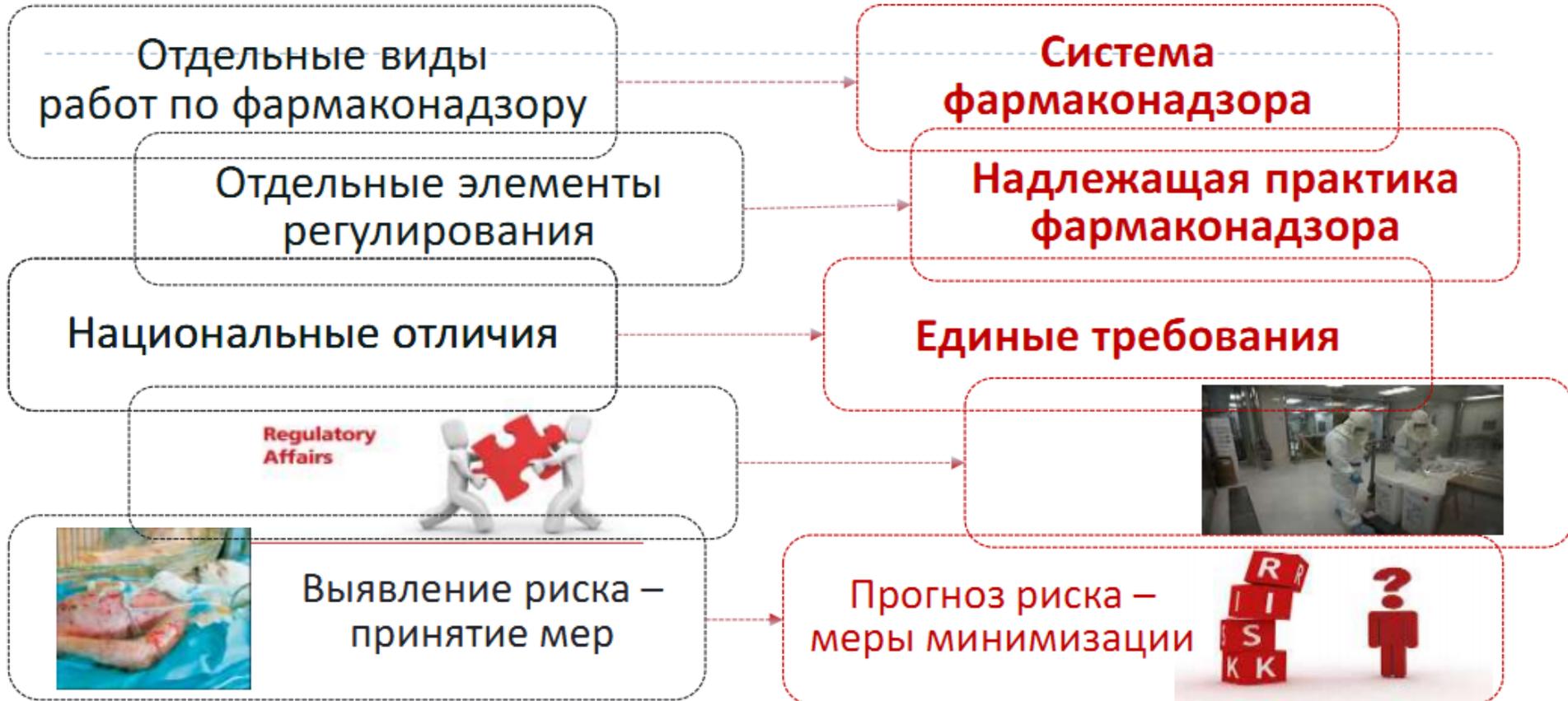
Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

(в ред. Федерального закона от 22.12.2014 №429-ФЗ)

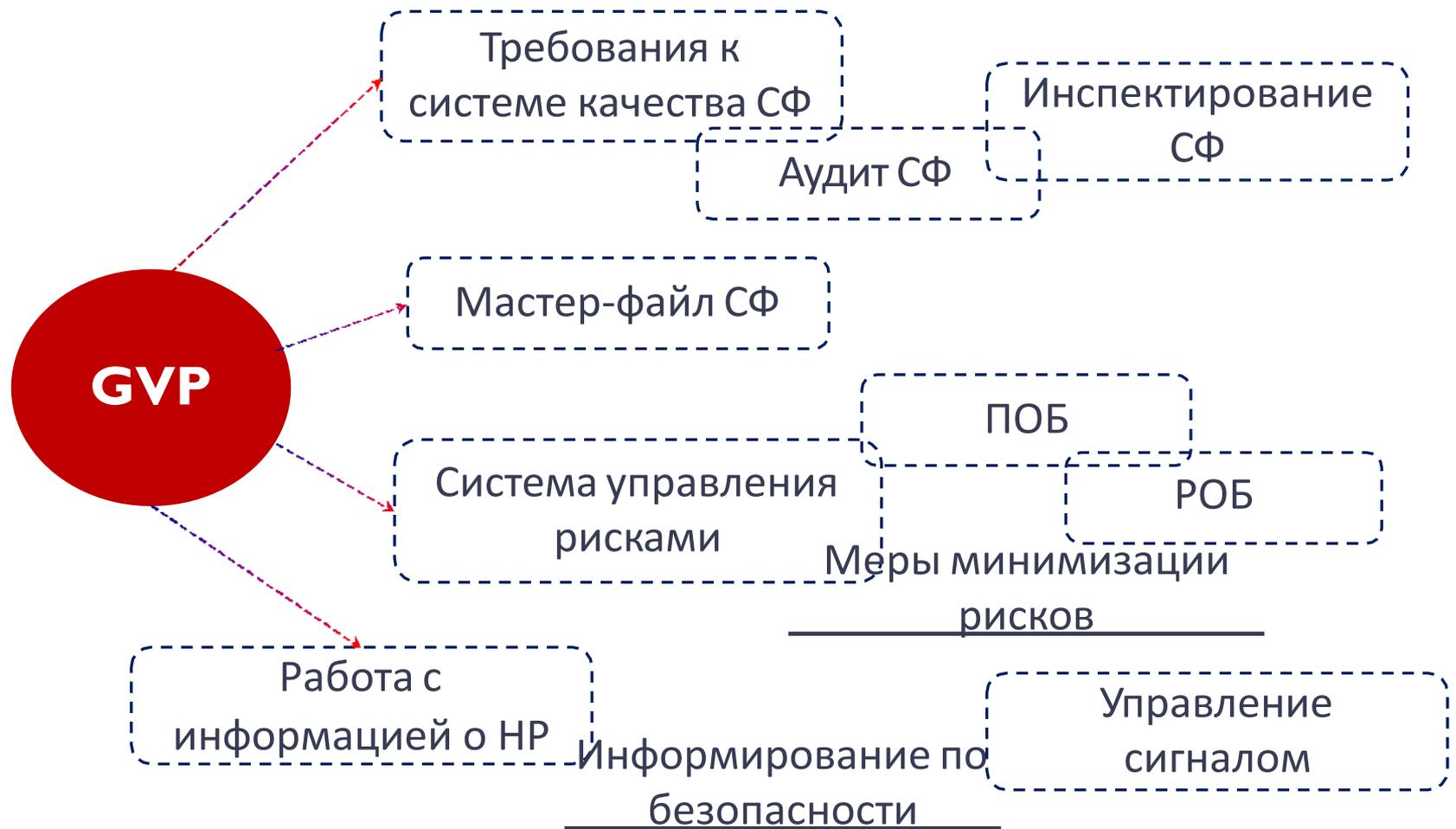
Статья 65. Приостановление применения лекарственного препарата

При неисполнении или ненадлежащем исполнении владельцами регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации, либо уполномоченными ими другими юридическими лицами обязанностей, установленных частями 3 и 4 статьи 64 настоящего Федерального закона, уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в установленном им порядке рассматривает вопрос о приостановлении применения соответствующих лекарственных препаратов.

Концептуальные изменения



GVP – стандарт системы фармаконадзора



Проект Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»

- Гармонизирован с руководством по Надлежащей практике фармаконадзора (GVP) Евразийского Экономического Союза
- Организация экспертизы поступающих в Росздравнадзор данных по безопасности лекарственных препаратов в подведомственной экспертной организации Росздравнадзора
- Детальные требования к срочному сообщению отдельных видов нежелательных реакций для держателей РУ, организаций, проводящих КИ, и медицинских организаций
- Требования к предоставлению периодических отчетов по безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов (ПОБ) и отчетов по безопасности лекарственных препаратов, изучаемых в клинических исследованиях (РОБ)
- Требования к держателям регистрационных удостоверений предоставлять в Росздравнадзор планы управления рисками (ПУР) при выявлении новых проблем безопасности лекарственных препаратов
- Гармонизированные в руководствами ICH и GVP ЕАЭС формы основных документов в области (извещение о нежелательной реакции на зарегистрированный лекарственный препарат, извещение о НР на препарат в клиническом исследовании, ПОБ, РОБ, ПУР)

ЗАПОВЕДИ GVP

- 1) Понять и принять философию GVP
- 2) Установить персональную ответственность
- 3) Создать простые документы
- 4) Провести обучение всего персонала
- 5) Фиксировать все события
- 6) Управлять изменениями и отклонениями
- 7) Не усложнять и вовремя остановиться
- 8) Не обманывать себя!
- 9) Ежедневно двигаться вперед

Функции уполномоченного лица по фармаконадзору



Обзор **профиля безопасности и соотношения польза-риск**

Владение полной информацией о **ММР, иных обязательствах** в отношении безопасности ЛП

ПРИБ: участие в разработке и утверждении протоколов; владение полной информацией по назначенным, проводимым и их результатам

ПУР: участие в разработке, дополнение

Функции по фармаконадзору: обеспечение выполнения

Чрезвычайные ситуации по безопасности: помощь в подготовке регуляторных мер

РО: обеспечение качества представляемых данных
Представление полных и своевременных **ответов на запросы**

Представление всей информации в отношении **соотношения польза-риск**

Функционирование как единое **контактное лицо** с 24-часовым доступом

Мастер-файл СФ: обязательная информация



Информация об **УЛФ**

Организационная структура,
делегированная деятельность по ФН

Источники информации по безопасности

Компьютерные системы, базы данных

Процессы: процедурная документация,
описание процессов

Методы мониторинга СФ

СК СФ (процедурная документация,
обучение, аудит)

Приложения

ФАРМАКОНАДЗОР В КОМПАНИИ – РАЗРАБОТЧИКЕ ЛП / ДЕРЖАТЕЛЕ РУ

- **Назначить** Уполномоченного по фармаконадзору (УПФ) и известить об этом РЗН.
- **Регламентировать** фармаконадзор - подготовить и утвердить СОПы.
- **Осуществлять** фармаконадзор - исполнять СОПы, оставляя документальный след:
 - Организация обучения УПФ и всех сотрудников;
 - Организация сбора, хранения, анализа информации по безопасности ЛП (будет Приказ);
 - Подготовка Мастер-файла системы фармаконадзора (будут Правила GVP);
 - Подготовка раздела «Безопасность» в Протоколе КИ (Руководство по экспертизе);
 - Подготовка Отчета по безопасности разрабатываемого ЛП (DSUR - сроки и оценка ОПР);
 - Участие в подготовке Отчета о КИ (Руководство по экспертизе);
 - Экспресс-отчетность (и ее анализ) и периодическая отчетность (PSUR, ПООБ, Приказ 757н);
 - Подготовка спецификации по безопасности медицинского продукта (в составе СМП);
 - Подготовка и контроль Плана управления рисками (будут Правила GVP);
 - Подготовка к аудитам (самопроверка) и инспекциям (внешние проверки – с 2016 или 2017 г.).

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

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

2.18.2. 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.

2.18.3. 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. Другая организация может подвергаться проверкам по усмотрению **уполномоченного** органа в соответствующем государстве-члене.

2.18.4. В целях контроля выполнения контрактных договоренностей по фармаконадзору рекомендуется выполнение держателем регистрационного удостоверения регулярных аудитов организаций, которым были делегированы функции по фармаконадзору.

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 выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору. 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.

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.

Проект приказа Росздравнадзора «О порядке
осуществления фармаконадзора»
-исчисление сроков экспресс-отчетности (в КИ и
пострегистрационном периоде)

Сроки для сообщений исчисляются с даты отправителю
стали известны следующие сведения:

- 1) информация, позволяющая идентифицировать юридическое или физическое лицо, выявившее реакцию;
- 2) информация, позволяющая идентифицировать физ. лицо, у которого наблюдалась НР;
- 3) информация, позволяющая идентифицировать ЛП;
- 4) информация, позволяющая идентифицировать симптомы или исход нежелательной реакции, которая определена как серьезная и непредвиденная.

Проект приказа Росздравнадзора-экспресс отчетность держателей РУ

Сообщения в течение 15 календарных дней:

1. серьезные НР в Российской Федерации
2. НР в РФ при злоупотреблении препаратом, намеренной передозировке, воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, в случаях использования для умышленного причинения вреда жизни и здоровью
3. отсутствие эффективности ЛП для заболеваний, представляющих непосредственную угрозу жизни, вакцин, ЛП для предотвращения беременности, когда *отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и/или спецификой его заболевания*, выявленных в России
4. угроза жизни и здоровью при применении off-label
5. угрозе жизни и здоровью а вследствие ошибок инструкции или маркировки;
6. угрозе жизни и здоровью вследствие передачи инфекций через ЛП
7. угроза жизни и здоровью, выявленная при анализе научной литературы
8. угроза жизни и здоровью, связанная с нарушением держателями РУ обязательств по обеспечению пациентов ЛП
9. изменения досье, порядка отпуска, приостановление, отмена регистрации, другие ограничения за рубежом вследствие проблем безопасности

Сигнал безопасности (GVP ЕАЭС)

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

Сигнал безопасности (GVP ЕАЭС)

- **Новый идентифицированный сигнал (Newly identified signal)** – сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетного периода периодического отчета по безопасности, с указаниями дальнейших действий для его оценки.
- **Сигнал, по которому выполняется работа (Ongoing signal)** – сигнал, который был выявлен до отчетного периода периодического отчета по безопасности и на дату окончания сбора данных находился в процессе оценки
- **Валидированный сигнал (Validated signal)** – сигнал, для которого в процессе выполнения валидации и оценке подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой потенциальной причинно- следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого лекарственного препарата и развитием неблагоприятного последствия и, следовательно, определена необходимость комплекса дальнейших действий по оценке сигнала.
- **Закрытый сигнал (Closed signal)** – сигнал, оценка которого была завершена в отчетный период составления периодического отчета по безопасности.

Обработка сигнала



Выявление сигнала

Валидация сигнала

Анализ и приоритизация сигнала

Оценка сигнала

Рекомендации по действиям

Обмен информацией

Проект приказа Росздравнадзора-Периодические отчеты по безопасности (ПОБ)

- Формат- ICH PRBER
- Периодичность и сроки очередных ПОБ для МНН и группировочных названий утверждаются Росздравнадзором (перечень).
- Для ЛП, не включенных в перечень, срок
 - от даты первой регистрации в мире:
 - 1) каждые 6 мес. на протяжении первых 2 лет;
 - 2) ежегодно на протяжении последующих 2 лет;
 - 3) далее – каждые 3 года.
- ПОБ представляются в срок, не превышающий 100 календарных дней от даты окончания сбора данных.
- Внеочередной ПОБ
 - может быть запрошен при выявлении непредвиденных НР или данных по безопасности, изменяющих отношение польза/риск
 - представляется в Росздравнадзор в срок, не превышающий 100 календарных дней от даты окончания сбора данных

Периодический отчет по безопасности

Представление исчерпывающего и критического анализа соотношения польза-риск лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и их кумулятивного влияния на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата

Обзор сигналов, оценка сигналов: новые, рассматриваемые, завершённые

Обобщенная информация по проблемам безопасности (важные идентифицированные риски, потенциальные риски, отсутствующая информация)

Оценка пользы

Оценка рисков, характеристика рисков

Интегрированный анализ соотношения польза-риск, оценка процедуры анализа

Заключения, действия

Проект приказа Росздравнадзора-экспресс отчетность организаций, на имя которых выданы разрешения на проведение КИ

- **7 календарных дней**- летальные или угрожающих жизни серьезные непредвиденные НР на исследуемый ЛП в России, если иное не предусмотрено протоколом
- **15 календарных дней**-
 - иные серьезные непредвиденные НР на исследуемый ЛП выявленных в клинических исследованиях, разрешенных к проведению в России;
 - угроза жизни и здоровью вследствие неэффективности ЛП;
 - превышение частоты серьезных НР на исследуемый ЛП по сравнению с описанной в документации КИ
 - угроза жизни и здоровью, выявленная в ходе доклинических и иных клинических исследований ЛП
- Реакции, связанные с плацебо, не подлежат отчетности
- Реакции на зарегистрированный ЛП направляются в порядке постмаркетинговой экспресс-отчетности

Проект приказа Росздравнадзора-Отчеты по безопасности разрабатываемых ЛП (DSUR)

- Формат EAC GCP DSUR, к РОБ прилагается копия брошюры исследователя
- Ежегодно-от даты начала первого КИ лекарственного препарата в мире или от даты первой государственной регистрации в мире.
- Предоставляются в срок , не превышающий 80 календарных дней от даты окончания сбора данных
- Внеочередной РОБ
 - может быть запрошен при выявлении сведений, изменяющих отношение польза/риск
 - представляется в Росздравнадзор в срок, не превышающий 60 календарных дней от даты окончания сбора данных

Проект приказа Росздравнадзора- контрольно-надзорные мероприятия

- Контроль соблюдения субъектами обращения лекарственных средств законодательных требований к клиническим исследованиям ЛП, хранению, перевозке, ввозу, отпуску, реализации лекарственных средств, применению ЛП
- Проверки -в соответствии с Федеральным законом от 26.12.2008 № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля»

Приказ Минздрава России от 07.09.2015 N 5539 «Об утверждении порядка осуществления выборочного контроля качества ЛС для медицинского применения»

При формировании плана выборочного контроля качества лекарственных средств Росздравнадзором учитывается следующая информация:

- 1) результаты государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств;
- 2) результаты выборочного контроля качества лекарственных средств за предыдущие периоды;
- 3) данные о выявлении недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств;
- 4) сведения о качестве лекарственных средств, содержащиеся в обращениях и заявлениях граждан, юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, информации от органов государственной власти, органов местного самоуправления, из средств массовой информации о фактах:
 - а) возникновения угрозы причинения вреда жизни, здоровью граждан;
 - б) причинения вреда жизни, здоровью граждан.

Проект приказа Росздравнадзора- контрольно-надзорные мероприятия

- Контроль соблюдения субъектами обращения лекарственных средств законодательных требований к клиническим исследованиям ЛП, хранению, перевозке, ввозу, отпуску, реализации лекарственных средств, применению ЛП
- Проверки -в соответствии с Федеральным законом от 26.12.2008 № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля»

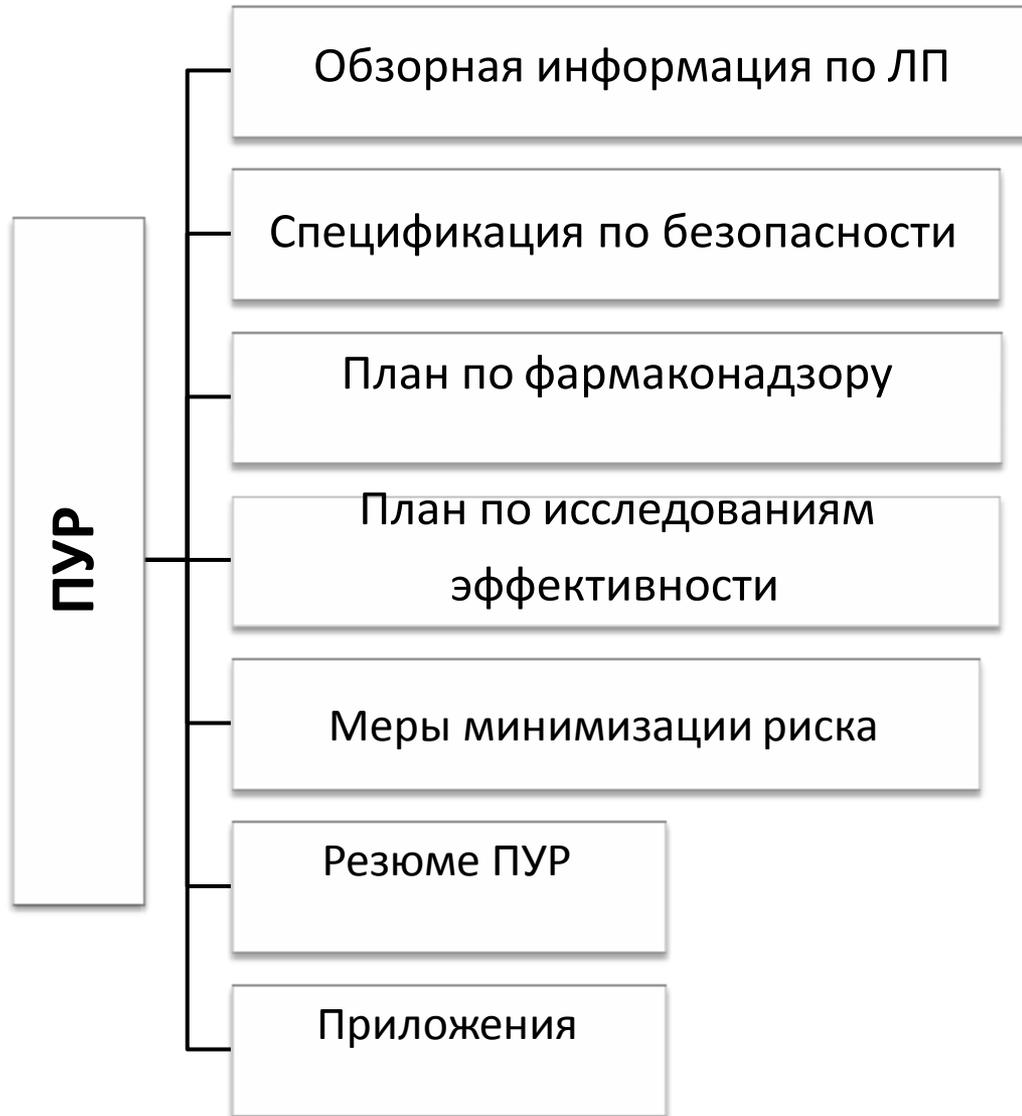
Проект приказа Росздравнадзора- выявление проблемы безопасности

- В течении 5 раб. дней с даты поступления заключения экспертной организации о выявлении новых данных, не описанных в инструкции или документации КИ, изменяющих отношение польза/риск Росздравнадзор уведомляет держателя РУ/разрешения на КИ
- Держатель РУ/разрешения на КИ
 - в течение 10 рабочих дней со дня получения уведомления Росздравнадзора, проводит проверку достоверности информации и представляет результаты проверки в Росздравнадзор.
 - В период проверки принимает необходимые меры для того, чтобы вред, связанный с обращением ЛП, не увеличился.
- В течении течение 10 рабочих дней с даты поступления результатов проверки Росздравнадзор информирует Минздрав о новых данных по безопасности и направляет информацию для рассмотрения возможности
 - внесения изменений в регистрационное досье,
 - отмены государственной регистрации,
 - проведении доклинических или клинических исследований ЛП, либо иных дополнительных исследований
 - необходимости/отсутствии необходимости приостановления применения или обращения ЛП на период проведения дополнительных исследований/внесения изменений в досье

Проект приказа Росздравнадзора- план управления рисками

- План управления рисками (ПУР) содержит:
 - подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку, предотвращение или минимизацию рисков ЛП
 - оценку эффективности данных мероприятий
- Может быть представлен держателем РУ самостоятельно
- Росздравнадзор в течении 30 раб. дней после получения результатов проверки достоверности новых данных по безопасности вправе запросить ПУР у держателя РУ
- ПУР представляется в течении 60 рабочих дней после запроса
- ПУР подлежит согласованию Росздравнадзора

Структура ПУР



Основная цель процесса управления рисками



Обеспечение
применения при
максимально
возможном
превышении пользы
над риском



ДРУ в отношении процесса управления рисками несут ответственность за:

- **обеспечение постоянного контроля рисков**, связанного с применением ЛС;
- **принятие всех мер по минимизации риска и достижения максимальной пользы**



ДРУ

Меры по предупреждению рисков

- Распространение информации о ЛС
 - Инструкция по применению
 - Специализированные образовательные программы
 - Аудиовизуальная информация
 - Руководства по ЛС для врачей, фармацевтов и пациентов (брошюры "Информация для пациентов")
- Контроль применения ЛС
 - Определение рецептурного статуса препарата
 - Определение круга лиц, имеющих право на его выписку/отпуск
 - Контроль за выпиской/отпуском
 - Контроль максимального количества, отпускаемого по одному рецепту, ограничение срока действия рецепта (увеличение частоты наблюдений)
 - Информированное согласие пациентов (в некоторых странах применяется в отношении зарегистрированных ЛС)
 - Ведение регистров пациентов
 - «Карточки пациентов», получающих препарат



*Спасибо
за
внимание!*